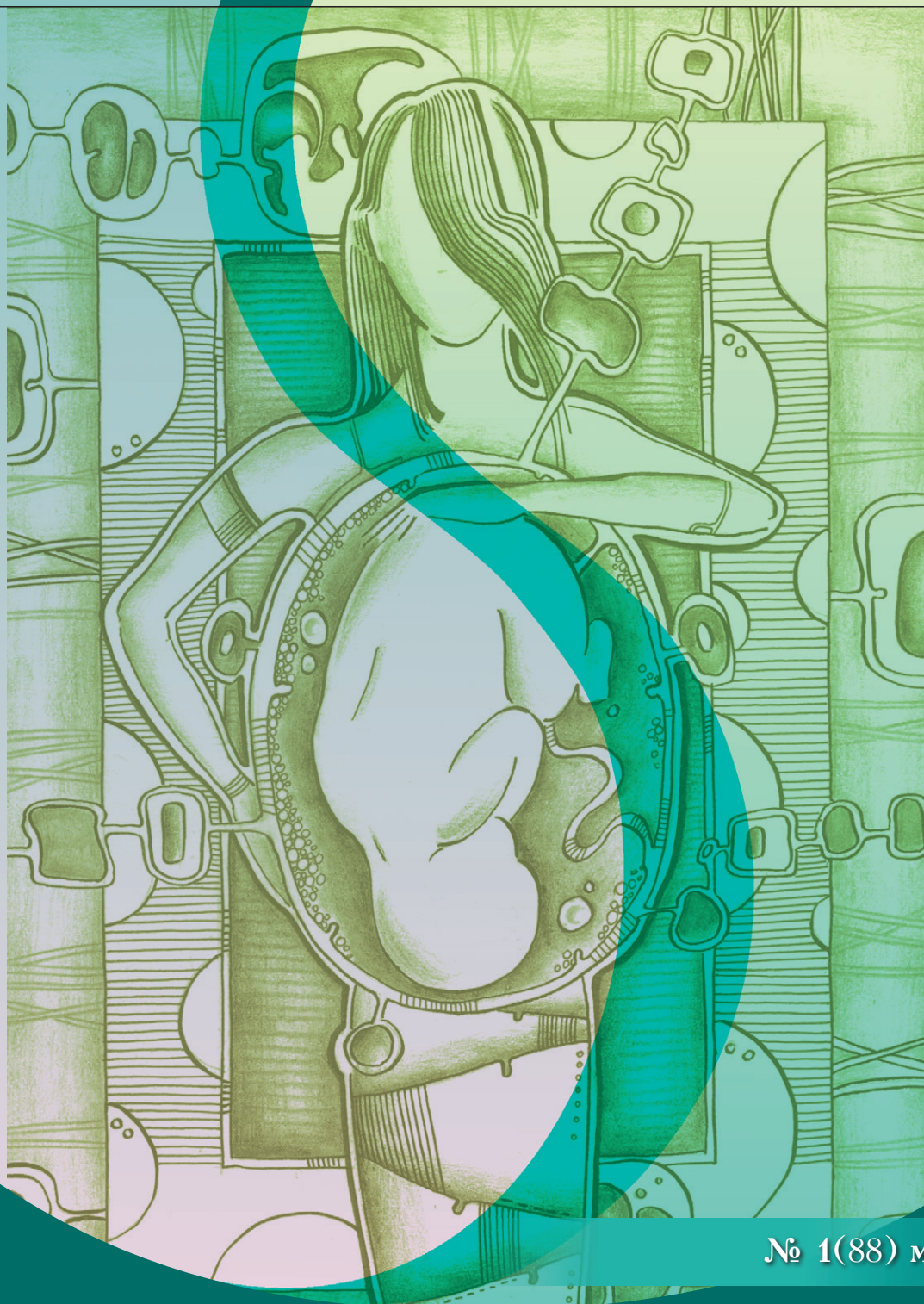


Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

Мать и Дитя

в Кузбассе

Mother and Baby in Kuzbass



16+

№ 1(88) март 2022



Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

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: 30.03.2022 г.
Дата выхода в свет: 01.04.2022 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».

Правила оформления научных статей,
направляемых для публикации,
расположены на сайте журнала:
[mednauki.ru/index.php/MD/information/
authors](http://mednauki.ru/index.php/MD/information/authors)

Главный редактор: Ю.И. РОВДА

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово) – зам. главного редактора, Котович М.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Лобанов Ю.Ф., д.м.н., проф. (Барнаул), Манеров Ф.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Перевощикова Н.К., д.м.н., проф. (Кемерово), Соболева М.К., д.м.н., проф. (Новосибирск), Черных Н.С., к.м.н., доц. (Кемерово) – ответственный секретарь, Щербак В.А., д.м.н., доцент (Чита), Яковлева Л.В., д.м.н., проф. (Уфа).

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Баринов 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), Сутурина Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск), 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 DOAJ, 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 и научной электронной библиотеки «КиберЛенинка».

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Кравченко Е.Н., Воронцова М.С. ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ, СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ	4
Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Зинчук С.Ф., Климанова А.Е., Строева В.П., Черных Н.С. АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ V). ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ТИМУСА С НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМОЙ И В ЧАСТНОСТИ С СОМАТОТРОПНЫМ ГОРМОНОМ И ИНСУЛИНОПОДОБНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА	11
Берг П.А., Ящук А.Г., Нафтулович Р.А., Зайнуллина Р.М., Попова Е.М., Янбарисова А.Р., Бердигулова Э.Ф. НОВЫЕ РЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ	21

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Медяникова И.В., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Чуловский Ю.И. ОСОБЕННОСТИ МАТОЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ АНОМАЛЬНОМ РАСПОЛОЖЕНИИ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ КУПОЛООБРАЗНЫМ ПЕССАРИЕМ ARABIN	28
Тришкин А.Г., Лесников А.И., Курганова Л.В., Луговой К.А., Бушмакин А.Д., Зуева Г.П., Шмелев А.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ У ИНФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН КУЗБАССА	36
Федосеева И.Ф., Урбан Е.Н., Бедарева Т.Ю. ВЛИЯНИЕ ЦИФРОВОГО ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ	41
Островская О.В., Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Турчанинов Д.В. ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ	45
Бондаренко М.В., Сиротченко Т.А. ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-22 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-17А У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВАМИ КРАПИВНИЦЫ	53
Парфёнова Я.А., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Просветов М.С., Паличев В.Н. ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛОГА ВАЗОПРЕССИНА ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ	60
Селиверстов И.А., Перевощикова Н.К., Крекова Н.П., Дракина С.А., Черных Н.С. НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГОТОВНОСТИ К ПРОЦЕССУ ШКОЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ ДЕТЕЙ ПОДГОТОВИТЕЛЬНОЙ ГРУППЫ ДОУ	66

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Алексеева А.Д., Жданова Н.А., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Центр Я. РЕДКОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ПСЕВДОГИПОПАРАТЕРИОЗ 1А ТИПА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА	75
Болгова И.В., Михайлова У.В., Могильная Н.В., Лихачева Т.Ю., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Центр Я. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ	79
Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Рыбников С.В., Мозес К.Б., Карелина О.Б., Золото Е.В. NEAR MISS: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С COVID-19	85
Васютинская Ю.В., Вебер Д.В., Жданов В.В., Пачгин В.И., Зарубина О.Б., Подушко А.А., Христова А.В., Карелина О.Б., Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Павленко В.В. БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИСХОДА РОДОВ	91

CONTENTS:

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Kravchenko E.N., Vorontsova M.S. PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY: MODERN VIEW OF THE PROBLEM	4
Minyaylova N.N., Rovda Yu.I., Zinchuk S.F., Klimanova A.E., Stroeva V.P., Chernykh N.S. THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART V). HORMONAL AND MORPHOLOGICAL INTERACTION OF THE THYMUS WITH THE NEUROENDOCRINE SYSTEM AND IN PARTICULAR WITH SOMATOTROPIC HORMONE AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR	11
Berg P.A., Yashchuk A.G., Naftulovich R.A., Zainullina R.M., Popova E.M., Yanbarisova A.R., Berdigulova E.F. NEW SOLUTIONS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADOLESCENT GIRLS	21

ORIGINAL ARTICLES

Barinov S.V., Tirkaya Yu.I., Medyannikova I.V., Kadcyna T.V., Lazareva O.V., Chulovskij Yu.I. FEATURES OF UTERINE BLOOD FLOW WITH AN ABNORMAL LOCATION OF THE PLACENTA AGAINST THE BACKGROUND OF CORRECTION OF THE CERVIX WITH A DOME-SHAPED PESSARY ARABIN	28
Trishkin A.G., Lesnikov A.I., Kurganova L.V., Lugovoi K.A., Bushmakina A.D., Zueva G.P., Shmelev A.A., Elgina S.I., Moses V.G., Rudaeva E.V., Moses K.B. SPERM DNA FRAGMENTATION IN INFERTILE MEN OF KUZBASS	36
Fedoseeva I.F., Urban E.N., Bedareva T.Y. IMPACT OF DIGITAL DISTANCE LEARNING ON THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS	41
Ostrovskaya O.V., Barinov S.V., Shamina I.V., Tirkaya YU.I., Turchaninov D.V. OPTIMIZATION OF MANAGEMENT TACTICS FOR PREGNANT WOMEN AFTER USING ART IN WOMEN WITH ENDOCRINE FACTOR INFERTILITY	45
Bondarenko M.V., Sirotschenko T.A. PREDICTIVE VALUE OF INTERLEUKIN-22 AND INTERLEUKIN-17A LEVELS IN YOUNG CHILDREN WITH RECURRENT URTICARIA	53
Parfenova Ya.A., Artyumuk N.V., Novikova O.N., Shibelgut N.M., Batina N.A., Prosvetov M.S., Palichev V.N. APPLICATION OF VASOPRESSIN ANALOGUE IN CAESAREAN SECTION IN WOMEN AT HIGH RISK OF BLEEDING	60
Seliverstov I.A., Perevoshchikova N.K., Krekova N.P., Drakina S.A., Chernykh N.S. NEUROPSYCHIC AND SOCIAL ASPECTS OF READINESS FOR THE SCHOOL EDUCATION OF PREPARATORY GROUP CHILDREN IN PRESCHOOL EDUCATIONAL INSTITUTIONS	66

CASE HISTORY

Alekseeva A.D., Zhdanova N.A., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Mozes K.B., Tsenter Y. A RARE HEREDITARY DISEASE: PSEUDOHIPOPARATHERIOSIS TYPE 1A IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST	75
Bolgova I.V., Mikhailova U.V., Mogilnaya N.V., Likhacheva T.Yu., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Mozes K.B., Tsenter Y. CLINICAL CASE OF FAMILIAL CARDIOMYOPATHY	79
Shibelgut N.M., Batina N.A., Moses V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Rybnikov S.V., Mozes K.B., Karelina O.B., Zolono E.V. NEAR MISS: CLINICAL CASES OF PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH COVID-19	85
Vasyutinskaya Yu.V., Weber D.V., Zhdanov V.V., Pachgin V.I., Zarubina O.B., Podushko A.A., Khristova A.V., Karelina O.B., Rudaeva E. .V., Mozes V.G., Elgina S.I., Pavlenko V.V. PREGNANCIES IN WOMEN WITH COVID-19. CLINICAL CASES OF THE OUTCOME OF CHILDBIRTH	91

Статья поступила в редакцию 19.12.2021 г.

Кравченко Е.Н., Воронцова М.С.

Омский государственный медицинский университет,
Многопрофильный центр современной медицины «Евромед»,
г. Омск, Россия

ПРЕЖДЕВРЕМЕННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ЯИЧНИКОВ, СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – актуальная проблема, приводящая к стойкому нарушению качества жизни, преждевременному развитию остеопороза, сердечно-сосудистых заболеваний и стойкому нарушению репродуктивной функции (бесплодию). Ввиду полиэтиологичности, на сегодняшний день не существует универсального метода профилактики, а существующие методы лечения могут только скомпенсировать клинические симптомы, но не могут вернуть репродуктивную функцию. Своевременное выявление пациенток групп риска, совместное их ведение с узкими специалистами (репродуктолог, терапевт, эндокринолог), может существенно улучшить продолжительность и качество жизни этих женщин.

Ключевые слова: преждевременная недостаточность яичников; бесплодие; аменорея; остеопороз

Kravchenko E.N., Vorontsova M.S.

Omsk State Medical University,
Multidisciplinary Center of Modern Medicine "Euromed", Omsk, Russia

PREMATURE OVARIAN INSUFFICIENCY: MODERN VIEW OF THE PROBLEM

Premature ovarian insufficiency (POI) is an urgent problem that leads to persistent impairment of the quality of life, premature development of osteoporosis, cardiovascular diseases and persistent impairment of reproductive function (infertility). Due to polyetiology, today there is no universal method of prevention, and existing methods of treatment can only compensate for clinical symptoms, but cannot return reproductive function. Timely identification of at-risk patients, their joint management with narrow specialists (reproductive specialist, therapist, endocrinologist) can significantly improve the duration and quality of life of these women.

Key words: premature ovarian insufficiency; infertility; amenorrhea; osteoporosis

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – редкая, но важная причина дефицита гормонов яичников и бесплодия у женщин. Помимо бесплодия, ПНЯ связана с множественными рисками для здоровья, включая неприятные симптомы менопаузы, снижение плотности костной ткани и повышенный риск переломов, раннее прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, психологическое воздействие, которое может включать депрессию, тревогу и снижение воспринимаемой психосоциальной поддержки, а также раннее снижение познавательной способности и синдром сухого глаза [1, 2]. ПНЯ определяется как прекращение функции яичников в возрасте до 40 лет. Именно известное трио симптомов: аменореи, повышенных гонадотропинов и дефицита эстрогенов, связано с долгосрочными последствиями для здоровья, включая значительное снижение фертильности, психологический стресс, вульвовагинальную атрофию, неврологические эффекты и общее сокращение жизни [3].

У женщин растущая популяция фолликулов, составляющих яичниковый резерв, определяется

при рождении и служит резервуаром для будущей фертильности. Этот резерв спящих примордиальных фолликулов и механизмы, контролирующие их избирательную активацию, составляющие обязательный этап фолликулогенеза, важны для определения результатов фертильности у женщин. Большая часть доступных данных о механизмах, ответственных за активацию примордиальных фолликулов, сосредоточена на выборе ключевых молекулярных путей, изученных в основном на животных моделях, с результатами, часто не идентичными у людей. Чрезмерная индукция активации примордиальных фолликулов может вызвать развитие преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) [4].

Распространенность. Распространенность ПНЯ оценивается в 1-2 % среди всего женского населения в целом [4, 5]. ПНЯ – это гетерогенное заболевание, диагностируемое у женщин в возрасте до 40 лет и описывающее широкий спектр нарушений функции яичников, от уменьшения резерва яичников до преждевременной недостаточности яичников.

Этиология. Этиопатогенез заболевания в большинстве случаев остается невыясненным. Тем не

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-4-10

Кравченко Е.Н., Воронцова М.С. Преждевременная недостаточность яичников, современный взгляд на проблему // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 4-10.

менее, у некоторых пациенток с ПНЯ выявлена связь с генетическими аномалиями, нарушениями обмена веществ, аутоиммунитетом, ятрогенными манипуляциями или инфекциями [4].

На генетическую этиологию приходится 20-25 % пациенток. Доказательства того, что ПНЯ может быть изолированным (несиндромным) или являться частью плейотропного генетического синдрома, подчеркивает высокую гетерогенность этиологии. Хромосомные аномалии как причина ПНЯ имеют распространенность от 10 % до 13 %. Например, при синдроме Шерешевского-Тернера (кариотип 45X) чаще всего наблюдается первичная аменорея, а мозаичные варианты со структурной аномалией второй X-хромосомы (изохромосома X (i), кольцевая X-хромосома, делеция длинного плеча X-хромосомы (Xq), делеция короткого плеча X-хромосомы (Xp)) дополняют наиболее распространенную цитогенетическую причину вторичной аменореи [6].

Таким образом, ПНЯ очень неоднородна по генетической этиологии. Тем не менее, идентификация причинных генов была сложной задачей при использовании подходов к генам-кандидатам. Недавние подходы с использованием секвенирования следующего поколения, особенно секвенирования всего экзона, в исследуемых крупных родословных ПНЯ выявили новые причинные факторы и предложили соответствующих кандидатов, в основном обогащенных репарацией повреждений ДНК, гомологичной рекомбинацией и мейозом. В ближайшем будущем использование секвенирования следующего поколения или полногеномное секвенирование помогут лучше определить гены, участвующие в сложных регуляторных процессах при данной патологии. Исследование секвенирования генов и возраста в период менопаузы представляет собой новую область, которая поможет раскрыть молекулярные механизмы, лежащие в основе патогенеза ПНЯ. Разъяснение генетической причины важно для интерпретации патогенеза ПНЯ, и в дальнейшем облегчит прогнозирование риска этого заболевания [7].

ПНЯ — это клинический синдром, который определяется потерей активности яичников в возрасте до 40 лет и имеет в некоторых наблюдениях коморбидный фон, увеличивая потенциально разрушительное воздействие на здоровье женщины физически и психологически. Основное аутоиммунное заболевание выявляется примерно у 20 % пациенток с ПНЯ, наиболее частыми из которых являются заболевания щитовидной железы и надпочечников. Тем не менее, в большинстве случаев этиология поражения яичников в этих случаях неизвестна. Механизм повреждения яичников обычно вызывается антителами, а аутоиммунная ПНЯ обычно характеризуется клеточной инфильтрацией клеток теки растущих фолликулов различными воспалительными клетками. Тем не менее, присутствуют другие различные факторы и белки неизвестного клинического значения.

Основным диагностическим инструментом для идиопатической ПНЯ является наличие аутоантител к различным компонентам яичников, которые убедительно подтверждают возможность аутоиммунной этиологии ПНЯ. Лечение основной причины ПНЯ является основной стратегией, хотя иммуносупрессивная терапия должна рассматриваться в выбранной популяции с четко определенным аутоиммунным ПНЯ и, как и при идиопатической ПНЯ, у которых возможно возобновление активности яичников. Хотя причина ПНЯ в большинстве клинических случаев остается неустановленной, аутоиммунные процессы являются причиной примерно в 4-30 % наблюдений больных с ПНЯ [8].

Клиника. Симптомы включают те, которые связаны с естественной менопаузой (ночная потливость и сухость влагалища), а также с долгосрочными побочными эффектами дефицита эстрогена (остеопороз и сердечно-сосудистые заболевания). Последние, как полагают, объясняют более короткую продолжительность жизни, связанную с ПНЯ. [9]. Текущие диагностические критерии Европейского общества репродукции человека и эмбриологии [10] включают: аменорея или олигоменорея в течение как минимум четырех месяцев и повышение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) > 25 МЕ/л, измеренное дважды (с четырехнедельным интервалом).

Диагностика. В случае наличия затруднений при определении стадии репродуктивного старения рекомендуется проводить гормональное обследование пациенткам [11-15]: исследование уровня ФСГ в сыворотке крови у женщин до 45 лет с менопаузальными симптомами, включая аменорею или нерегулярные менструации [16], у женщин до 45 лет с синдромом поликистозных яичников, аблацией эндометрия, или у женщин, нуждающихся в дифференциальной диагностике аменореи; у женщин до 45 лет после гистерэктомии без придатков; исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, атипичных вазомоторных симптомов, нарушений сна, быстрой утомляемости, колебаний веса; исследование уровня пролактина в крови у женщин для дифференциальной диагностики причин олигоменореи/аменореи, галактореи [17].

При обращении пациентки с проблемой бесплодия спектр гормонального исследования расширяется: наряду с исследованием уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), определяют и лютеинизирующий гормон (ЛГ), и общий эстрадиол в крови на 2-5 день менструального цикла [18-20].

Уровень ФСГ ≥ 12 МЕ/л ассоциирован с высокой вероятностью «бедного» ответа яичников на стимуляцию и низкими шансами наступления беременности [21]. Целесообразно одновременно исследовать уровень ФСГ и антимюллерова гормона (АМГ). С целью подготовки к программе ВРТ рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня АМГ в крови [22]. Также с целью уточ-

нения причины бесплодия рекомендовано направлять пациентку на исследование уровня пролактина [22]; при признаках гирсутизма – на исследование уровня свободного тестостерона в крови на 2-5 день менструального цикла [23-25].

Кроме того, исследование уровня АМГ в крови применяется для прогноза ПНЯ в результате ятрогенных факторов. В сравнении с ФСГ и ингибином В, АМГ является более чувствительным критерием повреждения яичников даже при низких дозах радио- или химиотерапии. Содержание АМГ не только отражает активность яичников до лечения, но и определяет возможность восстановления овариальной функции после применения химио- и радиотерапии [26]. Уровень АМГ до проведенной терапии дает возможность стратифицировать группы риска по последующему повреждению функции яичников. Женщин с исходным более высоким содержанием АМГ относят к группе с умеренным и низким риском овариального повреждения на фоне химио- и лучевой терапии [27-29].

Чувствительность и специфичность теста в отношении развития аменореи составляет 98,2 % и 80,0 % соответственно [30]. Rosendahl и соавт. (2010) продемонстрировали, что предсказательная ценность уровня АМГ не зависела от возраста пациентки, типа химиотерапии и наличия обоих или только одного яичника [31]. Стоит отметить, что изначально АМГ может быть снижен у пациенток с гемобластомами. Возможные причины понижения АМГ до химиотерапии на фоне злокачественных заболеваний крови до сих пор остаются неизвестными. Вероятно, развитие системного воспаления на фоне генерализации онкологического процесса приводит к повреждению клеток гранулезы и снижению концентрации АМГ [32].

Возможность исследовать уровень АМГ для предсказания овариального ответа при контролируемой индукции овуляции оказала огромное влияние на профилактику формирования синдрома гиперстимуляции яичников и других ятрогенных осложнений [33]. Женщины с риском повышенного ответа яичников на стимуляцию подвергаются более тщательному ультразвуковому и гормональному мониторингу. Высокий уровень АМГ позволяет подобрать соответствующую дозу ФСГ и протокол стимуляции в программах ВРТ [34].

Также, с целью уточнения причины бесплодия, проводят исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и определение содержания антител к тиреопероксидазе в крови [35, 36]. Специфический неинвазивный надежный диагностический тест для диагностики аутоиммунной этиологии отсутствует; поэтому пациенты должны проходить скрининг на наличие наиболее распространенных аутоантител, т.е. антител к стероидным клеткам, антител против яичников и антител против щитовидной железы [8].

Лечение. Пациенткам с ПНЯ рекомендуется заместительная гормональная терапия (ЗГТ) эстрадиолом в сочетании с прогестагенами в циклическом режиме [37]. В качестве эстрогенного компонента

возможно назначать пероральные формы эстрадиола (эстрадиола валерат 1-2 мг/сут или трансдермальные формы эстрадиола (эстрадиол в форме геля 2 мг/сут или эстрадиол 50-100 мкг/сут в виде пластыря) в сочетании с микронизированным прогестероном в дозе 200 мг/сут или дидрогестероном 10 мг/сут на срок 14 дней с 14 дня цикла для профилактики гиперпластических процессов эндометрия [38].

ЗГТ настоятельно рекомендуется женщинам с ПНЯ, в основном для облегчения вазомоторных и мочеполовых симптомов. Кроме того, было показано, что ЗГТ играет роль в защите костей и, вероятно, также в первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний. Имеется мало данных об оптимальном виде, режиме и дозе ЗГТ. При назначении необходимо учитывать предпочтение пациентом пути и метода введения каждого компонента ЗГТ, а также потребности в контрацептивах. У женщин с ПНЯ физиологическая замена эстрогена (и прогестерона) важна для их здоровья, и споры, связанные с использованием ЗГТ у женщин в постменопаузе, неприменимы. Мнения пациентов и индивидуальные предпочтения в зависимости от маршрута, дозы, и режим гормонального лечения должны быть приняты во внимание для достижения высоких показателей соблюдения. Женщины с ПНЯ должны находиться под наблюдением многопрофильной бригады, например гинеколога, эндокринолога, диетолога и психолога [39].

Хотя заместительная гормональная терапия, основной терапевтический подход к лечению ПНЯ, помогает облегчить сопутствующие симптомы, она не решает эффективно проблему фертильности. Вероятность самопроизвольного зачатия у женщин с ПНЯ очень ограничена и составляет от 4 % до 8 %. Для современной медицины лечение бесплодия у пациенток с ПНЯ является сложной задачей. Проблема в том, что не существует эффективных методов лечения, повышающих активность яичников у пациенток с ПНЯ. В настоящее время донорство ооцитов считается единственным проверенным методом лечения бесплодия у пациенток с ПНЯ. Однако в настоящее время наблюдается значительный прогресс в развитии методов сохранения фертильности. В области ПНЯ это относится к криоконсервации ооцитов, эмбрионов и ткани яичников. Кроме того, следует упомянуть новые методы, известные как активация спящих фолликулов *in vitro*, и возможное использование стволовых клеток [39].

Вспомогательные репродуктивные методы также неэффективны у этих женщин. Таким образом, эффективный подход к ведению пациенток с ПНЯ в высшей степени оправдан. Было идентифицировано несколько механизмов, связанных с ПНЯ, включая отсутствие функции рецептора фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), изменения в контроле апоптоза, мутации в *Sal-like 4* гена и дефицит тимулина или базонуклина-1. Вышеупомянутое может быть хорошей мишенью для генной терапии,

чтобы исправить дефекты, ведущие к ПНЯ. Цель этого обзора — обобщить текущий опыт исследований в области данной патологии, в которых использовалась генная терапия, и обсудить возможные будущие направления в этой области [40].

С целью подготовки к переносу размороженных эмбрионов после их криоконсервации пациентке с ПНЯ или нерегулярным менструальным циклом, или с тонким эндометрием рекомендовано назначать циклическую гормональную терапию препаратами эстрадиола валерата или эстрадиола в фолликулярную фазу и препаратами прогестерона или дидрогестерона перед переносом размороженных эмбрионов, с продолжением сочетанной гормональной поддержки в посттрансферном периоде [41-45].

В целом, новые области исследований гормональной терапии у женщин с ПНЯ должны быть сосредоточены на повышении ожидаемой продолжительности жизни, качестве жизни и неврологической функции. Кроме того, срочно необходимы рандомизированные контролируемые испытания, сравнивающие трансдермальный эстрадиол с пероральными эстрогенами в отношении эффективности, удовлетворенности пациентов и побочных эффектов [46].

Концентрация андрогенов падает с возрастом [47]. Существует много споров о том, приводит ли прекращение функции яичников (в любом возрасте) к более быстрому снижению концентрации андрогенов. Основная ошибка в этой области исследований — отсутствие надежных тестов на тестостерон. Хотя жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия кажется наиболее точной и чувствительной для измерения относительно низких уровней тестостерона у женщин по сравнению с мужчинами, в большинстве доступных исследований — отсутствие надежных тестов на тестостерон. Хотя жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия кажется наиболее точной и чувствительной для измерения относительно низких уровней тестостерона у женщин по сравнению с мужчинами, в большинстве доступных исследований — отсутствие надежных тестов на тестостерон. Хотя жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия кажется наиболее точной и чувствительной для измерения относительно низких уровней тестостерона у женщин по сравнению с мужчинами, в большинстве доступных исследований — отсутствие надежных тестов на тестостерон. Хотя жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия кажется наиболее точной и чувствительной для измерения относительно низких уровней тестостерона у женщин по сравнению с мужчинами, в большинстве доступных исследований — отсутствие надежных тестов на тестостерон. Хотя жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия кажется наиболее точной и чувствительной для измерения относительно низких уровней тестостерона у женщин по сравнению с мужчинами, в большинстве доступных исследований — отсутствие надежных тестов на тестостерон. Хотя жидкостная хроматография — тандемная масс-спектрометрия кажется наиболее точной и чувствительной для измерения относительно низких уровней тестостерона у женщин по сравнению с мужчинами, в большинстве доступных исследований — отсутствие надежных тестов на тестостерон.

Несмотря на все неопределенности, из предыдущих глав стало ясно, что женщины с ПНЯ, спонтанными или ятрогенными, могут страдать от долгосрочных последствий для здоровья, таких как снижение половой функции, неврологические жалобы и снижение плотности костей. Было высказано предположение, что по этим показаниям может использоваться заместительная андрогенная терапия.

Супрафизиологические концентрации андрогенов могут привести к акне, гирсутизму, снижению голоса и андрогенной алопеции. Однако они не часто описывались в исследованиях, в которых женщины получали до 300 мкг тестостерона в день. В исследовании Buster JE [50], в котором также участвовали 54 (10 %) женщины с хирургическим вмешательством, сообщалось о незначительном увеличении алопеции, акне и снижении голоса (5,3 % против 2,6 %, 7,5 % против 4,1 %, 3,0 % против 1,5 % соответственно). Наиболее частым побочным эффектом трансдермальной терапии тестостероном был нежелательный рост волос (вне кожи головы) (9 % в группе лечения против 5,3 % в группе плацебо).

В литературе [9] представлены данные об изучении альтернативных методов лечения ПНЯ. В частности, опубликованы отчеты о применении лекарственных трав, иглоукалывания, применении пентоксифиллина, токоферола. Важно подчеркнуть, что эти исследования представляют доказательства очень низкого качества и что на показания для эффективности может влиять изменчивый характер ПНЯ.

Альтернативные и дополнительные методы лечения привлекают женщин с ПНЯ, поскольку они считаются естественными, с меньшими побочными эффектами, чем заместительная гормональная терапия.

Поскольку альтернативные методы лечения продаются как пищевые добавки, а не как медицинские препараты, они не подпадают под действие правил стандартизации (например, формулы и состава травяного препарата) или необходимости исследований, подтверждающих их эффективность и безопасность.

Не обнаружено найти никаких РКИ, когортных исследований или исследований случай-контроль эффективности и безопасности альтернативных и дополнительных методов лечения фертильности и вазомоторных симптомов у женщин с ПНЯ.

В плане достижения беременности данные пациентки, безусловно, являются перспективными в плане реализации протоколов с применением донорских ооцитов. Вероятность достижения беременности со своими крайностями в программах ВРТ у данных женщин крайне низкая. При спонтанном росте фолликула возможно проведение программ ВРТ в естественном цикле, но вероятность получения ооцита также остается низкой.

На стадии изучения находятся такие варианты лечения ПНЯ, как применение соматотропного гормона [51] и метод активации яичников [52], предложенный японским ученым Кавамура, при котором с помощью лапароскопической методики и наличия специального микроинструмента, врачи получают ткань яичника с первичными фолликулами на начальной стадии их созревания, помещают в специальную питательную среду до полного созревания, затем осуществляют оплодотворение и

подсадку обратно в организм женщины, ожидая запуск собственного фолликулогенеза.

Профилактикой ПНЯ может являться оценка семейного анамнеза у молодых пациенток при рутинном приеме гинеколога. При выявлении групп риска, рекомендованы программы «отсроченного материнства» (криоконсервация ооцитов) [53].

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:

- Panay N, Anderson RA, Nappi RE, Vincent AJ, Vujovic S, Webber L, Wolfman W. Premature ovarian insufficiency: an International Menopause Society White Paper. *Climacteric*. 2020; 23(5): 426-446. doi: 10.1080/13697137.2020.1804547.
- Sullivan SD, Sarrel PM, Nelson LM. Hormone replacement therapy in young women with primary ovarian insufficiency and early menopause. *Fertil Steril*. 2016; 106(7): 1588-1599. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.046.
- Tsiligiannis S, Panay N, Stevenson JC. Premature Ovarian Insufficiency and Long-Term Health Consequences. *Curr Vasc Pharmacol*. 2019; 17(6): 604-609. doi: 10.2174/1570161117666190122101611.
- Ford EA, Beckett EL, Roman SD, McLaughlin EA, Sutherland JM. Advances in human primordial follicle activation and premature ovarian insufficiency. *Reproduction*. 2020; 159(1): R15-R29. doi: 10.1530/REP-19-0201.
- Rudnicka E, Kruszewska J, Klicka K, Kowalczyk J, Grymowicz M, Skórska J, Pięta W, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency – aetiopathology, epidemiology, and diagnostic evaluation. *Prz Menopauzalny*. 2018; 17(3): 105-108. doi: 10.5114/pm.2018.78550.
- Barros F, Carvalho F, Barros A, Dória S. Premature ovarian insufficiency: clinical orientations for genetic testing and genetic counseling. *Porto Biomed J*. 2020; 5(3): e62. doi: 10.1097/j.pbj.0000000000000062.
- Jiao X, Ke H, Qin Y, Chen ZL. Molecular Genetics of Premature Ovarian Insufficiency. *Trends Endocrinol Metab*. 2018; 29(11): 795-807. doi: 10.1016/j.tem.2018.07.002.
- Kirshenbaum M, Orvieto R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019; 36(11): 2207-2215. doi: 10.1007/s10815-019-01572-0.
- Webber L, Anderson RA, Davies M, Janse F, Vermeulen N. HRT for women with premature ovarian insufficiency: a comprehensive review. *Hum Reprod Open*. 2017; 2017(2): hox007. doi: 10.1093/hropen/hox007.
- European IVF-monitoring Consortium (EIM), European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE), Calhaz-Jorge C, De Geyter C, Kupka MS, de Mouzon J, et al. Assisted reproductive technology in Europe, 2013: results generated from European registers by ESHRE. *Hum Reprod*. 2017; 32(10): 1957-1973.
- Ortmann O, Beckermann M, Inwald E, Strowitzki T, Windler E, Tempfer C. Peri- and postmenopause – diagnosis and interventions interdisciplinary S3 guideline of the association of the scientific medical societies in Germany (AWMF 015/062): short 41 version. *Arch Gynecol Obstet*. 2020; 302. doi: 10.1007/s00404-020-05682-4.
- Armeni E. et al. Maintaining postreproductive health: A care pathway from the European Menopause and Andropause Society (EMAS). *Maturitas*. 2016; 89: 63-72. doi: 10.1016/j.maturitas.2016.04.013.
- Lumsden MA. The NICE Guideline – Menopause: diagnosis and management. *Climacteric*. 2016; 19(5): 426-429. doi: 10.1080/13697137.2016.1222483.
- Stuenkel CA, et al. Treatment of Symptoms of the Menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015; 100(11): 3975-4011. doi: 10.1210/jc.2015-2236.
- National Collaborating Centre for Women's and Children's Health (UK). Menopause: Full Guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence. London, 2015.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS, FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018; 143(3): 393-408. doi: 10.1002/ijgo.12666.
- Menopause Practice (5th Edition): A Clinician's Guide. The North American Menopause Society, 2014.
- O'Flynn N. Assessment and treatment for people with fertility problems: NICE guideline. *Br J Gen Pract*. 2014; 64(618): 50-51.
- Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018; 33(9): 1602-1618.
- Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(5): 1413-1439.
- Broekmans FJ, Kwee J, Hendriks DJ, Mol BW, Lambalk CB. A systematic review of tests predicting ovarian reserve and IVF outcome. *Hum Reprod Update*. 2006; 12(6): 685-718.
- Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and metaanalysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3332-3340.
- Zhang C-H, Ma K, Yuan B-C, Yuan Y, Chen Y-X. Bushen Huoxue herbal medicine for treating hyperprolactinemia in women: a Meta-analysis. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 2019; 44(6): 1087-1093.

24. Amiri M, Tehrani FR, Bidhendi-Yarandi R, Behboudi-Gandevani S, Azizi F, Carmina E. Relationships Between Biochemical Markers of Hyperandrogenism and Metabolic Parameters in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and MetaAnalysis. *Horm Metab Res.* 2019; 51(1): 22-34.
25. Dulohery K, Trottmann M, Bour S, Liedl B, Alba-Alejandre I, Reese S, et al. How do elevated levels of testosterone affect the function of the human fallopian tube and fertility? New insights. *Mol Reprod Dev.* 2020; 87(1): 30-44. doi: 10.1002/mrd.23291.
26. Decanter C, Morschhauser F, Pigny P, Lefebvre C, Gallo C, Dewailly D. Anti-Müllerian hormone follow-up in young women treated by chemotherapy for lymphoma: preliminary results. *Reprod Biomed Online.* 2010; 20: B 280-285. doi: 10.1016/j.rbmo.2009.11.010.
27. Lie Fong S, Laven JSE, Hakvoort-Cammel FGAJ, Schipper I, Visser JA, Themmen APN, et al. Assessment of ovarian reserve in adult childhood cancer survivors using anti-Müllerian hormone. *Hum Reprod.* 2009; 24: 982-990. doi: 10.1093/humrep/den487.
28. Gracia CR, Sammel MD, Freeman E, Prewitt M, Carlson C, Ray A, et al. Impact of cancer therapies on ovarian reserve. *Fertil Steril.* 2012; 97: 134-140.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.10.040.
29. Anderson RA, Rosendahl M, Kelsey TW, Cameron DA. Pretreatment anti-Müllerian hormone predicts for loss of ovarian function after chemotherapy for early breast cancer. *Eur J Cancer.* 2013; 49: 3404-3411. doi: 10.1016/j.ejca.2013.07.014
30. Dillon KE, Sammel MD, Prewitt M, Ginsberg JP, Walker D, Mersereau JE, et al. Pretreatment antimüllerian hormone levels determine rate of posttherapy ovarian reserve recovery: acute changes in ovarian reserve during and after chemotherapy. *Fertil Steril.* 2013; 99: 477-483.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2012.09.039.
31. Rosendahl M, Andersen CY, la Cour Freiesleben N, Juul A, Løssl K, Andersen AN. Dynamics and mechanisms of chemotherapy-induced ovarian follicular depletion in women of fertile age. *Fertil Steril.* 2010; 94: 156-166. doi: 10.1016/j.fertnstert.2009.02.043.
32. Lawrenz B, Mahajan N, Fatemi HM. The effects of cancer therapy on women's fertility: what do we know now? *Futur Oncol.* 2016; 12: 1721-1729. doi: 10.2217/fon2015-0004.
33. Nelson SM, Yates RW, Fleming R. Serum anti-Müllerian hormone and FSH: prediction of live birth and extremes of response in stimulated cycles implications for individualization of therapy. *Hum Reprod.* 2007; 22: 2414-2421. doi: 10.1093/humrep/dem204.
34. Broer SL, Dolleman M, Opmeer BC, Fauser BC, Mol BW, Broekmans FJM. AMH and AFC as predictors of excessive in controlled ovarian hyperstimulation: a meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011; 17: 46-54. doi: 10.1093/humupd/dmq034.
35. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity With Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2019; 322(7): 632-641.
36. Busnelli A, Paffoni A, Fedele L, Somigliana E. The impact of thyroid autoimmunity on IVF/ICSI outcome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2016; 22(6): 775-790.
37. Xiaoxia Chang et al. Effects of luteal estradiol pre-treatment on the outcome of IVF in poor ovarian responders. *Gynecol Endocrinol.* 2013; 29(3): 196-200.
38. Clinical recommendation. Women infertility. 2021 (Клинические рекомендации. Женское бесплодие. 2021.)
39. Machura P, Grymowicz M, Rudnicka E, Pięta W, Calik-Ksepka A, Skórska J, Smolarczyk R. Premature ovarian insufficiency-hormone replacement therapy and management of long-term consequences. *Prz Menopauzalny.* 2018; 17(3): 135-138. doi: 10.5114/pm.2018.78559.
40. Męczekalski B, Maciejewska-Jeske M, Podfigurna A. Reproduction in premature ovarian insufficiency patients – from latest studies to therapeutic approach. *Prz Menopauzalny.* 2018; 17(3): 117-119. doi: 10.5114/pm.2018.78554.
41. Atabekov I, Hobeika E, Sheikh U, El Andaloussi A, Al-Hendy A. The Role of Gene Therapy in Premature Ovarian Insufficiency Management. *Biomedicines.* 2018; 6(4): 102. doi: 10.3390/biomedicines6040102.
42. The use of estrogens in ART programs. Scientific and practical recommendations. RARH. 2015. Russian (Применение эстрогенов в программах ВРТ. Научно-практические рекомендации. РАРЧ. 2015.)
43. Liao X, Li Z, Dong X, Zhang H. Comparison between oral and vaginal estrogen usage in inadequate endometrial patients for frozen-thawed blastocysts transfer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(10): 6992-6997.
44. Jung H, Roh HK. The effects of E2 supplementation from the early proliferative phase to the late secretory phase of the endometrium in hMG-stimulated IVF-ET. *J Assist Reprod Genet.* 2000; 17(1): 28-33.
45. Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017.
46. Vartanyan E, Tsaturova K, Devyatova E. Thin endometrium problem in IVF programs. *Gynecol Endocrinol.* 2020; 36(sup1): 24-27.
47. Davis SR, Davison SL, Donath S, Bell RJ. Circulating androgen levels and self-reported sexual function in women. *JAMA.* 2005; 294(1): 91-96. doi: 10.1001/jama.294.1.91.
48. Stanczyk FZ. Measurement of androgens in women. *Semin Reprod Med.* 2006; 24(2): 78-85. doi: 10.1055/s-2006-939566.
49. Labrie F. Impact of circulating dehydroepiandrosterone on androgen formation in women. *Menopause.* 2011; 18(5): 471-473. doi: 10.1097/gme.0b013e3182146d7f.
50. Buster JE. Transdermal menopausal hormone therapy: delivery through skin changes the rules. *Expert Opin Pharmacother.* 2010; 11(9): 1489-99. doi: 10.1517/14656561003774098.

51. Blumenfeld Z. Front What Is the Best Regimen for Ovarian Stimulation of Poor Responders in ART/IVF? *Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 11: 192. doi: 10.3389/fendo.2020.00192.
52. Kawamura K, Kawamura N, Hsueh AJ. Activation of dormant follicles: a new treatment for premature ovarian failure? *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016; 28(3): 217-222. doi: 10.1097/GCO.0000000000000268.
53. Management of women with premature ovarian insufficiency. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. December 2015.

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 ОБ АВТОРАХ

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

ВОРОНЦОВА Мария Сергеевна, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, репродуктолог, отделение вспомогательных репродуктивных технологий, ООО МЦСМ «Евромед», г. Омск, Россия.
E-mail: ms.vorontsova@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of obstetrics and gynecology N 1, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

VORONTSOVA Maria Sergeevna, candidate of medical sciences, gynecologist, reproductologist, Multidisciplinary Center of Modern Medicine «Euromed», Omsk, Russia.
E-mail: ms.vorontsova@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 8.03.2022 г.

Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Зинчук С.Ф., Климанова А.Е., Строева В.П., Черных Н.С.
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

АСПЕКТЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ТИМУСА) ДЕТСКОГО ВОЗРАСТА (ЧАСТЬ V). ГОРМОНАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ВЗАИМОСВЯЗИ ТИМУСА С НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМОЙ И В ЧАСТНОСТИ С СОМАТОТРОПНЫМ ГОРМОНОМ И ИНСУЛИНОПОДОБНЫМ ФАКТОРОМ РОСТА

Литературный обзор включает данные о взаимодействии тимуса с нейроэндокринной системой, о гормональных и морфологических взаимосвязях тимуса с соматотропным гормоном и инсулиноподобным фактором роста (ИФР), влиянии гормона роста (ГР) на возрастную инволюцию тимуса. Представлены результаты экспериментальных исследований и противоречивые данные о влиянии соматотропной оси (рецептор-ГР/ГР/ИФР-1) на тимопоэз, гомеостаз тимоцитов и периферических Т-клеток.

Ключевые слова: соматотропный гормон; гормон роста; тимус; инволюция; инсулиноподобный фактор роста; ИФР-1; тимопоэз

Minyaylova N.N., Rovda Yu.I., Zinchuk S.F., Klimanova A.E., Stroeve V.P., Chernykh N.S.
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

THE THYMUS GLAND (THYMUS) ASPECTS IN CHILDREN (PART V). HORMONAL AND MORPHOLOGICAL INTERACTION OF THE THYMUS WITH THE NEUROENDOCRINE SYSTEM AND IN PARTICULAR WITH SOMATOTROPIC HORMONE AND INSULIN-LIKE GROWTH FACTOR

The literature review includes data on the interaction of the thymus with the neuroendocrine system, hormonal and morphological relations between the thymus, somatotrophic hormone and insulin-like growth factor (IGF), the effect of growth hormone (GH) to age-related thymus involution. The results of experimental studies and contradictory data to the effect of the somatotrophic axis (receptor-GR/GR/IGF-1) on thymopoiesis, homeostasis of thymocytes and peripheral T cells are presented.

Key words: somatotrophic hormone; growth hormone; thymus; involution; insulin-like growth factor; IGF-1; thymopoiesis

На современном этапе, в условиях новой инфекции COVID-19, в клинической практике вновь становятся приоритетными аспекты, связанные с иммуногенезом и управлением иммунитета, его взаимосвязями с другими системами.

ТИМУС КАК ПОСРЕДНИК МЕЖДУ ИММУННОЙ И ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМАМИ

Наиболее важным аспектом (направлением) «контроля» иммуногенеза является его эндокринная регуляция обусловленная взаимодействием тимуса с нейроэндокринной системой [1, 2]. И в последние десятилетия тимус рассматривают как звено, кооперирующее функции иммунной и эндокринной систем [1, 3-7]. В 90-е годы прошлого столетия в ряде исследований было показано, что в результате сложных внутренних структур-

но-функциональных взаимосвязей тимус играет важнейшую роль в гормональном равновесии, действуя синхронно с гипофизарно-надпочечниковым комплексом на иммуногенез и лимфопоэз. При этом тимус является обязательной точкой пересечения для взаимодействия этих основных систем через межклеточные сигнальные процессы [1, 5, 7, 8]. На сегодня иммунную и эндокринную системы рассматривают как единый структурно-функциональный блок, а соматотропному гормону (СТГ) и другим гипофизарным гормонам отводят при этом роль регуляторных сигналов [10]. Предпосылками для изучения данного направления могут считаться исследования 30-х годов XX века, когда была обнаружена инволюция тимуса крысы после гипофизэктомии [11, 12]. В то же время, в других исследованиях при проведении гипофизэктомии у животных отмечали значительное увеличение тиму-

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-11-20

Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Зинчук С.Ф., Климанова А.Е., Строева В.П., Черных Н.С. Аспекты вилочковой железы (тимуса) детского возраста (Часть V). Гормональные и морфологические взаимосвязи тимуса с нейроэндокринной системой и в частности с соматотропным гормоном и инсулиноподобным фактором роста // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 11-20.

са. Аналогичные изменения наблюдали у анэнцефалов [1].

В результате было выдвинуто предположение, что между тимусом и гипофизом имеет место функциональная связь, проявляющаяся взаимным усилением выработки ряда гормонов. Особенно существенную роль в этой цепочке со стороны гипофиза играют СТГ, пролактин, производные проопиомеланокортина, а со стороны тимуса – тимулин и тимопоэтин. Адекватное функционирование данных взаимодействий обеспечивает, в свою очередь, нормальную функцию тимуса [1, 13].

Гормон роста (ГР), являясь одним из представителей семейства факторов роста, вырабатывается и депонируется в основном в передней доле гипофиза под контролем гипоталамических гормонов (ГР-рилизинг-гормон, ингибирующий высвобождение ГР гипоталамический фактор, соматостатин), при этом он продуцируется и другими типами клеток, включая лейкоциты [14].

В настоящее время известно, что тимоциты и первичные культуры эпителиальных клеток тимуса также могут производить и секретировать гормон роста [15-17]. Кроме того, нелимфоидные тимусные эпителиальные клетки (ТЭК) секретируют такие регуляторные пептиды, как соматотропин, гонадотропины, аденокортикотропный гормон, тиреотропин, эндорфины и энкефалины, пролактин, что свидетельствует о том, что сама вилочковая железа выступает не только как иммунный орган, но и как эндокринный. И на современном этапе перечисленным гормонам и нейропептидам отводится ведущая роль в гомеостатической функции тимуса [5, 18]. Следует отметить, что в настоящее время к истинным гормонам тимуса относят: α 1-тимозин (являющийся продуктом процессинга протимозина- α), тимулин, тимопоэтины I и II, а также их активный пентопептидный фрагмент – тимопентин. Исторически тимулин (или тимусный гуморальный фактор) является первым тимусным гормоном, который был обнаружен в сыворотке крови, он связан с белком-носителем. Кроме того, в крови присутствует белок-ингибитор тимулина. В результате ряда экспериментов было доказано, что тимус является единственным источником тимулина, который полностью исчезает из крови при проведении тимэктомии [3, 4].

При этом основные специфические гормоны тимуса выполняют не только внутренние функции (собственное использование тимусом), но и внешние. А именно, тимопоэтин усиливает экспрессию проопиомеланокортина, секрецию СТГ (как продукт процессинга), а тимулин стимулирует выработку СТГ и пролактина [3]. В свою очередь, пролактин способствует выживанию и пролиферации ранних предшественников Т-клеток. Так, клетки тимуса пожилых крыс-реципиентов (имеющих исходно признаки инволюции тимуса) при пересадке клеток аденомы гипофиза, секретирующих ГР и пролактин, оказались восстановленными [19, 20].

Помимо того, что тимус служит активным гормональным источником, он является и мишенью или

«плацдармом» для действия/влияния других гормонов. В тимусе обнаружены клетки-мишени почти для всех известных гормонов и нейропептидов, в т.ч. и для СТГ. Так, эксперименты по изучению тимотропного влияния ГР показали наличие атрофии тимуса у соматотропин-дефицитных мышей, и подобный же эффект наблюдался после лечения мышей с интактным гипофизом ГР-антисывороткой [14].

Вопрос о том, что снижение продукции ГР связано с инволюцией тимуса находит свое отражение и в других источниках [11, 12, 14, 20]. Приводятся доказательства того, что трансгенные мыши со сверхэкспрессией ГР, а также мыши и взрослые люди, получавшие рекомбинантные формы гормона, имеют увеличенный тимус. Гормон роста может также модулировать микросреду тимуса за счет увеличения секреции цитокинов, хемокинов и тимулина, модулируя при этом адгезию и миграцию тимоцитов [7, 14, 15].

Известно, что основные гормоны вилочковой железы (тимулин, тимозин, тимопоэтин) стимулируют созревание тимусзависимых лимфоцитов, осуществляющих главные функции иммунной системы – это обеспечение противовирусного и противоопухолевого иммунитета, а также отторжение чужеродных тканей и органов при их пересадке [1, 4]. При этом циркадные ритмы, свойственные тимулину, совпадают с циркадными ритмами гормонов гипофизарно-надпочечниковой оси. В свою очередь, функциональное состояние надпочечников зависит и от активности тимуса. Так, тимэктомия сопряжена со стойким снижением уровня кортизола (в крови, моче) и увеличением массы надпочечников. Из тимуса выделен фактор, ингибирующий функцию коры надпочечников. При этом взаимодействие тимуса с надпочечниками осуществляется через нервную систему, гипофиз и гипоталамус, а, следовательно, и через СТГ [1]. Ранее отмечалось, и в настоящее время доказано, что СТГ, помимо своих определяющих функций (продольный рост кости, скелетное созревание, накопление костной массы), принимает активное участие в развитии и функционировании иммунной системы организма [13, 14]. Его стимулирующее влияние сказывается на тимусе, селезенке, Т- и В-лимфоцитах, а экспрессия высокоаффинных рецепторов для гормона роста отмечена на клетках костного мозга, тимуса, спленоцитах, периферических лимфоцитах и макрофагах. В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что гормон роста участвует в модуляции фагоцитарного звена иммунитета, которое является важным участком неспецифической резистентности и ранних процессов клеточного специфического иммунного ответа [13].

ВЛИЯНИЕ СТГ НА ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ ТИМУСА

Не только тимоциты и ТЭК, но и клетки микроокружения тимуса (ретiculoэндотелиальные, туч-

ные, дендритные, макрофаги, клетки APUD-серии) [21] постоянно продуцируют характерные для гипофиза гормоны. Это, прежде всего, гормон роста и пролактин, а также окситоцин, вазопрессин [20]. В свою очередь, гормоны, продуцируемые эндокринными железами, прежде всего гипофизом и надпочечниками (включая СТГ и глюкокортикоиды), также вовлечены в тимическое микроокружение [20]. Так, СТГ регулирует тимическое микроокружение, повышая секрецию и высвобождение цитокинов (прежде всего, интерлейкина-1 и интерлейкина-6) [22], хемокинов и тимулина [4, 20, 23-26], а также выработку белков внеклеточного матрикса [27]; увеличивает отложение (депонирование) белков, способствующих миграции клеток, таких как ламинины и стромальный клеточный фактор-1. В эксперименте миграция тимоцитов, полученных от трансгенной по гормону роста мыши или от мыши, в тимус которой был инъецирован этот гормон, усиливается в сторону источников стромального клеточного фактора-1 и ламининов [20]. Полученные данные наводят на мысль, что гормон роста индуцирует изменения репертуара Т-клеток тимуса и периферических лимфоидных органов, но окончательных экспериментальных данных, подтверждающих данное суждение, пока не представлено [1, 14, 15, 20].

Согласно единичным опубликованным данным, низкие уровни тимулина также совпадают с дефицитом продукции СТГ у детей, тогда как лечение гормоном роста последовательно восстанавливает эту эндокринную функцию тимуса, и данный процесс отмечается уже через 24 часа после гормональной инъекции [5]. Напротив, у пациентов с акромегалией («Акромегалия, код МКБ E22.0 — это тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией гормона роста (соматотропина, СТГ) у лиц с законченным физиологическим ростом и характеризующееся патологическим диспропорциональным периостальным ростом костей, хрящей, мягких тканей, внутренних органов, а также нарушением морфофункционального состояния сердечно-сосудистой, легочной системы, периферических эндокринных желез, различных видов метаболизма») были обнаружены повышенные уровни тимулина в сыворотке крови [20, 28]. В литературе описан случай, когда пациент с акромегалией и высоким уровнем ГР и ИФР-1 обладал гиперплазией тимуса, что было диагностировано при рентгеноскопии и компьютерной томографии [20].

Получены данные, что СТГ усиливает пролиферацию тимоцитов и ТЭК, миграцию последних через экстрацеллюлярный матрикс, повышает проникновение предшественников Т-клеток в тимус, ускоряет поступление незрелых тимоцитов к клеткам-«нянькам» и выход из них (что обусловлено действием ИФР-1 и ИФР-2), регулирует экспорт из тимуса зрелых тимоцитов [6, 20, 22, 24, 26, 29, 30].

По данным Savino W. et al. (2015), при увеличении содержания в крови СТГ масса тимуса увели-

чивается, а при снижении уровня СТГ имеет место подавление клеточного и гуморального иммунитета [20]. В то же время, удаление тимуса в эксперименте способствует увеличению уровня соматотропного гормона [20]. В исследованиях Lins M.P. et al. (2016) было показано, что введение мышам антител против гормона роста вызывает атрофию тимуса, а имплантация секретирующих ГР клеток из аденомы гипофиза у старых крыс увеличивает размер тимуса. В свою очередь, в эксперименте у карликовых мышей с дефицитом ГР его введение увеличивает клеточность тимуса и пролиферацию Т-клеток [12]. При Т-клеточном иммунодефиците соматотропный гормон стимулирует пролиферацию и дифференцировку Т-клеток путем усиления генерации цитотоксических Т-лимфоцитов, и секреция СТГ находится под прямым контролем гипоталамического дофамина, количество которого повышается при тимомегалии [20]. Опубликованы данные о клиническом случае гиперплазии тимуса у пациента, диагностированной через три месяца после начала приема рекомбинантного гормона роста с целью лечения соматотропной недостаточности [31]. Данные тимотропные свойства ГР можно частично объяснить противодействием индуцированным стрессом иммуносупрессивным глюкокортикоидам [12].

Следовательно, гормоны гипофиза, прежде всего ГР и пролактин, действуют как модуляторы иммунной системы и, подобно глюкокортикоидам (ГК), считаются связанными со стрессом гормонами, оказывая противоположное ГК действие на жизнеспособность и пролиферацию клеток тимуса [32].

В настоящее время получены результаты о том, что у взрослых в клетках иммунной системы содержатся разные изоформы СТГ: в цитоплазме Т- и В-лимфоцитов селезенки обнаруживается СТГ с молекулярным весом 100 кДа, а в ядрах клеток этот гормон имеет меньшую молекулярную массу — 48 кДа и 65 кДа. Предполагается, что образование изоформ СТГ является важным механизмом адаптации и/или защиты лимфоидных клеток от окислительного стресса [22]. По некоторым данным, ГР ослабляет воспаление и возрастное увеличение липотоксичности в тимусе [33].

Необходимо подчеркнуть, что многие эффекты (или реакции) гормона роста находятся под контролем инсулин-подобного фактора роста 1 (ИФР-1), а также ИФР-2 [20]. В том числе и в тимусе значимый ряд эффектов ГР опосредуются через ИФР-1. Сами клетки тимуса способны продуцировать и выделять ИФР-1, а также и экспрессировать соответствующий рецептор. В частности предполагают, что влияние ГР на тимус опосредовано через ИФР-1, так как ингибируется антителами к ИФР-1 или к ИФР-1-рецептору [5, 17, 34]. Определено, что ось ГР/ИФР-1 может модулировать экспрессию цитокинов, хемокинов, молекул и рецепторов экстрацеллюлярного матрикса в тимусе, свойства адгезии и миграции тимоцитов и способствует их выходу. По данным Mendes-da-Cruz D.A.

et al. (2018), эффекты ГР могут регулироваться ИФР-1, который, в свою очередь, может связывать IGF-R и рецептор инсулина [14].

В эксперименте линии мышинных ТЭК, обработанные ГР или ИФР-1, демонстрируют усиление продукции молекул экстрацеллюлярного матрикса (ЕСМ), таких как коллаген IV типа, фибронектин и ламинин, помимо экспрессии интегринов VLA-5 (интегрин α -5 и β -1, рецептор фибронектина) и VLA-6 (интегрин α -6 и β -1, рецептор ламинина). В свою очередь, лечение гормоном роста увеличивало адгезию тимоцитов и ТЭК, явление, которое блокировалось антителами против ИФР-1 и рецептора ИФР-1. Поскольку взаимодействия тимоцитов и ТЭК имеют решающее значение для физиологии тимуса и развития его клеток, можно предположить, что вместе ось ГР/ИФР-1, помимо ИФР-2 и инсулина, может формировать репертуар Т-клеток [14].

В целом экспериментально выявлено, что усиление эффекта гормона роста в результате продукции тимulina, экспрессия элементов экстраклеточного матрикса и адгезия развивающихся тимоцитов к ТЭК – всё это может быть заблокировано после обработки клеток антителами к ГР, к ИФР-1 или к рецептору ИФР-1 [20, 29].

Что касается ГР, продуцируемого клетками тимуса человека, то он способен стимулировать пролиферацию культивируемых тимоцитов [17]. Транскрипция ГР, а также ИФР-1, ИФР-2 и родственных им рецепторов, преимущественно происходит в ТЭК, но подобный процесс транскрипции ГР и ИФР-1-рецептора наблюдался и в Т-клетках тимуса, но на более низком уровне [35]. Также сообщалось, что экзогенный ГР способен стимулировать выработку тимulina и ИФР-1, а также пролиферацию ТЭК. Все эти результаты предполагают, что локально (непосредственно в тимусе) синтезированные ГР и ИФР-1 могут играть важную роль в качестве факторов роста тимоцитов и ТЭК [16, 36].

Выявлено, что тимоциты и ТЭК (корковые и мозговые) экспрессируют рецепторы для СТГ (обнаруженные и на макрофагах тимуса), а также пролактин, ИФР-1 и ИФР-2, которые играют роль в функционировании тимуса и дифференцировке Т-клеток. По данным Savino W. et al. (2015), экспрессия рецепторов гормона роста особенно выражена в незрелых тимоцитах как в эксперименте у мышей, так и у взрослых людей [20]. Следует отметить, что медулярные и субкапсулярные ТЭК содержат больше рецепторов СТГ относительно кортикальных, а максимальную экспрессию данных рецепторов среди тимоцитов имеют CD4-CD8-клетки.

Большинство эффектов СТГ и ИФР-1 в отношении тимоцитов возможно воспроизвести при действии пролактина. Не исключено, что усиление пролактин-зависимой пролиферации тимоцитов опосредовано инерлейкином-1, выработка которого также контролируется (стимулируется) тимусом. Кроме того, СТГ и пролактин оказывают влияние

на апоптоз тимоцитов, а именно, подавляют апоптоз, вызванный глюкокортикоидами.

Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о положительном влиянии оси соматотропов (прежде всего ГР и его проксимального медиатора ИФР-1) на тимопоэз. Введение ГР или ИФР-1 обладает тимотропным эффектом и обращает вспять инволюцию тимуса, усиливает тимопоэз у старых грызунов и ускоряет восстановление иммунитета у животных с иммунодефицитом [20, 39].

В то же время, данные результатов исследований Bodart G. et al. (2018) противоречат предыдущим, и указывают на то, что целостность оси рецептор ГР/ГР/ИФР-1 не требуется для гомеостаза тимоцитов и периферических Т-клеток [37, 40]. Авторы подчеркивают, что большинство представленных ранее данных получены из исследований, проведенных на модели карликовых мышей линии Snell-Bagg и Ames с сочетанной/множественной недостаточностью гипофиза (то есть, с отсутствием пролактина и тиреотропного гормона), что затрудняет выявление точной роли каждого из них и определение реального влияния ГР на гомеостаз Т-клеток. Данные мышинные модели характеризовались уменьшением количества клеток тимуса и резким снижением доли тимоцитов, у них наблюдались лимфопения, снижение относительной массы тимуса, ранняя инволюция тимуса и снижение первичного иммунного ответа по сравнению с некарликовыми. В то время как Bodart G. et al. (2018) исследовали модель мышей, никогда ранее не использовавшуюся для иммунной характеристики, с уникальным специфическим дефицитом только соматотропной оси рецептор ГР/ГР/ИФР-1. При этом у данных мышей не было обнаружено серьезных дефектов тимуса или иммунологических нарушений. В тимусе они демонстрировали небольшое снижение доли наиболее незрелой субпопуляции тимоцитов, но относительный вес и клеточность этого первичного иммунного органа оказались аналогичны таковым нормальных мышей и даже биологически старых животных [40].

Таким образом, Bodart G. et al. (2018) представляют серию исследований, проведенных на мышах только соматолиберин-пораженных (без дефекта других тропных гормонов), обнаруживающих отсутствие инволюции тимуса (с точки зрения относительного веса или клеточности), при этом отмечаются лишь незначительные изменения пропорций подмножеств тимоцитов. Полученные результаты, возможно, указывают на то, что для гомеостаза тимоцитов и периферических Т-клеток не требуется целостности соматотропной оси рецептор ГР/ГР/ИФР-1 [37, 40].

Pérez A.R. et al. (2019) также указывают, что ранее широко сообщалось о положительном влиянии оси соматотропов на тимопоэз. При этом авторы также подчеркивают, что большинство данных получены из исследований, проведенных на мышинных моделях с сочетанными дефицитами гипофиза

(дефицит ГР, пролактина и тиреотропного гормона), что затрудняет оценку реального влияния ГР на гомеостаз Т-клеток [37].

D'Attilio L. et al. (2018) в своих исследованиях по изучению нарушений иммунно-эндокринного ответа и возможных последствий для вилочковой железы при туберкулезе указывают, что степень, в которой СТГ может действовать в данной серии пациентов, неясна, поскольку повышение его уровня не сопровождалось увеличением ИФР-1, что возможно означает состояние резистентности к ГР [41].

ВОЗРАСТНАЯ ИЛИ ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ИНВОЛЮЦИЯ ТИМУСА И ЕЕ ВЗАИМОСВЯЗИ С ГОРМОНОМ РОСТА

В клинической практике важны знания о возрастных изменениях тимуса и влияния СТГ на его возрастную инволюцию.

Возрастная (физиологическая) инволюция тимуса происходит постепенно, начиная с первого года жизни, и представляет собой уменьшение массы и объема паренхимы органа с замещением ее жировой тканью [42, 44]. При этом объем и масса истинной паренхимы тимуса в первые месяцы жизни несколько увеличивается, а затем прогрессивно снижается с относительно высокой скоростью до 40 лет, после чего скорость инволюции замедляется. Выделяют следующие ее этапы: I этап — 1-10 лет, II — 11-25 лет, III — 26-40 лет — на данных возрастных этапах скорость атрофии паренхимы прогрессивно увеличивается от 1,5 % до 5 % в год и IV этап — старше 40 лет с медленной атрофией паренхимы со скоростью 0,1 % в год. С возрастом снижаются все показатели Т-клеточного иммунитета, включая число Т-лимфоцитов в периферической крови и лимфоидных органах и продукцию цитокинов. Старше 70 лет выработка тимических гормонов падает на 50-70 %, а продукция Т-лимфоцитов хоть и сохраняется, но на более низком уровне. Возрастное снижение функции вилочковой железы, вероятно, является причиной развития иммунодефицитов при старении, что приводит к учащению иммунопатологических процессов и онкологических заболеваний [42-44].

Возрастная инволюция обусловлена, прежде всего, внутритимическими факторами и генетически запрограммирована [4, 42, 44]. Инволюция тимуса может увеличить продолжительность жизни благодаря низкой встречаемости периферических аутореактивных Т-клеток или, напротив, сокращать продолжительность жизни за счет снижения периферического иммунного ответа [44]. В то же время, остается открытым вопрос, как и в каком соотношении реализуются эти возможности, и влияет ли тимэктомия на продолжительность жизни.

Известно, что в детском возрасте могут наблюдаться нарушения функций тимуса, связанные с акцидентальной инволюцией тимуса (АИТ) и тимомегалией [42, 44]. АИТ обусловлена быстрым

уменьшением массы и объема тимуса, что сопровождается падением количества Т-лимфоцитов и снижением продукции тимических гормонов. Причинами АИТ являются различные чрезмерные стрессорные факторы, в т.ч. травма, инфекции, интоксикации. Морфологически АИТ сопровождается массовой миграцией лимфоцитов из тимуса в кровотоки, интенсивной гибелью лимфоцитов в тимусе, их фагоцитозом макрофагами, разрастанием эпителиальной основы тимуса и усилением синтеза тимозина, стиранием границы между корковой и мозговой частью долек. Ранее ведущее значение в этом процессе отводилось влиянию глюкокортикостероидов [44].

Первые данные о способности ГР подавлять инволюцию тимуса были получены более 30 лет назад, позже в эксперименте было показано, что продолжительное введение СТГ человека гипопитуитарным крысам стимулирует рост лимфоидной ткани [22, 26]. Благодаря контролируемому тимусом иммунным процессам его взаимодействие с нейроэндокринной системой является особенно важным в перинатальный период жизни у млекопитающих и существенно меняется при старении организма [5]. В настоящее время известно, что перинатальный тимус находится под гипопитуитарным контролем, который осуществляется по следующей цепи или схеме: аденогипофиз → СТГ → тимус → Т-лимфоциты. Центральное место в этой системе отводится СТГ, рецепторы к которому, как отмечалось выше, были обнаружены на лимфоцитах, нейтрофилах, фибробластах и макрофагах [1]. В подтверждение того, что тимотропный эффект СТГ реализуется через ИФР-1, имеются экспериментальные данные, отражающие, что ИФР-1 вызывает быстрое увеличение количества лимфоидных клеток в органной культуре эмбрионального тимуса. Блокада ИФР-1 и ИФР-2, а также их рецепторов, сопровождается повышением уровня CD4-CD8-клеток, вероятно, вследствие подавления их дифференцировки [35]. В свою очередь, ГР продуцируют и Т- и В-лимфоциты, а его синтез и продукция в эксперименте значительно усиливаются после активации данных клеток Т-клеточным митогеном Кон А, а циклогексимид и актиномицин D (ингибиторы синтеза белков и рибонуклеиновой кислоты), напротив, блокируют синтез «эндоиммунного» гормона роста. Кроме того, СТГ повышает стимулированную фитогемагглютинином (ФГА — клеточный митоген) дозозависимую пролиферацию клеток в реакции бласттрансформации лимфоцитов и экспрессию HLA-DR-антигенов на поверхности моноцитов [1].

В растущем организме, когда тимус еще не начал подвергаться возрастной инволюции, ГР способен вызывать гипертрофию и гиперплазию его лимфоидной ткани и стимулировать иммуногенез (тимотропный эффект). Влияние ГР на иммунные процессы является в значительной степени опосредованным действием на тимус эффектом, в котором формируются Т-лимфоциты, а также гор-

моны тимозины и тимопоэтины, регулирующие дифференцировку Т-клеток и образование антител [29, 45].

В процессе старения в сыворотке крови падает концентрация гормона роста, ИФР-1 и тимулина, а инъекции СТГ стареющим животным *in vivo* значительно повышали уровень тимулина [28].

Следовательно, ГР может являться потенциальным вспомогательным терапевтическим агентом для обращения возраст-зависимой инволюции тимуса. При этом тимотропный эффект ГР заключается в улучшении функционирования тимуса, повышении приживаемости костного мозга и стимуляции гемопоэза у старых животных или у животных с подавленным иммунитетом [20, 38].

Исследования ряда авторов показали, что в результате воздействия ГР на стареющих мышей усиливается разнообразие периферического репертуара Т-клеток [6, 12, 14, 20, 25]. Было обнаружено, что введение гормона роста взрослым людям с его дефицитом ведет к восстановлению на периферии количества клеток-эмигрантов из тимуса, что еще раз подтверждает значимую роль данного гормона для поддержания выработки Т-клеток и пролиферации тимоцитов [15, 20]. Экспериментально доказано, что в процессе онтогенеза способность иммунных клеток к синтезу СТГ меняется: на мембранах клетках селезенки и лимфоцитов костного мозга старых крыс обнаружена более высокая экспрессия рецепторов к соматолиберину, относительно клеток молодых животных, однако лимфоциты стареющего организма на введение этого рилизинг-гормона не реагировали продукцией СТГ [22].

Результаты исследований свидетельствуют, что ГР в процессе жизни регулирует развитие иммунной системы, контролируемой тимусом [5, 15, 39]. На ранней стадии жизни животных высокий уровень ГР необходим для активации функции тимуса, чтобы способствовать дифференцировке Т-клеток. На более позднем жизненном этапе, у пожилых людей, когда уровень ГР снижается, его прием (введение) способствует омоложению и развитию ослабленной иммунной системы [39]. В то же время, в эксперименте дефицит ГР способствует увеличению продолжительности жизни, и карликовые мыши Ames и Snell живут дольше, чем контрольные [39, 40]. Кроме того, сверхэкспрессия гетерологического или гомологического ГР у трансгенных мышей сокращает продолжительность жизни. Так, эквадорцы, несущие мутации гена рецептора ГР, невысокого роста, но у них регистрируется низкая частота злокачественных новообразований и отсутствие случаев диабета [15]. Эти данные указывают на то, что ГР необходим для развития иммунной системы, контролируемой (регулируемой) тимусом, но дефицит ГР способствует увеличению продолжительности жизни и снижает частоту возникновения таких иммунозависимых заболеваний, как рак и сахарный диабет [15, 32]. Следовательно, раннее физиологическое снижение высокого уровня ГР, происходящее вскоре после рождения, является причиной раннего и

необходимого снижения функций тимуса, целью или последствием которого служит увеличение продолжительности жизни. Данный процесс, вероятно, представляет собой своего рода компромисс между вилочковой железой/иммунной системой и ГР [39].

ГИПОТЕЗА О ВЛИЯНИИ СТРЕССОВЫХ ФАКТОРОВ НА СОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

В данном обзоре следует остановиться и на гипотезе стресса, впервые предложенной Dorshkind E., Horseman N.D. на основании экспериментальных данных о том, что мыши с сочетанным дефицитом ГР, ИФР-1, пролактина и тиреотропного гормона имеют нормальный гуморальный и клеточный ответ, что противоречит предыдущим опубликованным в литературе утверждениям [8, 12, 14, 20, 22, 25, 26]. Подтверждением данной гипотезы также являются обозначенные выше результаты исследования Bodart G et al. (2018), которые обнаружили, что карликовые мыши Snell-Bagg (*линия только соматолиберин-пораженных, без дефекта других тропных гормонов*), содержащиеся именно в нестрессовых условиях, не имели дефектов тимопоэза. Авторы подчеркивают, что большинство исследований, отражающих наличие подавления иммунной системы и ее зависимости от гормонов гипофиза, были проведены около 40 лет назад, когда недостаточно удовлетворительные условия содержания могли быть источником физиологического и психологического стресса [20, 26]. Напротив, содержание экспериментальных животных в строго санитарных (антистрессовых) условиях (как в случаях с карликовыми мышами Snell-Bagg) демонстрировало у них наличие нормального тимуса и состоятельной иммунной системы. Данная гипотеза подтверждается результатами о том, что ГР может ингибировать индуцированную кортизолом лимфопению у гипофизэктомированных крыс, а секреция ГР стимулируется после воздействия стресса [40].

Старение также считается стрессовой ситуацией (процессом) для иммунной системы. Известно, что тимус с возрастом прогрессивно атрофируется, и пожилые люди при этом менее устойчивы к инфекциям и аутоиммунным заболеваниям [1, 4, 40]. Однако было описано, что дефицит ГР увеличивает продолжительность жизни и замедляет иммунное старение. Исследование на мышах Snell-Bagg и с дефицитом только соматотропной оси показало, что их продолжительность жизни увеличилась на 40 %, и при этом были улучшены некоторые параметры стареющей иммунной системы, а именно, по сравнению с молодыми животными прослеживалась аналогичная доля клеток памяти и функции Т-клеток [40].

В данной работе представлен еще один противоречивый, относительно более ранним результатам исследования, вывод, а именно – неэффективность добавок ГР для восстановления иммунных параме-

тров, несмотря на явные метаболические эффекты лечения [39, 40]. Авторы подчеркивают, что действительно, ежедневная инъекция ГР мышам с дефектом соматолиберина приводила к увеличению веса тела, селезенки и тимуса и стимуляции выработки ИФР-1 в печени. Однако ни один из проанализированных иммунных параметров [фенотип тимуса и периферических лимфоцитов, содержание ТREC (Т-рецепторное эксцизионное кольцо)] не был изменен 6-недельным лечением ГР даже у старых животных [40]. Это противоречит многочисленным результатам исследований, которые показали, что инъекция ГР благотворно влияет на функцию тимуса, особенно у старых грызунов, где она может обратить вспять инволюцию тимуса и продукции антител. Возможно, именно гипотеза «стресса» может объяснить расхождение и противоречия между результатами Vodart G. и соавт. (2018) и других исследований [12, 20, 22].

Другая вероятность, объясняющая противоречия, состоит в том, что ИФР-1 является главным или определяющим фактором соматотропного действия в иммунной системе, и введенная доза ГР (1 мг/кг) не способна индуцировать производство достаточного количества ИФР-1 [40].

По результатам исследований Vodart G. et al. (2018), дефицит соматотропа не являетсяотягчающим фактором для старения иммунной системы, поскольку атрофия тимуса, проявляющаяся в снижении веса и клеточности органа (а также количества ТREC), наблюдалась как у мутантных, так и у нормальных мышей. Авторы подчеркивают, что их экспериментальная модель мыши является генетическим дефектом соматолиберина, который влияет на всю ось соматотропа с самого начала развития (с рождения) [40]. Поэтому к сравнительным результатам по отношению к моделям с приобретенным дефицитом ГР, как это постулируется при старении, следует относиться с осторожностью [39, 40]. В целом, данные результаты показывают, что тяжелый соматотропный дефицит у мышинных моделей

существенно влияет на селезенку и В-компаратмент адаптивной иммунной системы, в то время как он лишь незначительно влияет на функцию тимуса и развитие Т-клеток [40].

Подводя итог литературному обзору, можно сделать вывод, что, несмотря на существенное количество литературных источников, отражающих экспериментальные данные о влиянии гормона роста на иммунную физиологию до сих пор не ясно и противоречиво. Отмеченные существующие определенные взаимосвязи между морфологическими, а также физиологическими характеристиками тимуса и эффектами гипоталамического соматотропного гормона в настоящее время глубоко изучаются в основном зарубежными авторами, в то время как доля отечественной исследовательской когорты остается небольшой. Основной ряд суждений имеет лишь теоретический характер, в то время как определенные факты данного направления являются не только интересными, но и важными с практической точки зрения. Учитывая, что с возрастом тимус подвергается прогрессирующей атрофии, или инволюции с потерей числа генерируемых и экспортируемых клеток, то вероятно терапия на основе гормонов может стать альтернативной стратегией для восстановления органа, а также для увеличения пролиферации тимоцитов и экспорта зрелых Т-клеток в периферические лимфоидные органы, учитывая, что некоторые гормоны (такие как гормон роста и проганадолиберин-1) уже используются как лекарственные средства для лечения иммунодефицитных расстройств, ассоциированных с атрофией тимуса (например, ВИЧ-инфекция).

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. Grigorjeva VN. Structural and functional interconnections of immunological systems in infants. *Mathematical morphology*. 2007; 6(1): 40-50. Russian (Григорьева В.Н. Структурно-функциональные взаимосвязи иммунной и эндокринной систем у детей раннего возраста //Математическая морфология. 2007. Т. 6, № 1. С. 40-50.)
2. Hollander JA, Wang B, Nichogiannopoulou A, Platenburg PP, van Ewijk W, Burakoff SJ, et al. Developmental control point in induction of thymic cortex regulated by subpopulation of prothymocytes. *Nature*.1995; 373(6512): 350-353. doi: 10.1038/373350a0.
3. Tolstova EM, Zaitseva OV. Thymus physiology and pathology in childhood. *Pediatrics named after G.N. Speransky*. 2018; 97(6): 166-172. Russian (Толстова Е.М., Зайцева О.В. Физиология и патология тимуса в детском возрасте // Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2018. Т. 97, № 6. С. 166-172.)
4. Kubarko AI, Semenovich AA, Pereverzev VA. Normal physiology: textbook. In 2 h. h. 1. Ed. by AI Kubarko. Minsk: Higher School, 2013. 542 p. Russian (Кубарко А.И., Семенович А.А., Переверзев В.А. Нормальная физиология: учебник. В 2 ч. Ч. 1. Под ред. А.И. Кубарко. Минск: Высшая школа, 2013. 542 с.)
5. Zimina IV, Belova OV, Torkhovskaya TI, Arion VYa, Novoseletskaia AV, Kiseleva NM, et al. The relationship of the thymus and thymic peptides with the nervous and endocrine systems. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2015; 1: 18-29. Russian (Зиминая И.В., Белова О.В., Торховская Т.И., Арион В.Я., Новоселецкая А.В., Киселева Н.М. и др. Взаимосвязь тимуса и тимических пептидов с нервной и эндокринной системами //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2015. № 1. С. 18-29.) doi: 10.14427/jipai.2015.1.18.

6. Savino W, Dardenne M. Pleiotropic modulation of thymic functions by growth hormone: from physiology to therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10(4): 434-442. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.002.
7. Leiden JM, Thompson CB. Transcriptional regulation of T cell genes during T cell development. *Curr Opin Immunol.* 1994; 6: 231-237.
8. Geenen V. Presentation of neuroendocrine self in the thymus: a necessity for integrated evolution of the immune and neuroendocrine systems. *Ann N Y Acad Sci.* 2012; 1261: 42-48. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06624.x.
9. Akmaev IG. Modern ideas about the interaction of the nervous, endocrine and immune systems. *Morphology.* 1993; 105(9-10): 36. Russian (Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной систем //Морфология. 1993. Т. 105, № 9-10. С. 36.)
10. Spirin IV. Morphofunctional characteristics of bioamine-containing structures of the thymus during the introduction of somatotrophic hormone: Abstr. dis. ... cand. boil. sciences. Saransk, 2007. 26 p. Russian (Спирин И.В. Морфофункциональная характеристика биоаминсодержащих структур тимуса при введении соматотропного гормона: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Саранск, 2007. 26 с.)
11. Smith PE. The effects of hypophysectomy upon involution of the thymus in the rat. *Anatomical Record.* 47: 119-129. doi:10.1002/AR.1090470110.
12. Morrhaye G, Kermani H, Legros JJ, Baron F, Beguin Y, Moutschen M, et al. Impact of growth hormone (GH) deficiency and GH replacement upon thymus function in adult patients. *PLoS One.* 2009; 4(5): e5668. doi: 10.1371/journal.pone.0005668.
13. Bakhmetyev BA, Likhacheva NS. The effect of somatotrophic hormone on the function of human blood phagocytic cells. *Problems of Endocrinology.* 2000; 46(3): 25-28. Russian (Бахметьев Б.А., Лихачева Н.С. Влияние соматотропного гормона на функцию фагоцитирующих клеток крови человека //Проблемы эндокринологии. 2000. Т. 46, № 3. С. 25-28.)
14. Mendes-da-Cruz DA, Lemos JP, Passos GA, Savino W. Abnormal T-Cell Development in the Thymus of Non-obese Diabetic Mice: Possible Relationship With the Pathogenesis of Type 1 Autoimmune Diabetes. *Front Endocrinol.* 2018; 9: 381. doi: 10.3389/fendo.2018.00381.
15. Elkarow MH, Hamdy A. A Suggested Role of Human Growth Hormone in Control of the COVID-19 Pandemic. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020; 11: 569633. doi: 10.3389/fendo.2020.569633.
16. Sabharwal P, Varma S. Growth hormone synthesized and secreted by human thymocytes acts via insulin-like growth factor I as an autocrine and paracrine growth factor. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996; 81(7): 2663-2669. doi: 10.1210/jcem.81.7.8675594.
17. De Mello-Coelho V, Savino W, Postel-Vinay MC, Dardenne M. Role of prolactin and growth hormone on thymus physiology. *Dev Immunol.* 1998; 6(3-4): 317-323. doi: 10.1155/1998/89782.
18. Kocherova VV, Shcherbak VA. Somatotrophic hormone and insulin-like growth factors in the pathogenesis of fetal growth retardation. *Pacific Medical Journal.* 2016; 1: 5-8. Russian (Кочерова В.В., Щербак В.А. Соматотропный гормон и инсулиноподобные факторы роста в патогенезе задержки роста плода //Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 1. С. 5-8.)
19. D'Attilio L, Santucci N, Bongiovanni B, Bay ML, Bottasso O. Tuberculosis, the Disrupted Immune-Endocrine Response and the Potential Thymic Repercussion As a Contributing Factor to Disease Physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 214. doi:10.3389/fendo.2018.00214.
20. Savino W, Mendes-da-Cruz DA, Lepletier A, Dardenne M. Hormonal control of T-cell development in health and disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(2): 77-89. doi: 10.1038/nrendo.2015.168.
21. Drandrova EG. Morphological and immunohistochemical characteristics of the thymus during experimental carcinogenesis of female offspring with secondary immunodeficiency: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2015. 24 p. Russian (Драндрова Е.Г. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика тимуса при экспериментальном канцерогенезе потомства самок с вторичным иммунодефицитом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 24 с.)
22. Tishevskaya NV, Gevorkyan NM, Kozlova NI. The role of t-lymphocytes in hormonal regulation of morphogenetic processes. *Biology Bulletin Reviews.* 2015; 135(2): 189-202. Russian (Тишевская Н.В., Геворкян Н.М., Козлова Н.И. Роль т-лимфоцитов в гормональной регуляции морфогенетических процессов //Успехи современной биологии. 2015. Т. 135, № 2. С. 189-202.)
23. Lins MP, de Araújo Vieira LF, Rosa AA, Smaniotta S. Growth hormone in the presence of laminin modulates interaction of human thymic epithelial cells and thymocytes in vitro. *Biol Res.* 2016; 49(1): 37. doi: 10.1186/s40659-016-0097-0.
24. Redelman D, Welniak LA, Taub D, Murphy WJ. Neuroendocrine hormones such as growth hormone and prolactin are integral members of the immunological cytokine network. *Cell Immunol.* 2008; 252(1-2): 111-1121. doi: 10.1016/j.celimm.2007.12.003.
25. Savino W, Smaniotta S, Binart N, Postel-Vinay MC, Dardenne M. In vivo effects of growth hormone on thymic cells. *Ann N Y Acad Sci.* 2003; 992: 179-185. doi: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb03148.x.
26. Savino W, de Mello-Coelho V, Dardenne M. Control of the thymic microenvironment by growth hormone/insulin-like growth factor-I-mediated circuits. *Neuroimmunomodulation.* 1995; 2(6): 313-318. doi: 10.1159/000097210.
27. Savino W, Dardenne M. Pleiotropic modulation of thymic functions by growth hormone: from physiology to therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2010; 10(4): 434-442. doi: 10.1016/j.coph.2010.04.002.
28. Savino W, Postel-Vinay MC, Smaniotta S, Dardenne M. The thymus gland: a target organ for growth hormone. *Scand J Immunol.* 2002; 55(5): 442-452. doi: 10.1046/j.1365-3083.2002.01077.x.

29. Savino W. Neuroendocrine control of T cell development in mammals: role of growth hormone in modulating thymocyte migration. *Exp Physiol.* 2007; 92(5): 813-817. doi: 10.1113/expphysiol.2007.038422.
30. Agafonkina TV. Morphofunctional changes in the thymus and immunobiochemical parameters of blood when exposed to zeolite – containing trepel: Abstr. dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2006. 21 p. Russian (Агафонкина Т.В. Морфофункциональные изменения тимуса и иммунобиохимические показатели крови при воздействии цеолитсодержащим трепелом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006. 21 с.)
31. Polgreen L, Steiner M, Dietz CA, Manivel JC, Petryk A. Thymic hyperplasia in a child treated with growth hormone. *Growth Horm IGF Res.* 2007; 17(1): 41-46.
32. Pérez AR, Morrot A, Carvalho VF, de Meis J, Savino W. Role of Hormonal Circuitry Upon T Cell Development in Chagas Disease: Possible Implications on T Cell Dysfunctions. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 334. doi: 10.3389/fendo.2018.00334.
33. de Mello-Coelho V, Cutler RG, Bunbury A, Tammara A, Mattson MP, Taub DD. Age-associated alterations in the levels of cytotoxic lipid molecular species and oxidative stress in the murine thymus are reduced by growth hormone treatment. *Mech Ageing Dev.* 2017; 167: 46-55. doi: 10.1016/j.mad.2017.08.015.
34. Yamada M, Hato F, Kinoshita Y, Tominaga K, Tsuji Y. The indirect participation of growth hormone in the thymocyte proliferation system. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 1994; 40(2): 111-121.
35. Kermani H, Goffinet L, Mottet M, Bodart G, Morrhaye G, Dardenne O, et al. Expression of the growth hormone/insulin-like growth factor axis during Balb/c thymus ontogeny and effects of growth hormone upon ex vivo T cell differentiation. *Neuroimmunomodulation.* 2012; 19(3): 137-147. doi: 10.1159/000328844.
36. de Mello-Coelho V, Gagnerault MC, Souberbielle JC, Strasburger CJ, Savino W, Dardenne M, Postel-Vinay MC. Growth hormone and its receptor are expressed in human thymic cells. *Endocrinology.* 1998; 139(9): 3837-3842. doi: 10.1210/endo.139.9.6199.
37. Pérez AR, Mendes-da-Cruz DA, Geenen V, Savino W. Editorial: Hormones, Neurotransmitters, and T-Cell Development in Health and Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10: 454. doi: 10.3389/fendo.2019.00454.
38. Fahy GM, Brooke RT, Watson JP, Good Z, Vasanaawala SS, Maecker H, et al. Reversal of epigenetic aging and immunosenescent trends in humans. *Ageing Cell.* 2019; 18(6): e13028. doi: 10.1111/accel.13028.
39. Hirokawa K, Utsuyama M, Kikuchi Y. Trade off situation between thymus and growth hormone: age-related decline of growth hormone is a cause of thymic involution but favorable for elongation of lifespan. *Biogerontology.* 2016; 17: 55-59. doi: 10.1007/s10522-015-9590-z.
40. Bodart G, Farhat K, Renard Charlet C, Becker G, Plenevaux A, Salvatori R, et al. The Severe Deficiency of the Somatotrope GH-Releasing Hormone/Growth Hormone/ Insulin-Like Growth Factor 1 Axis of *Ghrh^{-/-}* Mice Is Associated With an Important Splenic Atrophy and Relative B Lymphopenia. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 296. doi: 10.3389/fendo.2018.00296.
41. D'Attilio L, Santucci N, Bongiovanni B, Bay ML, Bottasso O. Tuberculosis, the Disrupted Immune-Endocrine Response and the Potential Thymic Repercussion As a Contributing Factor to Disease Physiopathology. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018; 9: 214. doi: 10.3389/fendo.2018.00214.
42. Anisimova VP. The role of morphofunctional rearrangements of the thymus in metabolic and endocrine disorders of the body. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics.* 1994; 39(1): 35. Russian (Анисимова В.П. Роль морфофункциональных перестроек тимуса в обменно-эндокринных нарушениях организма //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 1994. Т. 39, № 1. С. 35.)
43. Khavinson VH, Kvetnoy IM, Yuzhakov VV, Popuchiev VV, Konovalov SS. Peptidergic regulation of homeostasis. St. Petersburg: Nauka, 2003. 194 p. Russian (Хавинсон В.Х., Кветной И.М., Южаков В.В., Попучиев В.В., Коновалов С.С. Пептидергическая регуляция гомеостаза. СПб.: Наука, 2003. 194 с.)
44. Chernyshova EV. Age-related dynamics of hormone expression in the human thymus: Abstr. dis. ... cand. biol. sciences. St. Petersburg, 2008. 22 p.) Russian (Чернышова Е.В. Возрастная динамика экспрессии гормонов в тимусе человека: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. СПб., 2008. 22 с.)
45. Rosen VB. Fundamentals of endocrinology: textbook. 3rd ed. M.: Moscow State University Press, 1994. 384 p. Russian (Розен В.Б. Основы эндокринологии: учебник. 3-е изд. М.: Изд-во МГУ, 1994. 384 с.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

РОВДА Юрий Иванович,

650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: y.i.rovda@rambler.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ЗИНЧУК Сергей Федорович, канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии и судебной медицины, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия

КЛИМАНОВА Александра Евгеньевна, клинический ординатор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: aleksandraklimanova@mail.ru

СТРОЕВА Вероника Павловна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и ПП, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ZINCHUK Sergey Fedorovich, candidate of medical sciences, docent, head of the department of morphology and forensic medicine, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

KLIMANOVA Alexandra Evgenievna, clinical resident, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: aleksandraklimanova@mail.ru

STROEVA Veronika Pavlovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Статья поступила в редакцию 20.02.2022 г.

Берг П.А., Ящук А.Г., Нафтүлович Р.А., Зайнуллина Р.М., Попова Е.М., Янбарисова А.Р., Бердигүлова Э.Ф.

Башкирский государственный медицинский университет,
г. Уфа, Россия

НОВЫЕ РЕШЕНИЯ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ

Цель исследования – исследование научной литературы в целях обобщения рекомендаций по диагностике и лечению подростков с СПКЯ.

Материалы и методы. В базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google Scholar проведен поиск обзоров, клинических испытаний и наблюдательных исследований по диагностике и лечению СПКЯ у девочек-подростков до ноября 2021 года.

Результаты. Важно обследовать всех девушек-подростков с персистирующей гиперандрогенией и олигоановуляцией с использованием стандартных диагностических критериев СПКЯ, разработанных для подростков, вести динамическое наблюдение для принятия своевременных и верных терапевтических решений. Модификация образа жизни эффективно воздействует на клинические проявления СПКЯ, улучшает исходы заболевания. Медикаментозная терапия должна быть рекомендована на основе клинических рекомендаций по лечению заболевания и основываться на безопасности применения в данном возрасте.

Заключение. Ранняя диагностика, своевременное лечение СПКЯ у подростков – главные составляющие для сохранения фертильности и избежания проблем с реализацией репродуктивной функции в будущем.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; девочки-подростки; сохранение фертильности; менструальный цикл

Berg P.A., Yashchuk A.G., Naftulovich R.A., Zainullina R.M., Popova E.M., Yanbarisova A.R., Berdigulova E.F.
Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

NEW SOLUTIONS IN THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN ADOLESCENT GIRLS

The aim of the research – a study of the scientific literature in order to summarize recommendations for the diagnosis and treatment of adolescents with PCOS.

Materials and methods. The PubMed, Scopus, Web of Science, and Google scholar databases were searched for reviews, clinical trials, and observational studies on the diagnosis and treatment of PCOS in adolescent girls through November 2021.

Results. It is important to examine all adolescent girls with persistent hyperandrogenism and oligoanovulation using standard PCOS diagnostic criteria developed for adolescents, to conduct dynamic observation to make timely and correct therapeutic decisions. Lifestyle modification effectively affects the clinical manifestations of PCOS, improves the outcome of the disease. Drug therapy should be recommended on the basis of clinical recommendations for the treatment of the disease and based on the safety of use at a given age.

Conclusion. Early diagnosis, timely treatment of PCOS in adolescents are the main components for maintaining fertility and avoiding problems with the implementation of reproductive function in the future.

Key words: polycystic ovary syndrome; teenage girls; fertility preservation; menstrual cycle

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринным заболеванием, которым страдают от 8 до 13 % женщин репродуктивного возраста [16] и от 6 до 18 % девочек-подростков [17, 26] в зависимости от используемых диагностических критериев в исследуемой популяции [31, 44]. Однако недавнее исследование женщин в возрасте от 15 до 19 лет оценило распространенность СПКЯ в 1,14 %, используя критерии НИИ (National Institute of Health). Исследование проблемы СПКЯ в этой возрастной группе определяет дальнейшую тактику в отношении сохранения фертильности у пациенток, еще не планирующих беременность.

Диагностика СПКЯ в подростковом возрасте является спорной и сложной задачей из-за совпадения нормальных физиологических изменений пубертатного периода (нерегулярные менструальные циклы, акне и морфология поликистозных яичников на УЗИ органов малого таза) с диагностическими критериями СПКЯ у взрослых [1]. Использование взрослых диагностических критериев для подростков с подозрением на СПКЯ всегда вызывало озабоченность по поводу постановки диагноза в этой возрастной группе [4]. Эти проблемы были отражены в результатах эндокринологических консенсусов по обсуждению заболеваний женщин и детей [31, 41, 44].

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-21-27

Берг П.А., Ящук А.Г., Нафтүлович Р.А., Зайнуллина Р.М., Попова Е.М., Янбарисова А.Р., Бердигүлова Э.Ф. Новые решения в диагностике и лечении синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 21-27.

Несмотря на существование критериев для своевременной диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) среди женщин, в соответствии с рекомендациями Европейского общества репродукции человека и эмбриологии Американского общества репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM), существуют пробелы в знаниях, касающиеся различных аспектов СПКЯ у подростков, а именно: отсутствие больших плацебо-контролируемых исследований в подростковом возрасте и конкретных диагностических критериев для выявления СПКЯ в этом возрасте, противоречия в данных и отсутствие нормативных значений для ряда биохимических маркеров, а также отсутствие ясности относительно того, предсказывает ли тяжесть симптомов на этом этапе степень расстройства в дальнейшей жизни [11, 20].

Цель — анализ российской и зарубежной литературы для обобщения проблем и рекомендаций по диагностике и лечению подростков с СПКЯ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В этом обзоре обобщены статьи, опубликованные в контексте СПКЯ у девочек-подростков. В базах данных PubMed, Scopus, Web of Science и Google scholar был проведен поиск обзоров, клинических испытаний и наблюдательных исследований СПКЯ в этой группе до ноября 2021 года. Окончательный выбор статей был сделан на основе их соответствия областям диагностики и лечения СПКЯ у девочек-подростков.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отношении совершеннолетних пациенток консенсусом были определены диагностические критерии для СПКЯ (критерии NIH (Национальный институт здравоохранения) Роттердама и AES (общество избытка андрогенов)). Эти критерии противоречивы при использовании для подростков [16]. Поэтому на Амстердамском консенсусе они были пересмотрены, ведущие специалисты в этой области медицины предположили, что все три элемента Роттердамских критериев должны присутствовать у подростков для диагностики СПКЯ [18]. В то же время, клинические рекомендации Эндокринного общества предлагают использовать критерии NIH, включая гиперандрогенемия и постоянные ановуляторные менструальные циклы, для диагностики СПКЯ у подростков [37].

Нарушения менструального цикла

Олигоменорея или аменорея — ключевые клинические проявления СПКЯ. Однако после менархе ановуляцию можно выявить у 40-50 % девушек [3, 5]. Число овуляторных циклов постепенно растет от 20 % в первый год после менархе до 65 % к пятому году, и это не является патологией при оценке отдельно от других аспектов. В то же время, число овуляторных циклов у женщин с диагностирован-

ном СПКЯ не превышает 30-32 % [9]. Поводом для врачебной настороженности в отношении юных девушек является отсутствие формирования регулярного менструального цикла в течение полутора-двух лет после менархе. Однако клинические рекомендации эндокринного общества предполагают, что аномальное менструальное кровотечение из-за ановуляции, если оно постоянное, должно вызывать беспокойство [37]. Интервалы менструальных циклов < 20 или > 90 дней являются ненормальными даже в первый постменархеальный год и требуют дальнейшего исследования. Показатели менструального цикла, при которых следует рассмотреть диагноз СПКЯ у подростков:

1. Нерегулярные менструальные циклы, определяемые в соответствии с годами после менархе: > 90 дней для любого одного цикла (> 1 года после менархе); циклы < 21 или > 45 дней (> от 1 до < 3 лет после менархе); циклы < 21 или > 35 дней (> 3 лет после менархе).

2. Первичная аменорея в возрасте 15 лет или > 3 лет после телархе.

Гиперандрогенемия/гиперандрогения

Основные клинические проявления гиперандрогенемии (ГА) при СПКЯ — гирсутизм, акне и андрогенная алопеция. Распространенность акне среди подростков достаточно велика. Гораздо более значимым признаком ГА является гирсутизм, оцененный по шкале Ферримана-Галлвея. Лабораторная диагностика ГА часто затруднена и методы диагностики параметров находятся в стадии разработки. Определение общего тестостерона без информации о глобулине, связывающем половые гормоны (ГСПГ) и/или свободном тестостероне, малоинформативно, к тому же избыток тестостерона переходит в более биологически активный дигидротестостерон (ДГТ) [23]. Также при проведении мультистероидного анализа у 20 % девушек с формирующимся СПКЯ было выявлено повышение андростендиона [7]. Возможно, одним из звеньев этого механизма является избыточная масса тела и увеличение уровня свободных жирных кислот, способных приводить к активации 17,20-лиазы и, как следствие, синтезу андрогенов по пути андростендиона, ДГЭА и тестостерона. Ранее одним из важнейших критериев диагностики СПКЯ считалось изменение соотношения лютеинизирующего гормона (ЛГ) / фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [9], однако на сегодня данные Роттердамского консенсуса и американского Национального института здравоохранения его не включают. Существует несколько изоформ ЛГ, отличающихся строением боковых олигосахаридных цепей и, как следствие, уровнем биологической активности. По-настоящему информативным маркером СПКЯ может являться именно уровень биоактивных форм ЛГ, а не его соотношение с ФСГ [23, 27], что пока не представляется возможным для диагностики.

В целях дифференциальной диагностики СПКЯ рекомендуется проводить скрининг на врожденную

дисфункцию коры надпочечников [39] и гипотиреоз, поскольку эти заболевания могут иметь похожую симптоматику и вызывать расстройство менструального цикла [40]. Также необходим скрининг всех пациентов с ГА на гиперпролактинемия, поскольку она была зарегистрирована у 16 % девочек-подростков с характеристиками СПКЯ, в том числе для дифференциальной диагностики.

Метаболические нарушения

Пациентки с проявлениями метаболического синдрома могут представлять собой группу риска по формированию СПКЯ [9, 36]. Для диагностики используются традиционные методы обследования для выявления первых признаков метаболических нарушений: антропометрия, определение индекса массы тела, оценка соотношения объема талии и бедер, определение толщины кожной складки. Установлена прямая связь между степенью нарушения менструального цикла и индексом массы тела пациенток с СПКЯ, а также между инсулинорезистентностью и ГА. Маркерами дисметаболических состояний при СПКЯ служат следующие показатели: индекс F. Саго – менее 0,33; НОМА-IR (индекс инсулинорезистентности – Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – более 2,86 баллов; гиперинсулинемия – более 12,8 мкЕд/мл; нарушения липидного обмена (повышение уровня общего холестерина и триглицеридов, снижение уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП)) [2, 23, 27].

Ультразвуковая картина СПКЯ

При СПКЯ важным диагностическим критерием является обнаружение объема яичника более 10 см³, наличие множества (более 12) одинаковых размеров кистозно-атрезирующихся фолликулов диаметром до 10 мм, расположенных по периферии [6]. Эту картину важно дифференцировать от мультифолликулярных яичников, характерных для раннего пубертата, гипогонадотропной аменореи, длительно приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Мультифолликулярные яичники (МФЯ) характеризуются небольшим числом фолликулов диаметром 4-10 мм, расположенных по всему яичнику и, главное, нормальным объемом яичника [8, 9]. МФЯ являются распространенным явлением и вариантом нормы для девушек в пубертатном периоде и не являются признаком СПКЯ [18]. Поэтому УЗИ органов малого таза не следует использовать для диагностики СПКЯ у лиц с гинекологическим возрастом < 8 лет (< 8 лет после менархе) – это утверждение было основано на консенсусной рекомендации GDG, проконсультировано с международными сообществами и уточнено после международной экспертной оценки. В рекомендации также были рассмотрены 15 исследований, оценивающих наиболее эффективные ультразвуковые критерии для диагностики СПКЯ у женщин с использованием различных критериев и пороговых значений объема яичников и количества фолликулов [22, 34].

Однако критерии СПКЯ у взрослых были получены на основе трансвагинального ультразвукового исследования, чего следует избегать у женщин, еще не ведущих половую жизнь. Следует учитывать, что использование УЗИ органов малого таза увеличивает риск гипердиагностики СПКЯ в подростковом возрасте. Некоторые исследования показывают, что объем яичников со временем изменяется с увеличением антральных фолликулов и стромы; размер яичников увеличивается с 9 до 11 лет, достигая максимального объема в 20 лет [33, 38]. Но на сегодня нет крупных исследований на протяжении всей жизни женщины, описывающих нормальное развитие яичников с конкретными референсными диапазонами.

Антимюллеров гормон (АМГ)

Уровни антимюллера гормона (АМГ) не следует использовать в качестве альтернативы для определения морфологии поликистозных яичников или в качестве единственного теста для диагностики СПКЯ [10]. Хотя сывороточные уровни АМГ у подростков и взрослых женщин с морфологией поликистозных яичников и СПКЯ значительно выше, чем у лиц без этих признаков, во всех проанализированных исследованиях [18, 29, 32] наблюдалось значительное совпадение в уровнях, а также в неоднородности исследований по многим параметрам, включая использование различных критериев для диагностики СПКЯ.

Инсулинорезистентность / гиперинсулинемия в диагностике СПКЯ

Резистентность к инсулину (гиперинсулинемия) – специфический признак СПКЯ и играет важную роль в патогенезе болезни [15]. Индекс НОМА-IR является информативным показателем развития нарушений толерантности к глюкозе и сахарного диабета у пациентов с уровнем глюкозы ниже 7 ммоль/л. В норме индекс НОМА не превышает 2,7. При инсулинорезистентности наблюдаются: повышенный уровень сахара крови, повышение артериального давления, сложности с достижением нормогликемии, набор лишнего веса, сложности с похудением, несмотря на соблюдение диеты, повышенный аппетит, повышенный уровень холестерина и триглицеридов крови.

Стоит сказать, что для подростков, которые имеют признаки СПКЯ, но не соответствуют диагностическим критериям, может рассматриваться маркировка «подвержена риску» при соответствующем симптоматическом лечении и регулярных повторных обследованиях.

Важно отдельно отметить, что для всех пациентов с диагнозом СПКЯ требуется обследование на тревожность и депрессию и оценка расстройств пищевого поведения.

Лечение СПКЯ

У пациенток с диагнозом СПКЯ основной клинической проблемой является нарушение менстру-

ального цикла и гирсутизм [14]; поэтому подходы к лечению направлены на основные клинические проявления и жалобы [12, 15]. Изменение образа жизни рассматривается как немедикаментозное лечение первой линии для подростков с СПКЯ [35, 43]. Систематический обзор показал, что изменение образа жизни в качестве первой линии лечения у молодых пациентов с СПКЯ может улучшить их клинические, гормональные и метаболические показатели. Фармакологические агенты включают комбинированные оральные контрацептивы (КОК), антиандрогены и метформин, используемые отдельно или в сочетании [7, 16].

Поскольку медикаментозное лечение может занять не менее 6-9 месяцев до клинического эффекта, в промежуточный период полезны местные методы лечения с помощью лазера, восковой эпиляции и отбеливания с целью улучшения показателей качества жизни пациенток. Также может быть рекомендовано сочетание косметической и медикаментозной терапии.

Оральные контрацептивы

КОК могут быть первой линией терапии для большинства подростков [19], особенно для тех, кто страдает гирсутизмом. Недавний метаанализ показал, что у пациентов с СПКЯ это может улучшить биохимические и клинические показатели СПКЯ. Известно, что КОК, содержащие ципротерона ацетат (ЦА), оказывали большее влияние на гирсутизм [13], однако, у этого гестагена есть ряд других неблагоприятных эффектов. Ухудшение углеводного обмена и липидного профиля при приеме КОК при СПКЯ – важная проблема для долгосрочных неблагоприятных метаболических и сердечно-сосудистых эффектов [19]; КОК с меньшим количеством антиандрогенного прогестина могут оказывать менее неблагоприятное воздействие на резистентность к инсулину и липидный профиль [13]. Хотя КОК относительно безопасны, существуют абсолютные медицинские противопоказания, которые следует учитывать в соответствии с рекомендациями Всемирной организации здравоохранения: мигрень с аурой в анамнезе, тромбоз глубоких вен, тромбоэмболия легочной артерии, известные тромбогенные мутации, множественные факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний, рак груди, тяжелый цирроз и злокачественные опухоли печени [45].

Из-за недостаточного количества проведенных исследований в отношении пациентов подросткового возраста нельзя сделать окончательный вывод о долгосрочных рисках и безопасности, особенно в отношении рака молочной железы и сердечно-метаболических нарушений [19].

Метформин

Использование метформина у пациентов с СПКЯ по-прежнему вызывает споры и одобрено только при нарушении толерантности к глюкозе. Этот препарат может регулировать менструальные циклы и

уменьшать гиперандрогенемию за счет улучшения чувствительности к инсулину [42]. По данным исследователей, у девушек-подростков с низким индексом массы тела суточная доза всего 850 мг может эффективно улучшить симптомы СПКЯ, тогда как у подростков с избыточным весом и ожирением дозу следует увеличить до 1,5-2,5 г [28]. Однако не было найдено исследований с участием подростков, оценивающих эффекты различных доз метформина.

Антиандрогены

Антиандрогенное лечение может быть рассмотрено при гирсутизме, когда шесть-девять месяцев гормональной терапии не дали результатов. Как правило, в мире для лечения СПКЯ используются два типа антиандрогенов: нестероидные блокаторы рецепторов андрогенов – спиронолактон и флутамид, и ингибиторы 5 α -редуктазы – финастерид [24]. Основной проблемой антиандрогенной терапии у подростков является влияние на минеральную плотность костной ткани (МПКТ). На сегодня существует недостаточное количество литературы о рациональности использования этих препаратов у девушек-подростков и методологическое качество доступных исследований было низким.

Комбинированная терапия

Изменение образа жизни является главным терапевтическим мероприятием для большинства девушек с СПКЯ, особенно с избыточным весом или ожирением, к которому может быть добавлена медикаментозная терапия в зависимости от клинических проявлений. Это могут быть КОК с антиандрогенным эффектом и/или метформин [21, 25]. КОК в сочетании с метформином можно рассматривать у подростков с СПКЯ и ИМТ > 25 кг/м², и когда терапия КОК и модификация образа жизни не приводят к желаемым терапевтическим эффектам. Эта рекомендация была основана на единственном РКИ с участием 79 подростков, наблюдавшихся в течение 6 месяцев [30], и подтверждена 6 РКИ с участием взрослых женщин. Комбинация метформина и КОК дает дополнительные преимущества, но они не превзошли влияние КОК в сочетании с модификацией образа жизни и, следовательно, данное терапевтическое сочетание было показано, когда терапия КОК и изменение образа жизни не дало ожидаемого клинического эффекта.

Другие методы лечения

Что касается альтернативных методов лечения, таких как орлистат и инофол, используемых для лечения пациентов с СПКЯ в некоторых странах, то нет достаточных доказательств эффективности этих средств в улучшении проявлений СПКЯ. Также не хватает доказательств, демонстрирующих эффекты других альтернативных методов лечения, таких как кинезиология, траволечение, гомеопатия, рефлексология, точечный массаж, иглоукалывание или массаж.

ВЫВОДЫ

Раннее выявление и лечение подростков с СПКЯ может предотвратить долгосрочные репродуктивные, сердечно-метаболические и эмоциональные последствия, связанные с синдромом, однако чрезмерная диагностика также может повлиять на качество жизни подростков и создать раннюю и необоснованную тревогу по поводу будущей фертильности. Поэтому важно обследовать всех девушек-подростков с персистирующей гиперандрогенией и олиго-ановуляцией с использованием стандартных диагностических критериев СПКЯ, разработанных для подростков. Следует понимать важность динамического наблюдения за такими пациентками для принятия своевременных и правильных терапевтических решений.

Модификация образа жизни с ограничением потребления простых углеводов, жиров и снижение

веса могут эффективно воздействовать на клинические проявления СПКЯ, улучшить исходы заболевания. Медикаментозные варианты терапии для подростков с данной патологией должны быть рекомендованы на основе основных клинических рекомендаций по лечению данного заболевания и основываться на безопасности применения в подростковом возрасте. Ранняя диагностика, своевременное лечение СПКЯ в подростковом возрасте являются главными составляющими для сохранения фертильности и снижения проблем с реализацией репродуктивной функции в дальнейшем у женщин.

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. Adamyan LV, Makiian ZN, Glybina TM, Sibirskaia EV, Ploshkina AA. Diagnosis and management of PCOS predictors in adolescent patients. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2014; 5: 52-56. Russian (Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Плоскина А.А. Предикторы синдрома поликистозных яичников у юных пациенток (обзор литературы) //Проблемы репродукции. 2014. № 5. С. 52-56.)
2. Adamyan LV, Makiyan ZN, Glybina TM, Sibirskaia EV, Ploshkina AA. Features of diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in adolescent girls (analytical review). *Reproductive health of children and adolescents*. 2014; 3: 16-23. Russian (Адамян Л.В., Макиян З.Н., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В., Плоскина А.А. Особенности диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков (аналитический обзор) //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 3. С. 16-23.)
3. Bogdanova EA. Gynecology of children and adolescents. М.: МИА, 2010. P. 332-348. Russian (Богданова Е.А. *Гинекология детей и подростков*. М.: МИА, 2010. С. 332-348.)
4. Beglova AY, Yelgina SI. Development of a computer program for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in women of early reproductive age. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2020; 5(1): 35-45. Russian (Беглова А.Ю., Елгина С.И. Разработка компьютерной программы диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин раннего репродуктивного возраста //Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5, № 1. С. 35-45.) DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-35-45.
5. Buyanova SN, Shchukina NA, Babunashvili EL. Biological role, therapeutic potential of bioflavonoids, vitamin D in the treatment of patients with uterine fibroids and other promising pharmacological directions. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2018; 18(5): 36-42. Russian (Буянова С.Н., Щукина Н.А., Бабунашвили Е.Л. Биологическая роль, терапевтический потенциал флавоноидов, витамина D в лечении больных с миомой матки и другие перспективные фармакологические направления //Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. Т. 18, № 5. С. 36-42.)
6. Popov AA, Krasnopolsky VI, Buyanova SN, Shchukina NA. Operative gynecology: MEDpress-Inform, 2013. P. 226-231. Russian (Попов А.А., Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. *Оперативная гинекология*: МедПресс-Информ, 2013. С. 226-231.)
7. Kalugina AS, Bobrov KYu. Polycystic ovary syndrome: modern concepts and role in the problem of infertility (literature review). *Reproduction problems*. 2015; 21(2): 31-35. Russian (Калугина А.С., Бобров К.Ю. Синдром поликистозных яичников: современные представления и роль в проблеме бесплодия (обзор литературы) //Проблемы репродукции. 2015. Т. 21, № 2. С. 31-35.)
8. Mazitova LP, Aslamazyan LK. Pathogenetic justification of local acne therapy in adolescence. *Pediatric pharmacology*. 2008; 5: 68-71. Russian (Мазитова Л.П. Асламазян Л.К. Патогенетическое обоснование местной терапии акне в подростковом возрасте //Педиатрическая фармакология. 2008. № 5. С. 68-71.)
9. Manukhin IB, Gevorkyan MA, Kushlinsky NE. Polycystic ovary syndrome. Moscow: MIA, 2004. P. 192-196. Russian (Манухин И.Б., Геворкян М.А., Кушлинский Н.Е. *Синдром поликистозных яичников*. М.: МИА, 2004. С. 192-196.)
10. Guide to Endocrine Gynecology /ed. Vikhlyaeva EM. М.: Medical Information Agency, 2006. 784 p. Russian (*Руководство по эндокринной гинекологии /под ред. Вихляевой Е.М.* М.: Мед. информ. агентство, 2006. 784 с.)
11. Manukhin IB, Gevorkyan IM, Manukhina EI. Hyperandrogenic syndromes in gynecology: GEOTAR-Media, 2020. P. 186-192. Russian (Манухин И.Б., Геворкян И.М., Манухина Е.И. *Гиперандрогенные синдромы в гинекологии*: ГЭОТАР-Медиа, 2020. С. 186-192.)

12. Uvarova EV. Hormonal preparations in the practice of a pediatric gynecologist. *Attending Physician*. 2002; 3; 38-45. Russian (Уварова Е.В. Гормональные препараты в практике детского гинеколога //Лечащий Врач. 2002. № 3. С. 38-45.)
13. Uvarova EV. Pediatric and adolescent gynecology. М.: Medicine, 2009. P. 249-268. Russian (Уварова Е.В. *Детская и подростковая гинекология*. М.: Медицина, 2009. С. 249-268.)
14. Uvarova EV. Modern methods of correction of hyperandrogenism in adolescent girls. In: Effective pharmacotherapy in obstetrics and gynecology. 2008. P. 4-12. Russian (Уварова Е.В. *Современные способы коррекции гиперандрогении у девочек-подростков*. В кн.: Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. 2008. С. 4-12.)
15. Shilin DE. Correction of metabolic and endocrine disorders in the treatment of hyperandrogenism in girls and girls. *Pharmateca*. 2010; 16: 8-12. Russian (Шилин Д.Е. Коррекция метаболических и эндокринных нарушений при лечении гиперандрогении у девочек и девушек //Фарматека. 2010. № 16. С. 8-12.)
16. Bloomgarden ZT. American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) consensus conference on the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care*. 2003; 26: 1297-1303.
17. Christensen SB, Black MH, Smith N, Martinez MM, Jacobsen SJ, Porter AH, Koebnick C. Prevalence of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Fertil Steril*. 2013; 100(2): 470-477.
18. Codner E, Villarreal C, Eyzaguirre FC, Lopez P, Merino PM, Perez-Bravo F, et al. Polycystic ovarian morphology in postmenarcheal adolescents. *Fertil Steril*. 2011; 95(2): 702-706.e1-2.
19. de Bastos M, Stegeman BH, Rosendaal FR, Van Hylckama VA, Helmerhorst FM, Stijnen T, Dekkers OM. Combined oral contraceptives: venous thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 3: CD010813.
20. Dunaif AR, Chang J. Polycystic Ovary Syndrome: Current Controversies, from the Ovary to the Pancreas. *Humana Press*. 2010; 51-122.
21. Fauser BC. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3 rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril*. 2012; 97: 28-38.
22. Flug D, Largo RH, Prader A. Menstrual patterns in adolescent Swiss girls: a longitudinal study. *Ann Hum Biol*. 2010; 11(6): 495-508.
23. Fritz MA, Speroff L. Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility. Lippincott Williams & Wilkins. 2011. P. 495-533.
24. Gupta D, Khan S, Islam M. et al. Myo-Inositol's Role in Assisted Reproductive Technology: Evidence for Improving the Quality of Oocytes and Embryos in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. *Cureus*. 2020; 12(5): e8079. DOI: 10.7759/cureus.8079.
25. Gambineri A, Patton L, Vaccina A, Cacciari M, Morselli-Labate AM, Cavazza C, et al. Treatment with flutamide, metformin, and their combination added to a hypocaloric diet in overweight-obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized, 12-month, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(10): 3970-3980.
26. Hickey M, Doherty DA, Atkinson H, Sloboda DM, Franks S, Norman RJ, Hart R. Clinical, ultrasound and biochemical features of polycystic ovary syndrome in adolescents: implications for diagnosis. *Hum Reprod*. 2011; 26(6): 1469-1477.
27. The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2003; 81: 19-25.
28. Harborne LR, Sattar N, Norman JE, Fleming R. Metformin and weight loss in obese women with polycystic ovary syndrome: comparison of doses. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8): 4593-4598.
29. Hart R, Doherty DA, Norman RJ, Franks S, Dickinson JE, Hickey M, Sloboda DM. Serum antimullerian hormone (AMH) levels are elevated in adolescent girls with polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome (PCOS). *Fertil Steril*. 2010; 94(3): 1118-1121.
30. Hoeger K, Davidson K, Kochman L, Cherry T, Kopin L, Guzick DS. The impact of metformin, oral contraceptives, and lifestyle modification on polycystic ovary syndrome in obese adolescent women in two randomized, placebo-controlled clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(11): 4299-4306.
31. Ibanez L, Oberfield SE, Witchel S, Auchus RJ, Chang RJ, Codner E, et al. An international consortium update: pathophysiology, diagnosis, and treatment of polycystic ovarian syndrome in adolescence. *Hormone Res Paed*. 2017; 88(6): 371-395.
32. Iliodromiti S, Kelsey TW, Anderson RA, Nelson SM. Can anti-Mullerian hormone predict the diagnosis of polycystic ovary syndrome? A systematic review and meta-analysis of extracted data. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013; 98(8): 3332-3340.
33. Kelsey TW, Dodwell SK, Wilkinson AG, Greve T, Andersen CY, Anderson RA, Wallace WH. Ovarian volume throughout life: a validated normative model. *PLoS One*. 2013; 8(9): e71465.
34. Karr B., Blaquell R., Aziz R. Manual on Reproductive Medicine. Transl. from English under the gen. ed. I.V. Kuznetsova. Moscow: Praktika; 2015.
35. Li L, Feng Q, Ye M, He Y, Yao A, Shi K. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a meta-analysis. *J Obstet Gynaecol*. 2017; 37(8): 1036-1047.
36. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 812-819.
37. National Health and Medical Research Council. NHMRC Levels of Evidence and Grades for Recommendations for Developers of Guidelines. Canberra: NHMRC, 2009.
38. Razzaghy-Azar M, Ghasemi F, Hallaji F, Ghasemi A, Ghasemi M. Sonographic measurement of uterus and ovaries in premenarcheal healthy girls between 6 and 13 years old: correlation with age and pubertal status. *J Clin Ultrasound*. 2011; 39(2): 64-73.

39. Rudnicka E, Radowski S, Suchta K. Prostate specific antigen (PSA) in diagnosis of polycystic ovarian syndrome - a new insight. *Gynecol Endocrinol.* 2016; 32(11): 931-935.
40. Stener-Victorin E, Holm G, Labrie F, Nilsson L, Janson PO, Ohlsson C. Are there any sensitive and specific sex steroid markers for polycystic ovary syndrome? *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 95(2): 810-819.
41. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International PCOS. Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod.* 2018; 33(9): 1602-1618.
42. Teede H, Tassone EC, Piltonen T, Malhotra J, Mol BW, Pena A, et al. Effect of the combined oral contraceptive pill and/or metformin in the management of polycystic ovary syndrome: a systematic review with meta-analyses. *Clin Endocrinol.* 2019; 91(4): 479-489.
43. Trent M, Austin SB, Rich M, Gordon CM. Overweight status of adolescent girls with polycystic ovary syndrome: body mass index as mediator of quality of life. *Ambul Pediatr.* 2005; 5(2): 107-111.
44. Witchel SF, Oberfield S, Rosenfield RL, Codner E, Bonny A, Ibanez L, et al. The diagnosis of polycystic ovary syndrome during adolescence. *Hormone Res Paed.* 2015; 83: 376-389.
45. World Health Organization. Quick reference chart for the WHO medical eligibility criteria for contraceptive use. Geneva: WHO, 2016.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

БЕРГ Полина Андреевна,
450008, Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
E-mail: p.a.berg@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

БЕРГ Полина Андреевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: kovalenko.polina93@yandex.ru	BERG Polina Andreevna, graduate student, department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: kovalenko.polina93@yandex.ru
ЯЦУК Альфия Галимовна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru	YASHCHUK Alfiya Galimovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: alfiya_galimovna@mail.ru
НАФТУЛОВИЧ Раиса Аркадьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: raisanaftulovich@mail.ru	NAFTULOVICH Raisa Arkadievna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: raisanaftulovich@mail.ru
ЗАЙНУЛЛИНА Раиса Махмутовна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: raisa.bsnu@gmail.com	ZAINULLINA Raisa Makhmutovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: raisa.bsnu@gmail.com
ПОПОВА Елена Михайловна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: eltn73@mail.ru	POPOVA Elena Mikhailovna, assistant of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: eltn73@mail.ru
ЯНБАРИСОВА Алия Ринатовна, резидент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: yanbarisova1999@mail.ru	YANBARISOVA Aliya Rinatovna, resident of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: yanbarisova1999@mail.ru
БЕРДИГУЛОВА Энже Филусовна, резидент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа, Россия. E-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru	BERDIGULOVA Enzhe Filyusovna, resident of the department of obstetrics and gynecology with the course of IDPO, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia. E-mail: berdigulova_enzhe@mail.ru

Статья поступила в редакцию 11.01.2022 г.

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Медяникова И.В., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Чуловский Ю.И.
Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия

ОСОБЕННОСТИ МАТОЧНОГО КРОВОТОКА ПРИ АНОМАЛЬНОМ РАСПОЛОЖЕНИИ ПЛАЦЕНТЫ НА ФОНЕ КОРРЕКЦИИ ШЕЙКИ МАТКИ КУПОЛООБРАЗНЫМ ПЕССАРИЕМ ARABIN

Аномалии расположения (АРП) и прикрепления плаценты (АПП) остаются важной проблемой в акушерстве. Выявление АРП основывается на проведении УЗИ, но диагностика вращения плаценты до настоящего времени не стандартизирована. До 2/3 случаев АПП остаются не выявленными во время беременности, поэтому основное направление исследований направлено на поиск маркеров АПП.

Цель исследования – изучить особенности маточного кровотока при аномальном расположении плаценты на фоне коррекции шейки матки пессарием arabin.

Материалы и методы. Обследовано 120 беременных с АРП: основная группа А (n = 60) и группа сравнения В (n = 60). Основная группа получала микронизированный прогестерон вагинально 200 мг в сутки и проводилась установка акушерского пессария в 18-20 недель. В группе сравнения медикаментозная поддержка не проводилась. УЗИ проводилось в 18, 24, 28 и 33 недели с доплерометрическим исследованием IR в маточных артериях и в аркуатных артериях над областью плацентации.

Результаты. У пациенток с миграцией плаценты после установки акушерского пессария происходило снижение IR в аркуатных артериях области плацентации, что свидетельствовало об улучшении кровообращения на данном участке; в подгруппах без миграции плаценты IR возрастал в маточных и в аркуатных артериях; «миграция» плаценты наблюдалась в 2,1 раза чаще в группе с применением комплексного подхода; в подгруппах с АПП уровни IR были максимальные.

Заключение. Процесс миграции плаценты осуществляется на фоне низкорезистентного кровотока; использование комплексного подхода ведения беременности с АРП позволяет воздействовать на кровоток в аркуатных артериях области плацентации и, в меньшей степени, на резистентность маточных артерий; АПП происходит на фоне высоко-резистентного кровотока как в аркуатных, так и в маточных артериях, при этом способ ведения беременности не оказывает существенного влияния на процесс вращения плаценты.

Ключевые слова: маточный кровоток; доплерография; аномальное расположение плаценты; аркуатные артерии; маточные артерии; аномальное прикрепление плаценты; куполообразный пессарий arabin

Barinov S.V., Tirskaya Yu.I., Medyannikova I.V., Kadcyna T.V., Lazareva O.V., Chulovskij Yu.I.
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

FEATURES OF UTERINE BLOOD FLOW WITH AN ABNORMAL LOCATION OF THE PLACENTA AGAINST THE BACKGROUND OF CORRECTION OF THE CERVIX WITH A DOME-SHAPED PESSARY ARABIN

Anomalies in the location (ARP) and attachment of the placenta (APP) remain an important problem in obstetrics. The detection of ARP is based on ultrasound, but the diagnosis of placental rotation has not yet been standardized. Up to 2/3 of cases of APP remain undetected during pregnancy, therefore, the main direction of research is aimed at finding markers of APP.

The aim of the research. Study of the features of uterine blood flow with an abnormal location of the placenta against the background of correction of the cervix with the arabin pessary.

Materials and methods. 120 pregnant women with ARP were examined: main group A (n = 60) and comparison group B (n = 60). The main group received micronized progesterone vaginally 200 mg per day and an obstetric pessary was inserted at 18-20 weeks. In the comparison group, drug support was not provided. Ultrasound was performed at 18, 24, 28 and 33 weeks with Doppler examination of IR in the uterine arteries and in the arcuate arteries over the placentation area.

Results. In patients with placental migration after the installation of an obstetric pessary, there was a decrease in IR in the arcuate arteries of the placentation area, which indicated an improvement in blood circulation in this area; in subgroups without placental migration, IR increased in the uterine and arcuate arteries; "Migration" of the placenta was observed 2.1 times more often in the group using an integrated approach; in subgroups with ams, IR levels were maximal.

Conclusion. The process of migration of the placenta is carried out against the background of low-resistance blood flow; the use of an integrated approach to the management of pregnancy with ARP, allows you to influence the blood flow in the arcuate arteries of the placental region and, to a lesser extent, on the resistance of the uterine arteries; APP occurs against the background of high-resistance blood flow in both arcuate and uterine arteries, while the method of pregnancy does not significantly affect the process of placental rotation.

Key words: uterine blood flow; Doppler sonography; abnormal placenta location; arcuate arteries; uterine arteries; abnormal placenta attachment; arabin domed pessary

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-28-35

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Медяникова И.В., Кадцына Т.В., Лазарева О.В., Чуловский Ю.И. Особенности маточного кровотока при аномальном расположении плаценты на фоне коррекции шейки матки куполообразным пессарием arabin //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 28-35.

Встречаемость аномального расположения плаценты (АРП) или предлежания плаценты (placenta praevia) в мире составляет 0,2-3,0 % от общего количества родов, хотя во время беременности этот показатель достигает 10 % [1-4]. С 2015 по 2018 годы в Российской Федерации частота выявления предлежания плаценты увеличилась на 27 %. В связи с отсутствием четкого представления об этиологии АРП, выделено множество факторов риска, но основной причиной возрастания частоты АРП в мире считается увеличение числа абдоминальных оперативных родоразрешений [4-6]. В 3-4 % случаев АРП осложняется аномальным прикреплением плаценты (АПП), а при наличии рубца на матке после операции кесарево сечение АПП может достигать 67 % [2, 7, 8]. Несмотря на современные научные разработки, количество таких осложнений, как кровотечение во время беременности и ранние преждевременные роды, остается крайне высоким и может достигать 80 % и 43,5 % соответственно [9, 10]. При отсутствии аномального прикрепления плаценты у пациенток с АРП частота гистерэктомий составляет 5-6 %, а при наличии вращающейся АРП, гистерэктомии выполняются в 60-100 % случаев [5, 10, 11].

Выявление АРП основывается на проведении ультразвукового исследования (УЗИ) [2, 12, 13], в то время как диагностика вращения плаценты до настоящего времени не стандартизирована [2, 13, 14]. До 2/3 случаев вращения плаценты остаются не выявленными во время беременности, в связи с чем основное направление проводимых исследований направлено на поиск маркеров АПП [15, 16].

Несмотря на наличие большого количества публикаций и проводимых исследований, посвященных проблеме АРП, до настоящего времени отсутствуют четкие рекомендации по ведению пациенток с данной патологией, которые могли бы существенно снизить риск осложнений гестационного периода. В областном перинатальном центре Омской области профессором Бариновым С.В. разработан и апробирован комплексный подход ведения беременных с АРП, заключающийся в наложении на шейку матки силиконового акушерского пессария в сроке 18-20 недель одновременно с назначением 200 мг в сутки микронизированного прогестерона интравагинально. Данный комплексный подход позволяет увеличить частоту «миграции» плаценты и снизить частоту ранних преждевременных родов [17, 18].

Цель настоящего исследования – изучить особенности маточного кровотока при аномальном расположении плаценты на фоне коррекции шейки матки пессарием Arabin.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 120 беременных с АРП. Наблюдаемые были разделены на 2 группы: А – основная (n = 60) и В – группа сравнения (n = 60). Рандомизация проводилась в соответствии

с порядковыми номерами по мере включения в исследование.

Критерии включения: предлежание плаценты, которое было диагностировано в сроке 18-20 недель беременности, одноплодная беременность, возраст 18-45 лет.

Критерии исключения: миома матки, пороки развития матки, наличие в анамнезе пластических операций на шейке матки, пороки развития плода, наследственные и приобретенные нарушения свертывающей системы крови, пролабирование плодного пузыря, наличие инфекций, передаваемых половым путем. Также из исследования исключались женщины с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гломерулонефритом, васкулитами, так как данная экстрагенитальная патология могла повлиять на результаты ультразвуковой доплерометрии. Признаки преэклампсии, возникающие во время данной беременности, также были поводом для исключения пациентки из исследования.

Пациентки группы А получали микронизированный прогестерон вагинально в дозировке 200 мг в сутки с I триместра беременности по 34-ю неделю гестации, также им устанавливали акушерский силиконовый перфорированный пессарий в 18-20 недель беременности. В группе сравнения медикаментозная поддержка не проводилась.

Во время течения беременности оценивалась миграция плаценты. Те пациентки, у которых миграция плаценты не наблюдалась, включались в подгруппы под номером 1: соответственно А₁ (n = 23) и В₁ (n = 42). Подгруппы под номером 2 составили беременные с зарегистрированной миграцией плаценты: А₂ (n = 37) и В₂ (n = 18).

После родоразрешения, по результату гистологического заключения, пациентки были разделены на подгруппы с нормальным и аномальным прикреплением плаценты. Подгруппы с нормальным прикреплением предлежащей плаценты: А_{1,0} (n = 18); В_{1,0} (n = 30). Подгруппы с вращением предлежащей плаценты: А_{1,x} (n = 5); В_{1,x} (n = 12).

В процессе наблюдения за пациентками УЗИ проводилось в сроках 18, 24, 28 и 33 недели. Допплерометрическое исследование включало измерение индекса Пурсело (в тексте отмечен как индекс резистентности – IR) в маточных артериях и в аркуатных артериях над областью плацентации. В расчетах указывалось среднее значение IR, полученное при измерении в правой и левой маточных артериях.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской Декларации. Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (протокол № 9 от 12.09.2017). До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью прикладных программ для

комплексного статистического анализа MS Excel 2007 и «Statistica 12.0». Данные представлены в формате Me (Q1; Q3), где: Me – медиана, Q1 и Q3 – квартили. Сравнение количественных и порядковых переменных проводили с применением непараметрических критериев Манна–Уитни, Уилкоксона. В расчетах был использован критерий χ^2 с поправкой Йетса, отношение шансов. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ анамнестических данных показал, что все включенные в исследование имели осложненный акушерско-гинекологический анамнез. Бесплодие встречалось у 30,4 % наблюдаемых (36/120), хронические воспалительные заболевания репродуктивной системы у 29,4 % (35/120). Обращало на себя внимание наличие в анамнезе невынашивания беременности. Большинство потерь беременности отмечалось в первом триместре – 22 % (26/120), во втором триместре – 12,4 % (15/120), неразвивающаяся беременность отмечалась у 18 % включенных в исследование, преждевременные роды были у 16,6 % (20/120). У четверти пациенток с АРП (30/120) анамнез был осложнен двумя и более неудачными беременностями. Среди экстрагенитальной патологии наиболее часто встречалась железодефицитная анемия, которая определялась у четверти наблюдаемых женщин. Анемия была выявлена у 23,3 % (14/60) пациенток в группе А и у 26,7 % (16/60) в группе В ($\chi^2 = 0,17$; $p = 0,67$).

Предлежание плаценты чаще ($p = 0,0132$) встречалось у повторнородящих женщин, их количество составило 65 % (78/120). Среди них большинство (64,1 %) было повторнородящими (50/78), при этом кесарево сечение в анамнезе было у 29,5 % наблюдаемых (23/78).

Чаще «миграция» плаценты наблюдалась у пациенток с использованием комплексного подхода по сравнению с группой, в которой был применен традиционный подход ведения беременности. В группе А процесс «миграции» произошел у 61,7 % женщин, в группе В – у 30 % пациенток ($\chi^2 = 12,1$; $p = 0,001$).

Сравнительный анализ гемодинамики в маточных и аркуатных артериях представлен на рисунках 1 и 2. При проведении первичной доплерометрии в сроке 18 недель, до введения акушерского пессария, показатели IR в основной группе (А) и группе сравнения (В) существенно не различались как в маточных, так и в аркуатных артериях. Однако в динамике с 18 по 33 недели в подгруппах, где наблюдалась миграция плаценты (А₂ и В₂), отмечено снижение индекса Пурселло. В подгруппе А₂ снижение IR было значимым как в маточных артериях (мА₂) ($p = 0,009$), так и в аркуатных (арА₂) ($p = 0,001$). При этом, в сроке 33 недели индекс резистентности в аркуатных артериях составил 0,50 (0,48; 0,55), что было значимо меньше ($p = 0,014$), чем в маточных 0,54 (0,50; 0,60). В группе сравнения В₂ уменьшение IR к концу беременности было зарегистрировано только в аркуатных артериях (арВ₂) ($p = 0,009$), в то время как в маточных (мВ₂) данный показатель не изменился ($p = 0,139$).

Однако введение пессария не оказало существенного влияния на показатель кровотока в маточных артериях. Значимого различия IR в подгруппах А₂ и В₂ не выявлено (табл. 1). В то же время, была выявлена разница кровотока в аркуатных артериях между группами А₂ (арА₂) и В₂ (арВ₂). Первое доплерометрическое исследование, проведенное после введения пессария в 24 недели, показало наличие более низкорезистентного кровотока в подгруппе А₂ по сравнению с подгруппой В₂ ($p = 0,009$). При контрольных исследованиях, проведенных в сроках 28 и 33 недели, сохранялась та же тенденция к более низкорезистентному кровотоку в аркуатных артериях над областью плацентации в основной подгруппе, где применялся комплексный подход (табл. 2).

Анализ полученных данных позволил установить, что в группах А₁ и В₁, где плацента не мигрировала, показатель IR возрастал как в маточных, так и в аркуатных артериях (рис. 1 и 2). В маточных артериях группы А₁ (мА₁) IR к 33 неделям увеличился ($p = 0,005$) с 0,62 (0,55; 0,68) до 0,66 (0,62; 0,70). В подгруппе В₁ данный показатель возрос ($p = 0,004$) с 0,60 (0,54; 0,66) до 0,68 (0,59; 0,69). В аркуатных артериях подгруппы

Таблица 1
Динамика индекса Пурселло в маточных артериях Me (25%; 75%)
Table 1
Dynamics of Purcello index in uterine arteries Me (25%; 75%)

Срок беременности	мА ₁ НЕТ	мА ₂ МИГ	мВ ₂ МИГ	мВ ₁ НЕТ	p-level (Mann-Whitney)			
					мВ ₁ / мВ ₂	мА ₁ / мВ ₁	мА ₂ / мВ ₂	мА ₁ / мА ₂
18 нед.	0,62 (0,55;0,68)	0,59 (0,54;0,65)	0,60 (0,51;0,65)	0,60 (0,54;0,66)	0,539	0,853	0,971	0,386
24 нед.	0,63 (0,58;0,68)	0,57 (0,52;0,62)	0,60 (0,53;0,64)	0,63 (0,58;0,68)	0,134	0,984	0,365	0,003
28 нед.	0,65 (0,57;0,68)	0,56 (0,52;0,60)	0,58 (0,52;0,65)	0,65 (0,57;0,68)	0,024	0,945	0,560	0,001
33 нед.	0,66 (0,62;0,70)	0,54 (0,50;0,60)	0,58 (0,52;0,62)	0,68 (0,59;0,69)	0,004	0,716	0,170	0,000

Рисунок 1

Динамика IR в основной группе А
Figure 1
IR dynamics in the main group А

A_1 (ар A_1) IR также увеличился ($p = 0,008$) к 33 неделям, как и в подгруппе B_1 (ар B_1) ($p = 0,001$). В группах A_1 и B_1 кровоток в маточных артериях значимо не различался (табл. 1). IR в аркуатных артериях в подгруппе A_1 (ар A_1) был ниже ($p < 0,05$) по сравнению с подгруппой B_1 (ар B_1) в 24, 28 и 33 недели (табл. 2).

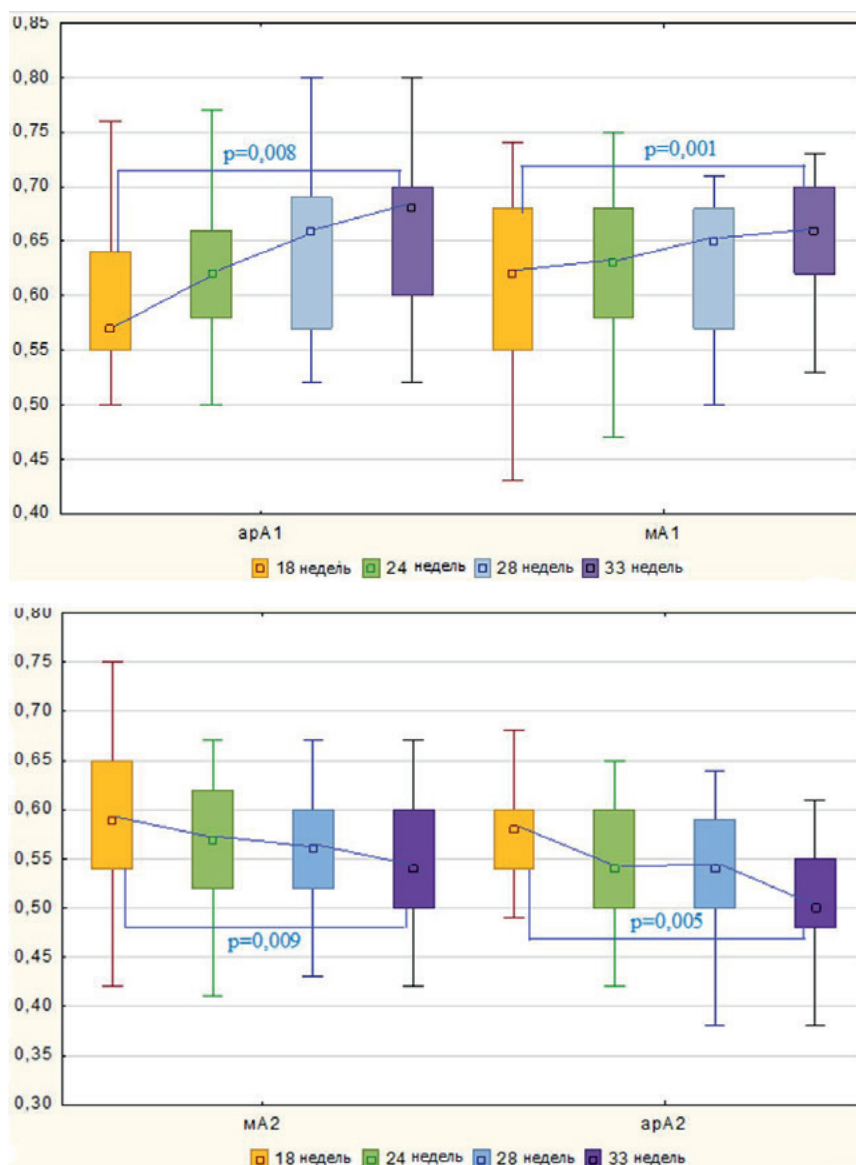
При анализе гемодинамики в группах A_1 и B_1 , где не произошла миграция плаценты, было установлено, что аномальное прикрепление плаценты происходило на фоне более высокорезистентного кровотока, как в маточных, так и в аркуатных артериях (табл. 3). Так, в подгруппе $A_{1,x}$ IR в аркуатных артериях (ар $A_{1,x}$) был значимо выше аналогичного показателя подгруппы $A_{1,0}$, как в 24 недели ($p = 0,007$), так и в 33 недели ($p = 0,048$), а в маточных артериях различия были выявлены только в сроке 33 недели ($p = 0,025$). В подгруппе $B_{1,x}$ значение IR в аркуатных артериях было выше, чем в подгруппе $B_{1,0}$ в 24 недели ($p = 0,002$) и в 33 недели ($p = 0,000$), в маточных артериях различия данного показателя выявлялись только в 33 недели ($p = 0,006$). При этом в подгруппах $A_{1,x}$ и $B_{1,x}$ не наблюдалось разницы уровня IR ни в аркуатных, ни в маточных артериях ни в одной из точек измерения.

Анализ полученных данных показал наличие разницы IR в аркуатных артериях и отсутствие разницы данного показателя в маточных артериях в подгруппах с нормальным прикреплением плаценты ($A_{1,0}$ и $B_{1,0}$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Предлежание и приращение плаценты относятся к основным причинам массивных акушерских кровотечений, как во время беременности, так и в родах, которые могут повлечь за собой материнскую заболеваемость и смертность [2, 3, 10]. Основным

методом ведения пациенток с АРП в настоящее время остается наблюдательная тактика, которая не снижает количество осложнений периода гестации и не улучшает исход беременности [3]. Проведенные ранее исследования, посвященные оценке



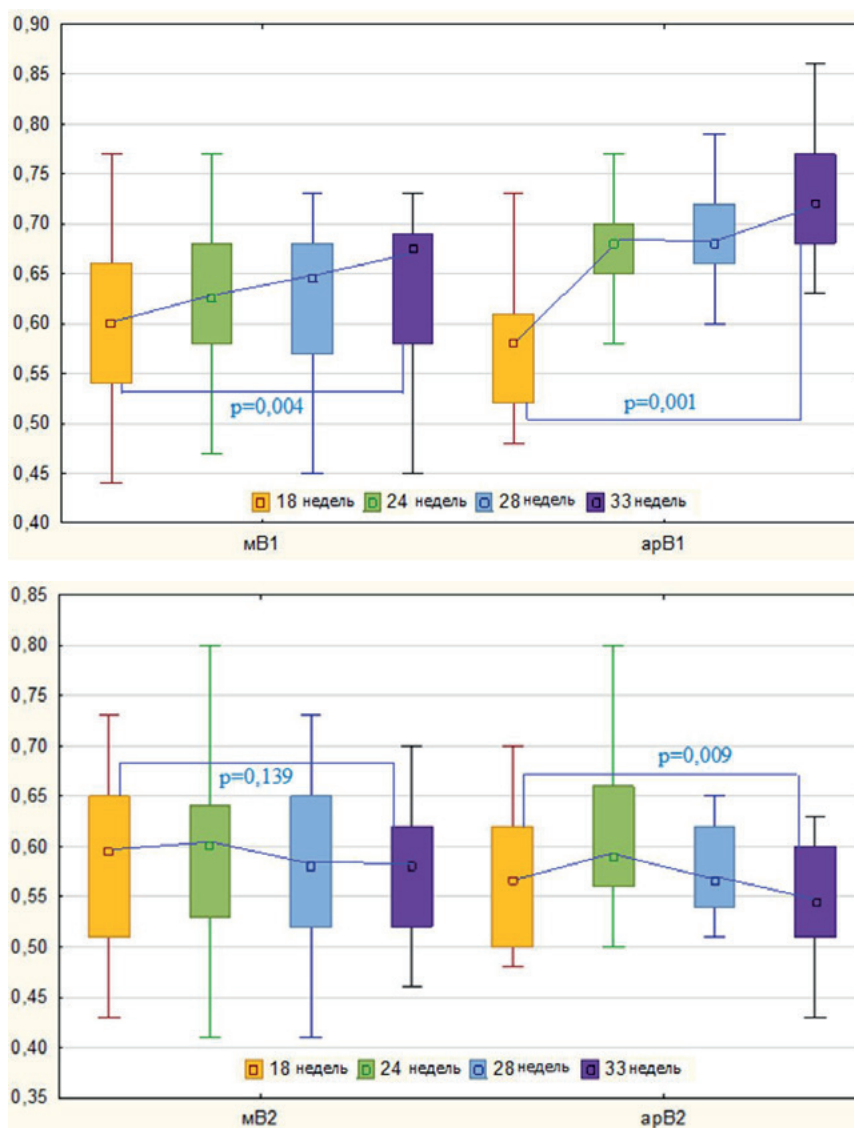
Примечание: А – подгруппа А1, где не состоялась миграция плаценты; Б – подгруппа А2 с произошедшей миграцией плаценты (арА1 – аркуатные артерии подгруппы А1, мА1 – маточные артерии подгруппы А1, мА2 – маточные артерии подгруппы А2, арА2 – аркуатные артерии подгруппы А2); Median; Box: 25%-75%; Whisker: Non-Outlier Range; p-level (Wilcoxon).

Note: А – subgroup А1, where placenta migration did not take place; В – subgroup А2 with placenta migration (AR1 – arcuate arteries of subgroup А1, mA1 – uterine arteries of subgroup А1, mA2 – uterine arteries of subgroup А2, AR2 – arcuate arteries of subgroup А2); Median; Box: 25%-75%; Whisker: Non-Outlier Range; p-level (Wilcoxon).

эффективности разработанного профессором Бариновым С.В. комплексного подхода ведения беременных с АПП, который заключается в наложении на шейку матки силиконового акушерского pessaria в сроке 18-20 недель одновременно с назначением 200 мг в сутки микронизированного прогестерона интравагинально, показали его возможности в увеличении частоты «миграции» плаценты и снижении частоты ранних преждевременных родов [17, 18]. Обоснованием использования акушерского pessaria является его способность снижать давление на нижний сегмент матки и противодействовать преждевременному раскрытию шейки матки [19]. Микронизированный прогестерон, в свою очередь, способствует уменьшению возбудимости и сократимости мускулатуры матки, предотвращает угрозу прерывания беременности и способствует пролонгированию беременности [20, 21]. Таким образом, данная методика объединяет положительные эффекты pessaria и микронизированного прогестерона: приводит к равномерному распределению давления плодного пузыря на шейку матки и нижние отделы тела матки, препятствует перерастяжению истмической части тела матки, обеспечивает токолитический эффект. Задачей данного исследования было изучение гемодинамики в маточных и аркуатных артериях над областью плацентации у наблюдаемых пациенток.

В доступной литературе встречается одна публикация, посвященная изучению пульсационного индекса (PI) в маточных артериях у беременных с АПП [22]. В данном исследовании авторы определяют PI только в третьем триместре, а полученные результаты свидетельствуют о снижении PI при аномальном прикреплении плаценты. Не удалось обнаружить исследований, посвященных оценке кровотока в аркуатных артериях при АПП, при миграции плаценты.

Рисунок 2
Динамика IR в группе сравнения В
Figure 2
IR dynamics in the comparison group В



Примечание: А – подгруппа В1, где не состоялась миграция плаценты; Б – подгруппа В2 с произошедшей миграцией плаценты (arB1 – аркуатные артерии подгруппы В1, mB1 – маточные артерии подгруппы В1, mB2 – маточные артерии подгруппы В2, arB2 – аркуатные артерии подгруппы В2); Median; Box: 25%-75%; Whisker: Non-Outlier Range; p-level (Wilcoxon).

Note: A – subgroup B1, where placenta migration did not take place; B – subgroup B2 with placenta migration (arV1 – arcuate arteries of subgroup B1, mV1 – uterine arteries of subgroup B1, mV2 – uterine arteries of subgroup B2, arV2 – arcuate arteries of subgroup B2); Median; Box: 25%-75%; Whisker: Non-Outlier Range; p-level (Wilcoxon).

Анализ полученных данных показал, что изменение кровотока в маточных и аркуатных артериях области плацентации имело следующие закономерности: у пациенток в подгруппах, где наблюдалась миграция плаценты (A₂ и B₂), после установки акушерского pessaria происходило постепенное

Таблица 2
Динамика индекса Пурселло в аркуатных артериях над областью плацентации Me(25%;75%)
Table 2
Dynamics of the Purselo index in the arcuate arteries above the placental area of Me (25%; 75%)

Срок беременности	арА ₁	арА ₂	арВ ₂	арВ ₁	p-level (Mann-Whitney)			
	НЕТ	МИГ	МИГ	НЕТ	арВ ₁ / арВ ₂	арА ₁ / арВ ₁	арА ₂ / арВ ₂	арА ₁ / арА ₂
18 нед.	0,57 (0,55;0,64)	0,58 (0,54;0,60)	0,57 (0,50;0,62)	0,58 (0,52;0,61)	0,717	0,407	0,529	0,654
24 нед.	0,62 (0,58;0,66)	0,54 (0,50;0,60)	0,59 (0,56;0,66)	0,68 (0,65;0,70)	0,001	0,002	0,009	0,001
28 нед.	0,66 (0,57;0,69)	0,54 (0,50;0,59)	0,57 (0,54;0,62)	0,68 (0,66;0,72)	0,001	0,012	0,047	0,000
33 нед.	0,68 (0,60;0,70)	0,50 (0,48;0,55)	0,55 (0,51;0,60)	0,72 (0,68;0,77)	0,000	0,004	0,032	0,001

Таблица 3
Динамика изменения IR в аркуатных и маточных артериях в подгруппах А_{1.х} и А_{1.0}. Me (25%;75%)
Table 3
Dynamics of IR changes in the arcuate and uterine arteries in subgroups А_{1.х} and А_{1.0}. Me (25%;75%)

Срок беременности	аркуатные артерии				p-level (Mann-Whitney)			
	арА _{1.х}	арА _{1.0}	арВ _{1.х}	арВ _{1.0}	арА _{1.х} /арА _{1.0}	арВ _{1.х} /арВ _{1.0}	арА _{1.х} /арВ _{1.х}	арА _{1.0} /арВ _{1.0}
18 нед.	0,64 (0,53;0,66)	0,57 (0,55;0,60)	0,59 (0,55;0,64)	0,54 (0,52; 0,60)	0,794	0,226	0,833	0,270
24 нед.	0,66 (0,64;0,68)	0,62 (0,58; 0,66)	0,69 (0,67;0,71)	0,67 (0,65; 0,70)	0,179	0,302	0,317	0,005
28 нед.	0,72 (0,70;0,77)	0,61 (0,57; 0,69)	0,73 (0,71;0,79)	0,67 (0,66;0,70)	0,007	0,002	0,562	0,011
33 нед.	0,72 (0,70;0,77)	0,66 (0,58; 0,70)	0,78 (0,75;0,80)	0,70 (0,67; 0,73)	0,048	0,000	0,005	0,013
p-level* 18/33	0,048	0,018	0,001	0,001				
Срок беременности	маточные артерии				p-level (Mann-Whitney)			
	мА _{1.х}	мА _{1.0}	мВ _{1.х}	мВ _{1.0}	мА _{1.х} /мА _{1.0}	мВ _{1.х} /мВ _{1.0}	мА _{1.х} /мВ _{1.х}	мА _{1.0} /мВ _{1.0}
18 нед.	0,65 (0,60;0,68)	0,62 (0,53;0,66)	0,63 (0,59;0,68)	0,60 (0,53;0,66)	0,434	0,226	0,833	0,84
24 нед.	0,67 (0,61;0,68)	0,63 (0,56;0,68)	0,67 (0,60;0,71)	0,61 (0,53;0,68)	0,314	0,079	1,000	0,84
28 нед.	0,67 (0,66;0,70)	0,63 (0,57;0,67)	0,65 (0,63;0,71)	0,63 (0,55;0,68)	0,074	0,066	0,598	0,958
33 нед.	0,70 (0,69;0,72)	0,65 (0,62;0,67)	0,69 (0,67;0,70)	0,66 (0,55;0,68)	0,025	0,006	0,317	0,717
p-level* 18/33 нед.	0,043	0,026	0,023	0,006				

Примечание (Note): p-level* – Wilcoxon.

снижение IR в аркуатных артериях области плацентации с 24 недели по 33 неделю, что свидетельствовало об улучшении кровообращения на данном участке; в основной подгруппе (А₂), где использовался комплексный подход, показатель IR в аркуатных артериях области плацентации был значимо ниже, чем в группе сравнения (В₂); снижение IR в маточных артериях наблюдалось только в основной подгруппе (А₂), в отличие от подгруппы сравнения (В₂), где данный показатель не менялся в течение беременности; существенной разницы между показателем IR в маточных артериях в подгруппах А₂ и В₂ не определялось; в подгруппах, где миграция плаценты не происходила (А₁ и В₁), IR возрастал

с 18 по 33 неделю, как маточных, так и в аркуатных артериях; в основной подгруппе (А₁) значение IR в аркуатных артериях было значимо меньше, чем в подгруппе сравнения (В₁), в то время как подобной разницы в маточных артериях не наблюдалось.

Таким образом, можно предположить, что миграция плаценты происходила за счет возникновения более благоприятных условий для кровообращения в области АРП, т.е. на фоне более низкорезистентного кровотока. При этом использование комплексного подхода в большей степени повлияло на изменение кровотока в бассейне аркуатных артерий, и в меньшей степени в маточных, что, возможно, связано с различием в толщине стенки сосудов разного

калибра. Анализ течения беременности позволил установить, что «миграция» плаценты наблюдалась в 2,1 раза чаще в группе с применением комплексного подхода по сравнению с группой сравнения (ОШ – 3,75; 95% ДИ: 1,76-8,02).

В подгруппах с вращением плаценты уровни IR были максимальные и они были значимо выше, чем в подгруппах с нормальным прикреплением плаценты. В подгруппе А_{1,х} IR в аркуатных артериях значимо не менялся, а в подгруппе В_{1,х} данный показатель к 33 неделям гестации увеличился ($p = 0.001$) до 0,78 (0,75; 0,80), при этом это было самое высокое значение IR среди всех наблюдаемых. В подгруппе А_{1,0} IR в аркуатных артериях был ниже, чем в подгруппе с традиционным подходом (В_{1,0}), причем данная разница отмечалась после введения пессария, начиная с 24 недели гестации.

Сравнение кровотока в маточных артериях показало наличие значимой разницы между подгруппами с АПП (А_{1,х} и В_{1,х}) и его отсутствием (А_{1,0} и В_{1,0}). Разница заключалась в наличии более высокорезистентного кровотока в сроке 33 недели в подгруппах с АПП. В остальных сроках различия не выявлены, как и разница между традиционным и комплексным подходом.

Таким образом, использование комплексного подхода в большей степени повлияло на резистентность аркуатных артерий области плацентации, чем на резистентность маточных артерий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Полученные данные показали, что процесс миграции плаценты осуществляется на фоне низкорезистентного кровотока, при возрастании IR процесс миграции не происходит.

2. Использование комплексного подхода к ведению беременности с АПП, который включает наложение на шейку матки силиконового акушерского пессария в сроке 18-20 недель одновременно с назначением 200 мг в сутки микронизированного прогестерона интравагинально, в наибольшей степени позволяет воздействовать на кровоток в аркуатных артериях области плацентации и в меньшей степени на резистентность маточных артерий.

3. Формирование placenta accreta spectrum происходит на фоне высокорезистентного кровотока как в аркуатных, так и в маточных артериях; при этом способ ведения беременности не оказывает существенного влияния на процесс вращения плаценты.

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. Fox KA, Lee W. Prenatal Diagnosis and evaluation of abnormal placentation. *Clin Obstet Gynecol.* 2017; 60(3): 596-607. doi: 10.1097/GRF.0000000000000297.
2. Jauniaux E, Chantraine F, Silver RM, Langhoff-Roos J. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. FIGO Placenta Accreta Diagnosis and Management Expert Consensus Panel. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018; 140(3): 265-273. doi: 10.1002/ijgo.12407.
3. Jauniaux ERM, Alfirevic Z, Bhide AG, Belfort MA, Burton GJ, Collins SL, et al. Placenta praevia and placenta accreta: diagnosis and management: Green-top Guideline No. 27a. *BJOG.* 2019; 126(1): e1-e48. doi: 10.1111/1471-0528.15306.
4. Mogos MF, Salemi JL, Ashley M, Whiteman VE, Salihi HM. Recent trends in placenta accreta in the United States and its impact on maternal-fetal morbidity and healthcare-associated costs, 1998-2011. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(7): 1077-1082. doi: 10.3109/14767058.2015.1034103.
5. Iacovelli A, Liberati M, Khalil A, Timor-Trisch I, Leombroni M, Buca D, et al. Risk factors for abnormally invasive placenta: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(3): 471-481. doi: 10.1080/14767058.2018.1493453.
6. Zhou M, Chen M, Zhang L, Guo-Lin He, Lei He, Qiang Wei, et al. Severe adverse pregnancy outcomes in placenta previa and prior Cesarean delivery [article in chinese]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2017; 48(5): 783-787.
7. Wasim T, Bushra N, Riaz S, Iqbal HI. Fetomaternal outcome in patients with placenta previa. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(5): 952-957. doi: 10.12669/pjms.36.5.1647.
8. Fadl S, Moshiri M, Fligner CL, Katz DS, Dighe M. Placental imaging: normal appearance with review of pathologic findings. *Radiographics.* 2017; 37(3): 979-998. doi: 10.1148/rg.2017160155.
9. Baumfeld Y, Herskovitz R, Niv ZB, Mastrolia SA, Weintraub AY. Placenta associated pregnancy complications in pregnancies complicated with placenta previa. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2017; 56(3): 331-335. doi: 10.1016/j.tjog.2017.04.012.
10. Gibbins KJ, Einerson BD, Varner MW, Silver RM. Placenta previa and maternal hemorrhagic morbidity. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(4): 494-499. doi: 10.1080/14767058.2017.1289163.
11. Giambattista E, Ossola MW, Duiella SF, et al. Predicting factors for emergency peripartum hysterectomy in women with placenta previa. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(4): 901-906. doi: 10.1007/s00404-011-2074-8.
12. Pagani G, Cali G, Acharya G, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018; 97(1): 25-37. doi: 10.1111/aogs.13238.

13. De Vita D, Capobianco G, Gerosolima G, et al. Clinical and ultrasound predictors of placenta accreta in pregnant women with antepartum diagnosis of placenta previa: a multicenter study. *Gynecol Obstet Invest.* 2019; 84(3): 242-247. doi: 10.1159/000494492.
14. Bowman ZS, Eller AG, Kenned AM, Richards DS, Winter TC, Woodward PJ, Silver RM. Accuracy of ultrasound for the prediction of placenta accrete. *Am Obstet Gynecol.* 2014; 211(2): 177.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.029.
15. de Castro Rezende G, Araujo Junior E. Prenatal diagnosis of placenta and umbilical cord pathologies by three-dimensional ultrasound: pictorial essay. *Med Ultrason.* 2015; 17(4): 545-549. doi: 10.11152/mu.2013.2066.174.pdg.
16. Pilloni E, Alemanno MG, Gaglioti P, Sciarrone A, Garofalo A, Biolcati M, et al. Accuracy of ultrasound in antenatal diagnosis of placental attachment disorders. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 47(3): 302-307. doi: 10.1002/uog.14893.
17. Barinov SV, Shamina IV, Di Renzo GC, Lazareva OV, Tirskaia Yul, Medjannikova IV, et al. The role of cervical pessary and progesterone therapy in the phenomenon of placenta previa migration. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(6): 913-919. doi: 10.1080/14767058.2018.1509068.
18. Barinov SV, Tirskaia Yul, Shamina IV, Ledovskikh IO, Atamantyko OJ. Placental blood flow and pregnancy outcomes in women with abnormal placental localisation and absence of placental 'migration'. *Matern Fetal Neonatal Med.* 2021; 21: 3496-3502. doi: 10.1080/14767058.2019.1685973.
19. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2020; 223(1): 42-65.e2. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.266.
20. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 218(2): 161-180. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576.
21. Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(1): 10-25. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.028.
22. Cho HY, Hwang HS, Jung I, Park YW, Kwon JY, Kim YH. Diagnosis of placenta accreta by uterine artery doppler velocimetry in patients with placenta previa. *J Ultrasound Med.* 2015; 34(9): 1571-1575. doi: 10.7863/ultra.15.14.08039.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна,

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3812) 23-02-93. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

БАРИНОВ Сергей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: barinov_omsk@mail.ru	BARINOV Sergey Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: barinov_omsk@mail.ru
ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru	TIRSKAYA Yulia Igorevna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru
МЕДЯННИКОВА Ирина Владимировна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: mediren@mail.ru	MEDYANNIKOVA Irina Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: mediren@mail.ru
КАДЦЫНА Татьяна Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: tatianavlad@list.ru	KADTSYNA Tatiana Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: tatianavlad@list.ru
ЛАЗАРЕВА Оксана Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: lazow@mail.ru	LAZAREVA Oksana Vyacheslavovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: lazow@mail.ru
ЧУЛОВСКИЙ Юрий Игоревич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: akusheromsk@rambler.ru	CHULOVSKY Yuri Igorevich, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: akusheromsk@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 21.01.2022 г.

Тришкин А.Г., Лесников А.И., Курганова Л.В., Луговой К.А., Бушмакин А.Д., Зуева Г.П., Шмелев А.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.

Кемеровский государственный университет,
Центр охраны здоровья семьи и репродукции «Красная Горка»,
Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ФРАГМЕНТАЦИЯ ДНК СПЕРМАТОЗОИДОВ У ИНФЕРТИЛЬНЫХ МУЖЧИН КУЗБАССА

Стандартный способ диагностики мужского бесплодия подразумевает проведение спермограммы, которая не всегда дает полную картину мужской фертильности. Одним из дополнительных методов оценки эякулята является тест на фрагментацию ДНК сперматозоидов (SDF), определяющий целостность отцовского генома.

Цель исследования – изучение фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин и оценка потенциальных взаимосвязей между уровнем повреждения ДНК, клиническими параметрами и показателями спермограммы.

Результаты. Результаты проведенного исследования демонстрируют наличие достоверной статистической связи между фрагментацией ДНК сперматозоидов с прогрессивной подвижностью ($p < 0,049$), возрастом ($p < 0,040$) и индексом массы тела (ИМТ) ($p < 0,028$). Так же, %SDF значительно выше у пациентов с астенозооспермией ($p < 0,004$), чем у пациентов с нормой. Корреляционная связь с %SDF наблюдалась по показателям общей ($r = -0,265$) и прогрессивной ($r = -0,254$) подвижности, жизнеспособности ($r = -0,205$), а также по клиническим параметрам, возрасту ($r = 0,331$) и ИМТ ($r = 0,279$).

Выводы. В ходе исследования обнаружена связь фрагментации ДНК с подвижностью, жизнеспособностью сперматозоидов, возрастом пациентов и их ИМТ.

Ключевые слова: фрагментация ДНК; мужское бесплодие; показатели спермограммы; мужской фактор; анализ эякулята

Trishkin A.G., Lesnikov A.I., Kurganova L.V., Lugovoi K.A., Bushmakin A.D., Zueva G.P., Shmelev A.A., Elgina S.I., Moses V.G., Rudaeva E.V., Moses K.B.

Kemerovo State University,
Center for Family Health and Reproduction «Krasnaya Gorka»,
Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SPERM DNA FRAGMENTATION IN INFERTILE MEN OF KUZBASS

The standard method for diagnosing male infertility involves a spermogram, which does not always give a complete picture of male fertility. One additional method for assessing ejaculate is the sperm DNA fragmentation test (SDF), which determines the integrity of the paternal genome.

Objective – to study sperm DNA fragmentation in Kuzbass men and evaluate potential relationships between the level of DNA damage, clinical parameters, and spermogram parameters.

Results. The results of the study demonstrate a significant statistical relationship between DNA fragmentation of spermatozoa with progressive motility ($p < 0.049$), age ($p < 0.040$) and body mass index (BMI) ($p < 0.028$). Also, %SDF is significantly higher in asthenozoospermic patients ($p < 0.004$) than in normal patients. A correlation with %SDF was observed in terms of general ($r = -0.265$) and progressive ($r = -0.254$) mobility, viability ($r = -0.205$), as well as clinical parameters, age ($r = 0.331$) and BMI ($r = 0.279$).

Conclusions. The study found a relationship between DNA fragmentation and motility, viability of spermatozoa, age of patients and their BMI.

Key words: DNA fragmentation; male infertility; spermogram parameters; male factor; ejaculate analysis

Бесплодие – это заболевание, от которого страдают 10 % пар во всем мире, при этом мужской фактор является определяющим в 30-50 % случаев [1]. Основным методом диагностики наличия мужского фактора является спермограмма, однако она не всегда дает полное представление о мужской фертильности. Отсутствие нарушений в параметрах концентрации, подвижности и морфологии сперма-

тозоидов не гарантирует успешное зачатие, даже с применением вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Одним из качественных методов оценки эякулята является тест на фрагментацию ДНК сперматозоидов (SDF), определяющий целостность отцовского генома. Наблюдения показывают, что накопление одно- и двухцепочечных разрывов в нитях ДНК связано с нарушениями развития

Информация для цитирования:

doi 10.24412/2686-7338-2022-1-36-40

Тришкин А.Г., Лесников А.И., Курганова Л.В., Луговой К.А., Бушмакин А.Д., Зуева Г.П., Шмелев А.А., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. Фрагментация днк сперматозоидов у инфертильных мужчин кузбасса //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 36-40.

эмбрионов после оплодотворения, а также повышенным риском выкидыша. Однако вопрос определения частоты на фрагментацию ДНК сперматозоидов в рутинную практику до сих пор является спорным, так как проводимые исследования показывают противоречивые результаты эффективности теста, как в естественном зачатии, так и после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [2]. По всей вероятности, такие результаты обусловлены применением разных лабораторных методик для оценки теста на фрагментацию ДНК сперматозоидов, а также использованием разнородных выборок и разного дизайна проводимых исследований [3]. В то же время, многие исследователи считают, что тест на фрагментацию ДНК сперматозоидов все же обладает хорошим прогностическим потенциалом, позволяя обнаружить мужчин с нарушением целостности генома в сперматозоидах и, тем самым, в некоторых случаях избежать избыточной диагностики [4].

Все это определило цель нашего исследования – изучить частоту фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин, проходящих обследование и лечение в связи с бесплодием, и определить его взаимосвязь с другими показателями спермограммы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Центра охраны здоровья семьи и репродукции (ЦОЗСР) «Красная горка» методом сплошной выборки проведено ретроспективное обследование 94 мужчин с диагнозом бесплодие. Критерием включения являлось согласие пациентов, отсутствие тяжелой соматической патологии в стадии декомпенсации.

Всем пациентам проводилось стандартное антропометрическое исследование с расчетом индекса массы тела (ИМТ). Исследование спермограммы проводилось в соответствии с руководящими принципами анализа эякулята Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ, 2010 г.) и включало в себя оценку вязкости, объема, концентрации, количества, подвижности, морфологии, лейкоцитов и жизнеспособности [5]. Исследование теста на фрагментацию ДНК сперматозоидов выполнялось методом TUNEL.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ IBM SPSS STATISTICS 26 (trial-version). Оценка нормальности распределения проводилась с

помощью критерия Шапиро-Уилка. Сравнительный анализ групп по параметрам проводился с использованием критерия Манна-Уитни. Корреляционный анализ количественных показателей проводился с помощью критерия корреляции Пирсона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возраст обследуемых находился в диапазоне от 26 до 54 лет (средний возраст $34,5 \pm 5,1$ лет). Средний показатель ИМТ составил $27,8 \pm 4,7$.

Распределение показателя %SDF (процент фрагментированных сперматозоидов) у исследуемых пациентов представлено на рисунке. Средний показатель %SDF в выборке составил $14,5 \pm 6,3$ %. У 45,7 % пациентов %SDF был более 15 % (со средним значением $19,5 \pm 5,3$ %).

В результате проведения сравнительного анализа показателей спермограммы и клинических параметров у пациентов с нормальным и повышенным уровнем %SDF [< 15 % ($n = 51$) и > 15 % ($n = 43$) соответственно] статистически значимые отличия наблюдались в группах по прогрессивной подвижности, возрасту и ИМТ (табл. 1).

Было проведено сравнение %SDF у пациентов с заключениями спермограммы «олигозооспермия/нормальная концентрация», «астенозооспермия/нормальная подвижность» и «тератозооспермия/нормальная морфология», которое составило $17,7 \pm 7,2$ % и $13,2 \pm 5,7$ % соответственно ($p < 0,004$).

Результаты корреляционного анализа между уровнем %SDF и возрастом, ИМТ и параметрами спермограммы представлены в таблице 2.

Рисунок
Распределение показателя %SDF у исследуемых пациентов
Figure
Distribution of %SDF in Study Patients

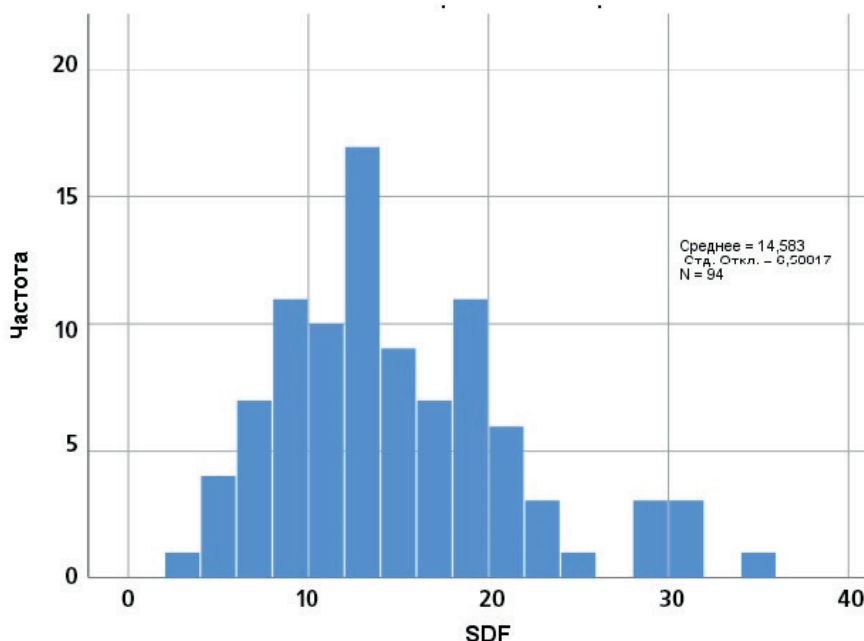


Таблица 1
Результаты сравнительного анализа показателей спермограммы и клинических параметров у пациентов с нормальным и повышенным уровнем %SDF

Table 1
The results of a comparative analysis of spermogram parameters and clinical parameters in patients with normal and elevated %SDF levels

Показатель	%SDF, средние значения параметров		p-критерий
	<15%, n = 51	>15%, n = 43	
Объем	3,3 ± 1,3	3,5 ± 1,6	0,515
Концентрация	73 ± 39,4	72,9 ± 40,4	0,802
Количество	217,5 ± 122,2	248 ± 192	0,845
Подвижность (общая)	69,3 ± 8,4	65,5 ± 11,9	0,102
Подвижность (прогрессивная А+В)	37,8 ± 11,1	32,6 ± 13,8	0,049
Морфология	5,6 ± 1,9	4,9 ± 1,9	0,180
Лейкоциты	0,3 ± 0,4	0,5 ± 0,9	0,669
Жизнеспособность	78,1 ± 6,1	76,9 ± 7,5	0,292
Возраст	33,3 ± 4,5	35,9 ± 5,6	0,040
ИМТ	26,6 ± 4,1	29,2 ± 5,1	0,028

Таблица 2
Корреляция показателя фрагментации ДНК с возрастом, ИМТ и параметрами спермограммы

Table 2
Correlation of DNA fragmentation index with age, BMI and spermogram parameters

Показатель	Коэффициент корреляции Пирсона (r)	p-критерий
Объем	0,036	0,734
Концентрация	-0,034	0,761
Количество	0,055	0,140
Подвижность (общая)	-0,265	0,011
Подвижность (прогрессивная А+В)	-0,254	0,015
Морфология	-0,106	0,384
Лейкоциты	0,132	0,239
Жизнеспособность	-0,205	0,049
Возраст	0,331	0,001
ИМТ	0,279	0,007

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что бесплодие у мужчин часто сопровождается высоким процентом фрагментации ДНК сперматозоидов. Этиология фрагментации ДНК у сперматозоидов многофакторная, и может быть вызвана как экзогенными, так и эндогенными причинами. На молекулярном уровне на этот показатель влияют абортивный апоптоз во время созревания сперматозоидов в придатке яичка, окислительный стресс из-за чрезмерного производства активных форм кислорода (АФК) и аномальная упаковка ДНК в процессе ремоделирования хроматина с заменой гистонов на протамины [4].

Хроматин сперматозоидов, ввиду необходимости особо сильной компактизации, устроен иначе, чем у соматических клеток. На ранней стадии развития сперматиды происходит процесс ремоделирования. Уплотнение ДНК требует замены гистонов классом богатых аргинином и цистеином белков, называемых протаминами. У млекопитающих замена ядерных белков происходит также при участии переходных (TnP). В некоторых случаях данные процессы происходят с нарушениями, которые могут быть об-

условлены дефектами на ранних этапах сперматогенеза, и, в частности, нехваткой вышеупомянутых протаминов и переходных белков вследствие нарушения экспрессии генов, кодирующих их структуру [6].

Окислительный стресс, возникающий в результате избыточного производства АФК, приводит к перекисному окислению полиненасыщенных жиров мембраны, изменяя ее функциональную структуру, и в отдельных случаях может достигать цитоплазмы и ядра сперматозоидов, особо уязвимых по отношению к окислительному воздействию. Апоптоз, в процессе сперматогенеза, выполняет функции механизма, обеспечивающего удаление дефектных половых клеток из семенных канальцев, чтобы они не продолжали процесс дифференциации в зрелые сперматозоиды. Однако этот механизм не всегда работает эффективно, и значительная часть клеток может достигнуть фазы протаминирования. Как следствие, в эякуляте могут появляться зрелые сперматозоиды с большим количеством разрывов в цепочках ДНК [7].

Нужно учитывать, что повышенный уровень фрагментации в сперматозоидах может быть резуль-

татом сочетания этих трех процессов. Можно предположить, что апоптоз возникает в том числе вследствие повреждения вызванного АФК. Точно так же, разрывы в ДНК, возникающие в результате нарушения протаминирования, могут быть обусловлены наличием апоптоза и, таким образом, усиливать ранее существовавшее повреждение.

Выявленная в результате исследования связь высокого процента фрагментации ДНК сперматозоидов с низкой подвижностью сперматозоидов, вероятнее всего, обусловлена процессом созревания сперматиды в ходе спермиогенеза [8]. То, что жгутик, за счет которого осуществляется движение сперматозоида, формируется после процесса конденсации хроматина и замены гистонов на протамины (в фазе Гольджи), косвенно указывает на взаимосвязь этих двух параметров. Исследование, проведенное на мышах, у которых была искусственно нарушена экспрессия генов, кодирующих структуру переходных ядерных белков (TP1, TP2), показало аномалии в процессе сперматогенеза и последующее ухудшение подвижности сперматозоидов и фертильности животных [9].

Более новое исследование на мышах, проведенное с помощью технологии CRISPR/CAS9, показало, что при нарушении экспрессии генов, кодирующих структуру протаминов, сперматозоиды грызунов имели ярко выраженные дефекты в строении мембраны и средней части жгутика, что также приводило к снижению подвижности и более вероятному бесплодию [10]. Выявленная связь между высокой частотой фрагментации ДНК сперматозоидов и низкой их жизнеспособностью, вероятнее всего, опосредована через процесс апоптоза и некроза, либо через активацию апоптической эндонуклеазы [11].

На повреждение ДНК сперматозоидов также влияет процесс старения. По мере того, как мужчины становятся старше, функция яичек и метаболизм ухудшаются из-за возрастных морфологических изменений, таких как уменьшение количества клеток сперматогенеза, клеток Лейдига и Сертоли, а

также структурных изменений, включающих сужение семенных канальцев. Ранее полагалось, что в процессе старения усиливаются процессы abortивного апоптоза и нарушения конденсации хроматина. Однако последние исследования демонстрируют, что наиболее вероятным возрастным фактором, влияющим на фрагментацию ДНК, является повреждение митохондрий, которое индуцирует высвобождение большого количества активных форм кислорода из дыхательной цепи [12].

Выявленная связь между ИМТ и высоким процентом фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин является противоречивой, так как мета-анализ, проведенный в 2020 году, продемонстрировал невысокую клиническую ценность ИМТ в оценке целостности ДНК сперматозоидов [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования был обнаружен высокий процент фрагментации ДНК у мужчин с бесплодием, выявлена связь фрагментации ДНК с подвижностью сперматозоидов, их жизнеспособностью, возрастом и ИМТ пациентов. Несмотря на то, что полученные результаты в целом соответствуют общемировым данным, небольшой размер выборки, а также отсутствие оценки влияния экзогенных факторов (курение, алкоголь, токсические воздействия и т.д.) не позволяет однозначно утверждать, что клинические параметры и показатели спермограммы имеют прогностическое влияние на уровень фрагментации ДНК сперматозоидов у мужчин. Необходимы дальнейшие исследования на более крупных выборках с оценкой влияния большего числа параметров.

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. Agarwal A, Baskaran S, Parekh N, Cho CL, Henkel R, Vij S, et al. Male Infertility. *Lancet*. 2021; 97(10271): 319-333. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32667-2.
2. Majzoub A, Agarwal A, Esteves S. Insights on the predictive accuracy of the sperm DNA fragmentation tests on male infertility. *Transl Androl Urol*. 2017; 6(4): 644-646.
3. Zini A, Albert O, Robaire B. Assessing sperm chromatin and DNA damage: clinical importance and development of standards. *Andrology*. 2014; 2(3): 322-325.
4. Belloc S, Benkhalifa M, Cohen-Bacrie M, Dalleac A, Chahine H, Amar E, Zini A. Which isolated sperm abnormality is most related to sperm DNA damage in men presenting for infertility evaluation. *J Assist Reprod Genet*. 2014; 31(5): 527-532.
5. Cooper T G. WHO laboratory manual for the examinations and processing of human semen. Book WHO laboratory manual for the examinations and processing of human semen; Editor, 2010.
6. Fetishcheva LE, Zakharov IS, Ushakova GA, et al. Interstitial pregnancy – diagnostic difficulties. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017; 2(69): 55-58. Russian (Фетищева Л.Е., Захаров И.С., Ушакова Г.А., и др. Интерстициальная беременность – трудности диагностики //Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. № 2(69). С. 55-58.)
7. Muratori M, Marchiani S, Tamburrino L, Baldi E. Sperm DNA Fragmentation: Mechanisms of Origin. *Adv Exp Med Biol*. 2019; 1116: 75-85.
8. Champroux A, Torres-Carreira J, Drevet JR, et al. Mammalian sperm nuclear organization: resiliencies and vulnerabilities. *Basic Clin Androl*. 2016; 26: 17.

9. Aitke JR, Koppers AJ. Apoptosis and DNA damage in human spermatozoa. *Asian J Androl.* 2011; 36: 42.
10. Zhang Y, Unni E, Deng JM, et al. Abnormal spermatogenesis and reduced fertility in transition nuclear protein 1-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2000; 97(9): 4683-4688.
11. Schneider S, Balbach M, Fietz D, et al. Re-visiting the Protamine-2 locus: deletion, but not haploinsufficiency, renders male mice infertile. *Sci Rep.* 2016; 6: 36764.
12. Samplaski M, Grober E, Lo K, et al. The relationship between sperm viability and DNA fragmentation rates. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015; 13: 42.
13. Petersen C, Mauri A, Vagnini L, et al. The effects of male age on sperm DNA damage: an evaluation of 2,178 semen samples. *JBRA Assist Reprod.* 2018; 22(4): 323-330.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ТРИШКИН Алексей Геннадьевич,
650044г. Кемерово, ул. Суворова, д. За, ООО ЦОЗСР «Красная Горка».
Тел: 8 (3842) 24-03-55 E-mail: info@redclinic.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ТРИШКИН Алексей Геннадьевич, доктор мед. наук, зав. кафедрой новых репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО КемГУ; акушер-гинеколог, репродуктолог, зав. отделением ВРТ, ООО ЦОЗСР «Красная Горка», г. Кемерово, Россия. E-mail: ale-trishkin@yandex.ru	TRISHKIN Alexey Gennadievich, doctor of medical sciences, head of the department of new reproductive technologies, Kemerovo State University; obstetrician-gynecologist, reproductologist, head of the ART department, Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka", Kemerovo, Russia. E-mail: ale-trishkin@yandex.ru
ЛЕСНИКОВ Антон Игоревич, ассистент, кафедра новых репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО КемГУ; биолог-эмбриолог, ООО ЦОЗСР «Красная Горка», г. Кемерово, Россия. E-mail: antonlesnikov@yandex.ru	LESNIKOV Anton Igorevich, assistant, department of new reproductive technologies, Kemerovo State University; biologist-embryologist, Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka", Kemerovo, Russia. E-mail: antonlesnikov@yandex.ru
КУРГАНОВА Лилия Владиславовна, ассистент, кафедра новых репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО КемГУ; биолог-эмбриолог, зав. эмбриологической лабораторией, ООО ЦОЗСР «Красная Горка», г. Кемерово, Россия. E-mail: lkurghanova@mail.ru	KURGANOVA Lilia Vladislavovna, assistant, department of new reproductive technologies, Kemerovo State University; biologist-embryologist, head of the embryological laboratory, Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka", Kemerovo, Russia. E-mail: lkurghanova@mail.ru
ЛУГОВОЙ Константин Александрович, ассистент, кафедра новых репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО КемГУ; врач уролог-андролог, заведующий отделением урологии, ООО ЦОЗСР «Красная Горка», г. Кемерово, Россия. E-mail: konlug@bk.ru	LUGOVOY Konstantin Alexandrovich, assistant, department of new reproductive technologies, Kemerovo State University; urologist-andrologist, head of the department of urology, Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka", Kemerovo, Russia. E-mail: konlug@bk.ru
БУШМАКИН Алексей Дмитриевич, ассистент, кафедра новых репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО КемГУ; врач уролог-андролог, ООО ЦОЗСР «Красная Горка», г. Кемерово, Россия. E-mail: snnchaos@gmail.com	BUSHMAKIN Alexey Dmitrievich, assistant, department of new reproductive technologies, Kemerovo State University; urologist-andrologist, Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka", Kemerovo, Russia. E-mail: snnchaos@gmail.com
ЗУЕВА Галина Павловна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры новых репродуктивных технологий, ФГБОУ ВО КемГУ; врач акушер-гинеколог, репродуктолог, ООО ЦОЗСР «Красная Горка», г. Кемерово, Россия. E-mail: zuevagalya.doc@list.ru	ZUEVA Galina Pavlovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of new reproductive technologies, Kemerovo State University; obstetrician gynecologist, reproductologist, Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka", Kemerovo, Russia. E-mail: zuevagalya.doc@list.ru
ШМЕЛЕВ Алексей Андреевич, магистрант кафедры «Физиологии и генетики», ФГБОУ ВО КемГУ; биолог, ООО ЦОЗСР «Красная Горка». E-mail: shmeliov.lexa@yandex.ru	SHMELEV Alexey Andreevich, master's student of the department of physiology and genetics, Kemerovo State University; biologist, Center for Family Health and Reproduction "Krasnaya Gorka", Kemerovo, Russia. E-mail: shmeliov.lexa@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	YELGINA 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
МОЗЕС Вадим Гельевич, доктор мед. наук, доцент, зам. главного врача по научной деятельности, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: vadimmoses@mail.ru	MOSES Vadim Gelevich, doctor of medical sciences, docent, deputy chief physician for scientific activity, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. 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	RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru
МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент, кафедра поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru	MOSES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.12.2021 г.

Федосеева И.Ф., Урбан Е.Н., Бедарева Т.Ю.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Государственное автономное учреждение здравоохранения Кузбасская клиническая больница
имени С. В. Беляева,
г. Кемерово, Россия

ВЛИЯНИЕ ЦИФРОВОГО ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ НА РАЗВИТИЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Цель исследования – изучить влияние цифрового дистанционного обучения в условиях сложившейся эпидемиологической ситуации по SARS-CoV-2 на частоту развития неврологических нарушений у школьников.

Материалы и методы. Проведен анализ обращений детей и подростков школьного возраста на амбулаторный неврологический прием в ГАУЗ Кузбасская клиническая больница в течение 6 месяцев, включая период дистанционного обучения.

Результаты. За исследуемый период по поводу неврологических нарушений обратились 152 ребенка школьного возраста, из них по поводу головной боли обратились 124 человека, с жалобами на нарушения сна, тревожность, эмоциональную лабильность – 16 детей, с гиперкинетическим синдромом – 12 детей. Среди больных с головной болью преобладала головная боль напряжения, диагностированная у 50 % детей. Сосудистые нарушения выявлены у 28,2 % школьников. Мигрень диагностирована в 4,8 % случаев. Резидуально-органическое поражение головного мозга выявлено у 9,7 % детей. У 7,2 % обратившихся причиной головной боли служила патология со стороны ЛОР-органов, декомпенсация хронических соматических заболеваний. Диссомнические нарушения и тиковые гиперкинезы преобладали у школьников младшего возраста. У детей с гиперкинетическим синдромом преобладали локальные тики. Заключение. Изменение образа жизни во время карантинных мероприятий, ограничение общей двигательной активности, неподвижная напряженная поза ребенка, в течение длительного времени находящегося у экрана монитора, продолжительная интенсивная зрительная нагрузка, неопределенность социальной ситуации способствуют возникновению неврологических функциональных нарушений в виде головной боли напряжения, тревожности и диссомнических нарушений, а также тиковых гиперкинезов. Доминирующей патологией среди выявленных функциональных неврологических нарушений у школьников является головная боль напряжения. Диссомнические нарушения и тиковые гиперкинезы возникают преимущественно у младших школьников в возрасте 7-9 лет.

Ключевые слова: неврология; головная боль напряжения; дистанционное обучение; дети; подростки

Fedoseeva I.F., Urban E.N., Bedareva T.Y.

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

IMPACT OF DIGITAL DISTANCE LEARNING ON THE DEVELOPMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS

The aim of the research – to study the impact of digital distance learning in the current epidemiological situation for SARS-CoV-2 on the incidence of neurological disorders in schoolchildren.

Materials and methods. The analysis of appeals of children and adolescents of school age to an outpatient neurological appointment at Kuzbass Clinical Hospital for 6 months, including the period of distance learning, has been carried out.

Results. During the study period, 152 school-age children applied for neurological disorders, of which 124 children applied for headaches, 16 children complained of sleep disorders, anxiety, emotional lability, and 12 children with hyperkinetic syndrome. Among patients with headache, tension headache prevailed, diagnosed in 50 % of children. Vascular disorders were detected in 28.2 % of schoolchildren. Migraine was diagnosed in 4.8 % of cases. Residual organic brain damage was found in 9.7 % of children. In 7.2 % of those who applied, the cause of headache was the pathology of the ENT organs, decompensation of chronic somatic diseases. Dyssomnic disorders and tic hyperkinesis prevailed in younger schoolchildren. In children with hyperkinetic syndrome, local tics prevailed.

Conclusion. Changes in lifestyle during quarantine measures, limitation of general motor activity, motionless tense posture of a child who is at the monitor screen for a long time, prolonged intense visual load, uncertainty of the social situation contributes to the emergence of neurological functional disorders in the form of tension headaches, anxiety and dyssomnic disorders, as well as tic hyperkinesis. The dominant pathology among the identified functional neurological disorders in schoolchildren is tension headache. Dyssomnic disorders and tic hyperkinesis occur mainly in younger schoolchildren at the age of 7-9 years.

Key words: neurology; tension headache; distance learning children; adolescents

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-41-44

Федосеева И.Ф., Урбан Е.Н., Бедарева Т.Ю. Влияние цифрового дистанционного обучения на развитие неврологических нарушений у детей и подростков // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 41-44.

В связи с эпидемией новой коронавирусной инфекции Covid-19 школьники в нашей стране в 2020 году находились на дистанционном цифровом обучении и не посещали школы. Известно, что социальная изоляция дестабилизирует психологическое состояние человека в любом возрасте. В условиях быстро меняющейся эпидемиологической ситуации, доминировании темы новой коронавирусной инфекции в средствах массовой информации и социальных сетях дети подвергаются влиянию большого количества тревожной и негативной информации и высокому уровню стресса и беспокойства среди окружающих их взрослых. В то же время, дети переживают существенные изменения в повседневной жизни [1].

Непривычная для большинства школьников форма проведения учебных занятий, организационные и технические проблемы при переходе на удаленное обучение, нестабильная и тревожная эпидемиологическая обстановка, режим самоизоляции и связанные с ним ограничения жизнедеятельности влияли на самочувствие и состояние здоровья детей и подростков в течение этого периода [2].

Одной из часто встречающихся жалоб школьников во время дистанционного обучения была головная боль. По мнению различных авторов, головная боль является одним из наиболее распространенных симптомов в детском и подростковом возрасте [3-5].

Цель исследования — изучить влияние цифрового дистанционного обучения в условиях сложившейся эпидемиологической ситуации по SARS-CoV-2 на развитие неврологических нарушений у школьников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ обращений детей и подростков школьного возраста (с 8 до 17 лет, средний возраст $11,2 \pm 3,4$ лет) на амбулаторный неврологический прием в ГАУЗ Кузбасская клиническая больница за период с первого апреля по тридцатое сентября 2020 г. Выбор сроков для включения в исследование определялся началом дистанционного обучения школьников. Критерием исключения из исследования было выявление органической симптоматики инфекционного, травматического и наследственно-дегенеративного генеза, а также эпилепсии.

У всех пациентов проведен сбор жалоб, анамнеза заболевания и жизни, исследование неврологического статуса.

Наличие очаговой неврологической симптоматики в неврологическом статусе и/или нарастание выраженности болевого синдрома, сочетание его с тошнотой и рвотой служили поводом для исключения симптоматического генеза головной боли методом нейровизуализации (МСКТ/МРТ головного мозга и, при необходимости, интракраниальных сосудов). Указание на возникновение пароксизмов (липотимические, синкопальные, парасомнии), а также наличие гиперкинетического синдрома опре-

деляли необходимость проведения электроэнцефалографического исследования (ЭЭГ) с целью изучения состояния биоэлектрической активности головного мозга, исключения эпилептического генеза пароксизмальных состояний [6].

Возникновение головных болей во время физических нагрузок, сочетание головной боли с болью в шейном отделе позвоночника и нарушением осанки являлось поводом для назначения рентгенологического исследования шейного отдела позвоночника с проведением функциональных проб. В ряде случаев, аномалии развития экстракраниальных сосудов, вертеброгенное влияние на церебральный кровоток исключались методом дуплексного сканирования. Всем детям были проведены офтальмоскопия и контроль артериального давления.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За исследуемый период по поводу неврологических нарушений обратились 152 ребенка школьного возраста, из них по поводу головной боли обратились 124 человека, с жалобами на нарушения сна, тревожность, эмоциональную лабильность — 16 детей, с гиперкинетическим синдромом — 12 детей. По возрасту дети были распределены на 2 группы: 8-12 лет — 72 ребенка (47,4 %), 13-17 лет — 80 человек (52,6 %).

За исследуемый период по поводу головных болей обратились 124 ребенка, из них 89 девочек (71,8 %) и 35 мальчиков (28,2 %).

По результатам проведенного обследования школьников с головной болью сосудистые нарушения выявлены у 35 детей (28,2 %), из них синдром вегетативной дисфункции обнаружен у 33 пациентов, аномалии развития сосудов головного мозга — в 2-х случаях. Мигрень диагностирована у 6 детей (4,8 %).

Резидуальное органическое поражение головного мозга (последствия перинатальных поражений нервной системы) выявлено у 12 детей (9,7 %).

У 9 детей (7,2 %) выявлена патология со стороны ЛОР-органов, декомпенсация хронических соматических заболеваний, что послужило причиной головных болей.

Головная боль напряжения (ГБН) диагностирована у 62 детей (50 %), из них впервые возникшая ГБН выявлена у 20 детей, учащение имеющейся ГБН отмечали 42 ребенка. При этом среди детей с впервые выявленной ГБН преобладали дети 8-12 лет (12 человек — 60 %).

Головная боль напряжения (ГБН) проявляется легкой или умеренной повторяющейся двусторонней болью сжимающего, давящего или ноющего характера; продолжительность приступа ГБН составляет от 30 минут до нескольких дней, но не менее недели. ГБН может сопровождаться свето- или звукобоязнью, не усиливается под влиянием повседневной физической активности и не сопровождается рвотой. Головная боль напряжения является наиболее распространенной формой первичной головной

боли. Распространенность ГБН в популяции составляет 68-70 % [7].

ГБН относят в первичным цефалгиям, которые не связаны с органическим поражением головного мозга и других структур, располагающихся в области головы и шеи. В зависимости от продолжительности, ГБН подразделяется на эпизодическую – не более 15 дней в течение 1 месяца (или 180 дней в течение года) и хроническую форму – более 15 дней в месяц (или более 180 дней в течение года). При эпизодической ГБН основным патогенетическим механизмом развития болевого синдрома является напряжение перикраниальных мышц позиционного или стрессорного генеза. При хронической ГБН основную роль играют сенситизация тригеминальных нейронов, снижение болевого порога, недостаточность антиноцицептивной системы [8].

Провоцирующими факторами для появления головной боли обычно являются эмоциональное перенапряжение, нагрузка, связанные с обучением – чрезмерная загруженность дополнительными занятиями, неудобное рабочее место, напряжение зрения и длительное напряжение мышц при статических позах, особенно связанное с компьютерными играми, стрессовая ситуация, депривация сна, которые часто встречаются в детском и подростковом возрасте [9, 10].

По результатам нашего исследования, ГБН возникала преимущественно у девочек (51 человек – 82,3 %). Характеризуя головную боль, дети чаще указывали лобно-височную двустороннюю локализацию (у 50 детей – 80,6 %), у 12 детей (19,4 %) возникала головная боль теменно-затылочной локализации. Продолжительность головной боли составляла от 1 часа до суток. Частота болевых эпизодов не превышала 15 дней в месяц, чаще – до 10-11 дней в месяц, что позволяет определить ГБН как эпизодическую. В 40,3 % случаев (21 девочка и 3 мальчика) ГБН сопровождалась снижением эмоционального фона, тревожностью.

Диссомнические нарушения в виде сомнилокви, ночных страхов, снохождений, нарушений засыпания стали причиной для обращения к неврологу у 16 детей, среди них преобладали школьники младшего возраста (7-8 лет) – 87,5 % (14 человек). Все эти дети отличались эмоциональной лабильностью, повышенным уровнем тревожности. Электроэнцефалографическое исследование (ЭЭГ мониторинг сна) не выявило эпилептической активности, что позволило исключить эпилептический генез пароксизмальных состояний во время сна.

У 12 школьников поводом для обращения к неврологу служил гиперкинетический синдром в

виде локальных тиков с дебютом клинических проявлений в течение исследуемого периода, преобладали простые моторные фациальные тики (у 9 человек), проявляющиеся в виде учащенного моргания, усиленного смыкания век, подергивание угла рта, крыльев носа. У 3 человек отмечались простые фонические гиперкинезы в виде подкашливания. Появление гиперкинезов отмечалось в основном у детей в возрасте 7-9 лет (11 человек – 91,6 %), со значительным преобладанием среди мальчиков (9 человек – 75 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменение образа жизни во время карантинных мероприятий, ограничение общей двигательной активности, неподвижная напряженная поза ребенка, в течение длительного времени находящегося у экрана монитора, продолжительная интенсивная зрительная нагрузка, неопределенность социальной ситуации способствуют возникновению неврологических функциональных нарушений в виде головной боли напряжения, тревожности и диссомнических нарушений, а также тиковых гиперкинезов.

Доминирующей патологией среди выявленных функциональных неврологических нарушений у школьников является головная боль напряжения. По данным нашего исследования, головная боль напряжения чаще возникает у девочек, преимущественно в возрасте 8-12 лет. У всех обследованных детей частота дней с головной болью не превышала 15 дней в месяц, что позволяет диагностировать головную боль напряжения как эпизодическую. Головная боль напряжения сопровождалась снижением эмоционального фона, тревожностью преимущественно у девочек.

Диссомнические нарушения и тиковые гиперкинезы возникают преимущественно у младших школьников в возрасте 7-9 лет.

С целью профилактики неврологических функциональных нарушений во время дистанционного обучения необходимо контролировать продолжительность занятий на компьютере, корректировать статическую и зрительную нагрузку, а также психологическое состояние школьников.

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. Dalton L, Rapa E, Stein A. Protecting the psychological health of children through effective communication about COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(5): 346-347. DOI: 10.1016/S2352-4642(20)30097-3.
2. Kuchma VR, Sedova AS, Stepanova MI, Rapoport IK, Polenova MA, Sokolova SB, et al. Life and wellbeing of children and adolescents studying remotely during the epidemic of a new coronavirus infection (Covid-19). *Problems of school and university medicine and health*. 2020; 2: 4-23. Russian (Кучма В.Р., Седова А.С., Степанова М.И., Рапопорт И.К., Поленова М.А., Соколова С.Б. и др. Особенности жизнедеятельности и самочувствия детей и подростков,

- дистанционно обучающихся во время эпидемии новой коронавирусной инфекции (Covid-19) // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020. № 2. С. 4-23.)*
- Sergeev AV, Rachin AP. Tension-type headache in children: basics of diagnosis and therapy. *Pharmateca*. 2015; 11(304): 12-16. Russian (Сергеев А.В., Рачин А.П. Головная боль напряжения у детей: основы диагностики и терапии // Фарматека. 2015. № 11(304). С. 12-16.)
 - Rachin A.P., Yudel'son Ya.B., Sergeev A.V. Epidemiology of chronic daily headache in children and adolescents. *Pain*. 2004; 2(3): 27-30. Russian (Рачин А.П., Юдельсон Я.Б., Сергеев А.В. Эпидемиология хронической ежедневной головной боли у детей и подростков // Боль. 2004. № 2(3). С. 27-30.)
 - Sergeev AV. Migraine and tension-type headache in children: the approach to effective treatment. Part 1. *Current pediatrics*. 2012; 11(5): 64-69. Russian (Сергеев А.В. Мигрень и головная боль напряжения у детей: основные подходы к эффективной терапии // Вопросы современной педиатрии. 2012. Т. 11, № 5. С. 64-69.)
 - Fedoseeva IF, Poponnikova TV. Condition of bioelectric activity of the brain in children with tic disorders. *Medicine in Kuzbass*. 2012; 11(3): 41-46. Russian (Федосеева И.Ф., Попонникова Т.В. Состояние биоэлектрической активности головного мозга у детей с тикозными гиперкинезами // Медицина в Кузбассе. 2012. Т. 11, № 3. С. 41-46.)
 - Nesterovskiy YuE, Zavadenko NN, Shipilova EM. Tension headaches in children and adolescents. *Russian Medical Journal*. 2015; 22: 1348-1352. Russian (Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Шипилова Е.М. Головные боли напряжения у детей и подростков // Российский медицинский журнал. 2015. № 22. С. 1348-1352.)
 - Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013; 33(9): 629-808. DOI: 10.1177/0333102413485658.
 - Bonfert M, Straube A, Schroeder AS, Reilich P, Ebinger F, Heinen F. Primary Headache in Children and Adolescents: Update on Pharmacotherapy of Migraine and Tension-Type Headache. *Neuropediatrics*. 2013; 44(1): 3-19. DOI: 10.1055/s-0032-1330856.
 - Nesterovskiy YuE, Zavadenko NN, Shipilova EM, Suvorinova NYu. School disadaptation in pediatric and neurologic practice. *Consilium Medicum*. 2017; 19(2-3): 28-33. Russian (Нестеровский Ю.Е., Заваденко Н.Н., Шипилова Е.М., Суворинова Н.Ю. Школьная дезадаптация в практике педиатра и невролога // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 2-3. С. 28-33.) DOI: 10.26442/2075-1753_19.2.3.28-33.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ФЕДОСЕЕВА Ирина Фаисовна,

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-46-00 E-mail: irenf1@yandex.ru

ФЕДОСЕЕВА Ирина Фаисовна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры неврологии, нейрохирургии, медицинской генетики и медицинской реабилитации, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: irenf1@yandex.ru	FEDOSEEVA Irina Faisovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of neurology, neurosurgery, medical genetics and medical rehabilitation, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: irenf1@yandex.ru
УРБАН Елена Николаевна, врач невролог, отделение для детей с поражением опорно-двигательного аппарата, поражением центральной нервной системы и нарушением психики, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: dnookb42@rambler.ru	URBAN Elena Nikolaevna, neurologist, department for children with musculoskeletal disorders, central nervous system disorders and mental disorders, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: dnookb42@rambler.ru
БЕДАРЕВА Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, врач невролог, отделение для детей с поражением опорно-двигательного аппарата, поражением центральной нервной системы и нарушением психики, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: dnookb42@rambler.ru	BEDAREVA Tatiana Yurievna, candidate of medical sciences, neurologist, department for children with musculoskeletal disorders, central nervous system disorders and mental disorders, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: dnookb42@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 17.12.2021 г.

Островская О.В., Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Турчанинов Д.В.

Омский государственный медицинский университет,
БУЗОО Областная клиническая больница,
г. Омск, Россия,
АО Группа компаний Медси,
г. Москва, Россия

ОПТИМИЗАЦИЯ ТАКТИКИ ВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВРТ У ЖЕНЩИН С ЭНДОКРИННЫМ ФАКТОРОМ БЕСПЛОДИЯ

Одной из основных проблем современного акушерства у беременных, в том числе и после вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), является разработка эффективных мер профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. На сегодняшний день имеется достаточное количество регламентирующих документов, позволяющих пролонгировать беременность, однако алгоритмы ведения беременных после ВРТ недостаточно совершенны, имеется ряд нерешенных вопросов, в связи с чем интерес представляет комбинированный подход к ведению беременности после ВРТ.

Цель исследования – оптимизировать тактику ведения беременных и улучшить исход родов у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия.

Материалы и методы. Обследовано 149 беременных с эндокринным фактором бесплодия после ВРТ с одноплодной беременностью, которые были разделены на 3 группы. Основную группу (I) составили 60 женщин с комплексным подходом к ведению беременности (все беременные получали микронизированный прогестерон в сочетании с акушерским пессарием Dr Arabin). Группу сравнения II (n = 49) составили беременные с применением только микронизированного прогестерона. В группу контроля III (n = 40) вошли беременные с ретроспективным анализом течения беременности.

Результаты исследования. Анализ течения беременности выявил значимые различия по частоте угрозы прерывания беременности: в основной группе 69,9 % (42/60), в группе сравнения – 44,8 % (22/49) ($p = 0,002$). Наиболее частым осложнением беременности в основной группе явилось развитие умеренной и тяжелой преэклампсии – 15,0 % (9/60), как результат последствия формирования плаценты на низких значениях PIGF – 16,4 пг/мл. Выявлены различия по частоте РПР: в основной группе – 3,3 %, в группе сравнения – 16,3 % ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), что выше в 4,9 раза. В группе контроля – 17,5 %, что в 5,3 раза выше основной группы ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$).

Определено среднее значение переднего маточноцервикального угла у женщин с ПР – 98,4° (87-104°) в основной группе (15/60) и 97,5° (85-105°) в группе сравнения II (15/49). Интервал значения переднего маточноцервикального угла, угрожаемого по развитию ПР, может быть принят 98,0° (85-105°).

Заключение. Комплексный подход позволяет снизить частоту ранних ПР в 4,9 раза в сравнении с группой сравнения ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), и в 5,3 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$), и получить доношенных детей в 1,8 раза чаще в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$).

Ключевые слова: беременность после ВРТ; эндокринное бесплодие; акушерский пессарий; преждевременные роды; PIGF; маточноцервикальный угол

Ostrovskaya O.V., Barinov S.V., Shamina I.V., Tirskaia YU.I., Turchaninov D.V.

Omsk State Medical University,
Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia
JSC Medsi Group of Companies, Moscow, Russia

OPTIMIZATION OF MANAGEMENT TACTICS FOR PREGNANT WOMEN AFTER USING ART IN WOMEN WITH ENDOCRINE FACTOR INFERTILITY

One of the main problems of modern obstetrics in pregnant women, including after ART, is the development of effective measures for the prevention of maternal and perinatal morbidity and mortality. To date, there is a sufficient number of regulatory documents that allow prolonging pregnancy, however, the algorithms for managing pregnant women after ART are not perfect enough, there are a number of unresolved issues, and therefore a combined approach to pregnancy management is of interest after ART.

The aim of the study is to optimize the management of pregnant women and improve the outcome of childbirth in pregnant women after ART with endocrine factor infertility.

Materials and methods. We examined 149 pregnant women with endocrine factor infertility after ART with singleton pregnancies, which were divided into 3 groups. The main group (I) consisted of 60 women with an integrated approach to pregnancy management (all pregnant women received micronized progesterone in combination with the Dr. Arabin obstetric

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-45-52

Островская О.В., Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Турчанинов Д.В. Оптимизация тактики ведения беременных после применения ВРТ у женщин с эндокринным фактором бесплодия //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 45-52.

пессарий). Сравнительная группа II ($n = 49$) состояла из беременных женщин, использующих только микронизированный прогестерон. Контрольная группа III ($n = 40$) включала беременных женщин с ретроспективным анализом течения беременности.

Research results. Анализ течения беременности выявил значительные различия в частоте угрозы прерывания беременности: в основной группе 69,9 % (42/60), в сравнительной группе – 44,8 % (22/49) ($p = 0,002$). Наиболее частым осложнением беременности в основной группе было развитие умеренной и тяжелой преэклампсии – 15,0 % (9/60), в результате чего произошло формирование плаценты с низким уровнем ПИГФ – 16,4 пг/мл. Различия в частоте РПД были выявлены: в основной группе – 3,3 %, в сравнительной группе – 16,3 % ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), что в 4,9 раза выше. В контрольной группе – 17,5 %, что в 5,3 раза выше, чем в основной группе ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$).

Среднее значение угла передней шейки матки у женщин с РПД составило 98,4° (87–104°) в основной группе (15/60) и 97,5° (85–105°) в сравнительной группе II (15/49). Интервал значений угла передней шейки матки, угрожающий развитием РПД, составил 98,0° (85–105°).

Conclusion. Интегрированный подход позволяет снизить частоту раннего РПД в 4,9 раза по сравнению с сравнительной группой ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), и в 5,3 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$), а также получить доношенных детей в 1,8 раза чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$).

Key words: беременность после АРТ; эндокринная бесплодность; акушерский пессарий; преждевременные роды; ПИГФ; угол шейки матки

В последние десятилетия во многих странах мира отмечается рост бесплодных браков. Согласно данным литературных источников, более 30 млн в мире и 4,5 млн в России супружеских пар страдает бесплодием [1]. Несмотря на имеющиеся эффективные методы лечения современной медицины, ведутся разработки новых методов и алгоритмов лечения бесплодия, среди которых особо актуальны вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) [2].

По данным разных авторов, репродуктивные потери при индуцированной беременности составляют от 30 до 60 % [3]. Беременность, наступившая в результате программ ВРТ, имеет высокий риск осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов, таких как многоплодие, невынашивание, преждевременные роды (ПР), развитие плацентарной недостаточности (ПН) и преэклампсии, рождение маловесных детей [1, 2, 4]. В исследованиях А.В. Лебедево показано, что беременность после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) осложняется невынашиванием в 77,5 % случаев при одноплодной и в 94,4 % при многоплодной беременности, что позволяет отнести данных беременных к группе высокого риска [3, 4].

Женщины с индуцированной беременностью имеют различные факторы риска, влияющие на исход беременности: возраст, гормональные нарушения, отягощенный гинекологический и соматический анамнез, истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и др. [3]. Так, одним из путей снижения частоты невынашивания является своевременное выявление и устранение ИЦН, на долю которой приходится от 14 до 65 % в структуре ПР [4]. В настоящее время в развитых странах мира накоплен опыт хирургической коррекции ИЦН с применением акушерских пессариев. Доступные рандомизированные и нерандомизированные исследования указывают на эффективность акушерского пессария (уровень доказательности IIb) в предотвращении ПР [4]. Преимуществом данного метода является его безопасность, атравматичность, возможность введения в амбулаторных условиях [5].

Другим методом снижения частоты ПР, по данным мировой литературы и собственных исследований, является назначение прогестерона в группе высокого риска. Частота повторных ПР в когорте

данных беременных снижалась на 35 % (уровень доказательности A-Ib) [6, 7].

Интерес представляет оценка эффективности комбинированного подхода к лечению, а именно, применения акушерского пессария Dr Agabin в сочетании с микронизированным прогестероном в отношении пролонгирования процесса гестации, и снижения частоты ПР в группе высокого риска. Одной из основных проблем современного акушерства у беременных, в том числе и после ВРТ, является разработка эффективных мер профилактики материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Акушерский мир располагает достаточным количеством регламентирующей документации, позволяющей продлить срок гестационного периода и снизить данные риски [8–10]. Однако алгоритмы ведения беременных после ВРТ еще недостаточно совершенны, остается ряд нерешенных вопросов, ответив на которые, акушеры смогут пролонгировать беременность до доношенного срока.

Цель исследования – оптимизировать тактику ведения беременных и улучшить исходы родов у беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дизайн – аналитическое про- и ретроспективное клиническое исследование. Исследование проведено на базе перинатального центра БУЗОО «Областная клиническая больница» г. Омск и клинической больницы АО ГК «Медси» г. Москва.

Под наблюдением находилось 149 беременных с эндокринным фактором бесплодия после ВРТ с одноплодной беременностью. Основную группу (I) составили 60 женщин, которым применялся комплексный подход к ведению беременности (все беременные этой группы получали микронизированный прогестерон, а при укорочении шейки матки до 25–15 мм накладывался акушерский пессарий Dr Agabin). Группу сравнения II ($n = 49$) составили беременные женщины с применением только микронизированного прогестерона. В группу III ($n = 40$) вошли беременные с ретроспективным анализом течения беременности.

Группы были сопоставимы по возрасту, паритету и анамнезу.

Критерии включения в исследование: одноплодная беременность, возраст 18-45 лет, беременность после ЭКО у женщин с эндокринным фактором бесплодия, отягощенный акушерский и гинекологический анамнез.

Критерии исключения: трубный и мужской факторы бесплодия, внематочная беременность после применения ВРТ, наследственные тромбофилии в анамнезе, беременность с хромосомными аномалиями и врожденными пороками развития плода, многоплодная беременность, дородовое излитие околоплодных вод, пролабирование плодного пузыря, признаки острой инфекции, злоупотребление алкоголем и наркотиками.

Беременные I и II группы получали микронизированный прогестерон, согласно клиническим рекомендациям [11], с 5-й по 8-ю неделю гестации по 600 мг/сут, с 8-й по 12-ю неделю по 400 мг/сутки, далее до 34-й недели беременности в суточной дозе 200 мг. В процессе исследования пациентам группы I, наряду с применением микронизированного прогестерона в сроках 14-24 недели накладывался акушерский пессарий Dr Agabin (при формировании у них ИЦН, укорочении шейки матки от 25-15 мм). Подбор пессария осуществлялся индивидуально, с учетом анатомических особенностей шейки матки, согласно (в соответствие) инструкции. Положение пессария контролировалось с помощью ультразвукового исследования (УЗИ).

Анализ течения беременности и родов у беременных III группы проводился нами ретроспективно (2011-2014 гг). Беременные данной группы получали микронизированный прогестерон до 8 недель беременности, согласно ранее действовавшему приказу [10].

В процессе исследования проводилось изучение данных анамнеза, особенностей течения беременности и родов, лабораторных и инструментальных показателей. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате Voluson TME8/E8 Expert, при этом оценивали состояние шейки матки (цервикометрия), величину маточноцервикального угла, состояние плода, околоплодных вод, степень зрелости плаценты и доплерографию.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 6.1 (разработчик – StatSoft.Inc). Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимался равным 0,05. При этом значения p могли ранжироваться по 3 уровням достигнутых статистически значимых различий: $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$. Проверка нормальности распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Уилка, проверка гипотез о равенстве генеральных дисперсий – с помощью F-критерия Фишера [12]. Средние выборочные значения количественных при-

знаков, имеющих нормальное распределение, приведены в тексте в виде $M \pm m$, где M – среднее выборочное, m – стандартная ошибка среднего. При распределении значений в ряду, отличном от нормального, указывалась также медиана (P0,5), 25-перцентиль (P0,25) и 75-перцентиль (P0,75) [12]. Номинативные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

С учетом необходимости сравнения более двух независимых групп, в целях минимизации проблемы множественных сравнений, на первом этапе анализа межгрупповых различий рассчитывался Н-критерий Краскела-Уоллиса, а затем (при значении выше критически значимого) проводились попарные сравнения с использованием критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса [13]. Для проверки статистических гипотез применяли непараметрические методы. Для сравнения количественных данных двух независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни.

С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, использовался расчет коэффициента корреляции по Спирмену с оценкой его статистической значимости.

Этические принципы. Работа выполнена на основе информированного добровольного согласия на участие в исследовании в соответствии с Правилами клинической практики (англ. Good Clinical Practice) в Российской Федерации и одобрена этическим комитетом Омского государственного медицинского университета Минздрава России (выписка из протокола № 18 от 18.11.2016 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для реализации поставленной цели проведен анализ течения беременности и исходов родов у пациенток исследуемых групп. Все женщины имели одноплодную беременность, находились в репродуктивном возрасте. Средний возраст составил $31,5 \pm 8$ года (в основной группе – 31 ± 8 год, в группе сравнения и группе контроля – 32 ± 7 года). Большинство пациенток были повторнородящими – 60,4 % (99/149), из них: в основной группе – 75,0 % (45/60), в группе сравнения – 61,2 % (30 /49), в группе контроля – 60,0 % (24/40). Группы были сопоставимы по социальному статусу, преобладали работающие пациентки с высшим образованием: 90,0 % (54/60) – в основной группе, 71,4 % (35/49) и 80,0 % (32/40) во II и III группах соответственно.

Все три группы были сопоставимы по факторам эндокринного бесплодия. Так, синдром поликистозных яичников (СПКЯ) явился показанием для проведения ВРТ у 35,0 % (21/60) женщин основной группы, 28,5 % (14/49) во II группе и 37,5 % (15/40) в группе контроля. Гиперандрогенемия смешанного генеза в основной группе была зарегистрирована в 30,0 % случаев (18/60), у 24,4 % (12/49) и 22,5 % (9/40) женщин II и III групп

соответственно. Текаматоз явился причиной ВРТ у 8,3 % (5/60) женщин I группы, 8,1 % (4/49) – II группы и у 10,0 % (4/40) беременных группы контроля. ВДКН преимущественно была выявлена в группе II – 12,2 % (6/49), что в 2 раза чаще, чем в основной группе – 6,6 % (4/60). Смешанный фактор бесплодия (в сочетании с эндометриозом, хроническим эндометритом) наблюдался у женщин основной группы в 20,0 % (12/60) случаев, во II группе – у 26,5 % (13/49), в III группе – у 30,0 % (12/40) пациенток.

Нами был проведен анализ гормонального статуса беременных I и II групп. Пациенткам проводилось обследование уровня свободного тестостерона и прогестерона дважды – в сроке 12-14 недель и в сроке 22-24 недели. Статистически значимую разницу уровня свободного тестостерона получили в I триместре, в основной группе он составил 7,2 мкмоль/л (4,09-11,2 мкмоль/л), что в 1,4 раза меньше, чем во II группе сравнения – 10,1 мкмоль/л (7,3-13,2 мкмоль/л) ($p = 0,0034$). Во II триместре статистически значимой разницы уровня свободного тестостерона выявлено не было – 5,3 мкмоль/л в I группе и 5,5 мкмоль/л в группе сравнения ($p = 0,87$).

При исследовании уровня прогестерона в I и II триместре статистически значимой разницы между группами выявлено не было. Так, в 12-14 недель значения уровня прогестерона в основной группе были отмечены в диапазоне от 45,15 нмоль/л до 47,75 нмоль/л и от 44,7 нмоль/л до 47,7 нмоль/л в группе сравнения; в сроке 22-24 недели в I группе – от 79,2 до 81,5 нмоль/л и от 79,8 до 82,3 нмоль/л во II группе соответственно ($p = 0,029$). Возможно, отсутствие значимых различий мы связываем с тем, что все беременные I и II групп получали терапию микронизированным прогестероном с 8-34 неделю беременности, согласно клиническим рекомендациям.

Пациентки всех групп имели отягощенный акушерский и/или гинекологический анамнез. Наиболее высокий процент беременных, имеющих в анамнезе указания на радиоволновую терапию шейки матки (РВТ) (экцизия, конизация), был выявлен в группе ретроспективного исследования (III) и составил 47,3 % (19/40); в основной группе РВТ проводилась в 41,2 % (5/60) случаев, что в 2,9 раза чаще, чем у беременных группы сравнения (II) – 14,5 % (7/49) ($p < 0,01$). При этом разрывы шейки матки в предыдущих родах чаще отмечались у беременных основной группы – 20,5 % (12/60), в отличие от пациенток II группы, где их не было зарегистрировано (0/49) ($p < 0,01$). Беременность осложнилась ИЦН в предыдущих родах в 20,0 % (12/60 и 8/40) случаев женщин основной и III групп соответственно и у 14,2 % (7/49) беременных группы II.

Самопроизвольные прерывания беременностей до 12 недель в анамнезе основной группы отмечалось у 25,3 % (15/60) женщин, поздние самопроизвольные аборт были зарегистрированы в 6,6 % (4/60) случаев, процент очень ранних ПР составил

6,6 % (4/60). В группе сравнения и группе контроля процент самопроизвольного прерывания беременности распределился следующим образом: до 12 недель группа II – 20,4 % (10/49) группа III – 10,0 % (4/40), поздние самопроизвольные аборт 6,1 % (3/49) во II группе и очень ранние ПР в группе III – в 5,2 % (2/40).

Наименьшее количество оперативных вмешательств в предыдущих родах зарегистрировано нами во II группе – 10 % (5/49), что в 2 раза реже, чем в группе ретроспективного анализа – 20 % (8/40) и на 15 % процентов в основной группе – 25 % случаев (15/60) ($p > 0,05$).

Анализ экстрагенитальной патологии (ЭГП) показал, что в основной группе преобладали заболевания железоздефицитной анемией (ЖДА) и органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (45,0 % (27/60) и 43,3 % (25/60) соответственно). При этом в группе сравнения данная патология была выявлена в 2 и 2,4 раза реже – 24,4 % (12/49) и 18,3 % (9/49). На втором месте по частоте встречаемости в основной группе были зарегистрированы болезни щитовидной железы и сердечно-сосудистой системы – 34,9 % (21/60) и 29,9 % соответственно (14/49). В группе сравнения данные заболевания встречались в 16,3 % и 8,5 % (8/49 и 4/49) случаях ($p > 0,05$).

В группе контроля наиболее частой патологией являлось: ЖДА – 42,5 % (17/40), хронический тонзиллит – 35,0 % (14/40), патология органов пищеварительной системы – 30,0 % (12/40). Заболевания щитовидной железы распределились равномерно по группам и составили: группа I – 34,9 % (16/60), группа II – 16,3 % (8/49), группа III – 22,5 % (9/40). Инфекции мочевыводящих путей нами выявлены в двух группах, а именно в I и III – 16,6 % (10/60) и 12,5 % (5/40) соответственно.

Анализ течения беременности. Анализ течения беременности выявил статистически значимые отклонения в обследовании женщин на следующие внутриутробные инфекции (ВУИ): чаще инфицированию вирусом простого герпеса были подвержены беременные I и II групп – 26,6 % (16/60) и 30,6 % (15/49) соответственно, что в 3 раза чаще, чем в группе контроля – 10,0 % (4/40) ($p < 0,05$); инфицирование токсоплазмозом выявлено в двух группах – I-й и II-й (11,6 % и 4,08 % соответственно). Анализ обследования на ЦМВИ, ВЭБ, ВПЧ и краснуху не выявил статистически значимых различий. Анализ частоты осложнений беременности в группах представлен в таблице 1.

Анализ осложнений беременности. Анализ осложнений течения беременности показал: беременность осложнилась угрозой прерывания в основной группе в 1,5 раза чаще, чем в группе II – 69,9 % (42/60) и 44,8 % (22/49) ($p = 0,002$); в первом триместре в 1,9 раза чаще (I группа – 60,0 % (36/60) и группа II – 30,6 % (15/49) соответственно) и на 15 % чаще группы ретроспективного анализа – 45 % (18/40). Однако, после

Таблица 1
Осложнения беременности у женщин сравниваемых групп, % (n)
Table 1
Complications of pregnancy in women of compared groups, % (n)

Осложнения во время беременности	Группа I (%) n = 60	Группа II n = 49	Группа III n = 40	p(группа I / группа II)	p (группа I / группа III)	p (группа II / группа III)
Угроза прерывания беременности:	69,9 % (42)	44,8 % (22)	67,5 % (27)	0,002	0,0001	0,0001
1 триместр	60 % (36)	30,6 % (15)	45,0 % (18)	0,036	0,156	0,189
2 триместр	6,6 % (4)	10,2 % (5)	20,0 % (8)	0,728	0,060	0,235
Более 2х раз	3,3 % (2)	4,08 % (2)	2,5 % (1)	1,000	1,000	1,000
Признаки ВУИ во время беременности	20,0 % (12)	20,4 % (10)	32,5 % (13)	0,107	0,0001	0,0001
Преэклампсия умеренная и тяжелая	15 % (9)	2,0 % (1)	5 % (2)	0,020	0,0001	0,0001
Кровотечения во время беременности	18,3 % (11)	10,2 % (5)	32,5 % (13)	0,110	0,0001	<0,01
Вагинит неспецифический	28,3 % (17)	22,4 % (11)	30 % (12)	0,138	0,0001	0,0001
ЗРП	13,7 % (8)	26,5 % (13)	36,6 % (14)	<0,01	<0,05	0,0001
ГДН плаценты	56,6 % (34)	24,4 % (12)	62,5 % (25)	0,001	0,0001	<0,001

наложения акушерского пессария, во 2-м триместре, частота угрозы прерывания беременности в основной группе была зарегистрирована минимальной – 6,6 % (4/60), что в 3 раза реже, чем в группе контроля – 20 % (8/40) ($p = 0,060$) и в 1,5 раза реже, чем в группе сравнения II – 10,2 % (5/49) ($p = 0,728$).

Нами не выявлены значимые различия в исследуемых группах по частоте возникновения вагинитов и ВУИ. Процент пациенток с внутриутробным инфицированием плода (ВУИ) практически не различался – 20,0 % (12/60) и 20,4 % (10/49) в основной группе и группе сравнения соответственно ($p = 0,107$), в группе контроля – 32,5 % (13/40) ($p = 0,0001$). Однако нами выявлены статистически значимые различия в формировании плацентарной недостаточности во время беременности. Так, гемодинамические нарушения в плаценте (ГДН) в группе контроля диагностировали в 62,5 % случаев (25/40), что в 2,5 раза чаще, чем в группе II – 24,4 % (12/49) ($p < 0,001$) и на 5,9 % чаще основной группы – 56,6 % (34/60) ($p = 0,000$). Соответственно, наибольший процент задержки развития плода (ЗРП) выявлен в группе контроля – 36,6 % (14/40) ($p < 0,05$), что в 2,6 раза чаще основной группы ($p < 0,005$) и в 1,3 раза чаще группы сравнения – 26,5 % (13/49) ($p = 0,0001$).

Выявлены статистически значимые различия такого осложнения, как кровотечение во время беременности в исследуемых группах. Наибольшая частота кровотечений была зарегистрирована в группе контроля – 32,5 % (13/40), что в 3,1 раза чаще, чем в группе сравнения – 10,2 % (5/4) ($p = 0,0001$) и на 14,2 % основной группы – 18,3 % (11/60) ($p = 0,110$). По нашему мнению, низкий процент кровотечений в основной группе и группе контроля связан с четким выполнением алгоритмов ведения беременности после ВРТ по сохранению и пролонгированию беременности, а именно, применения прогестерона во II и III триместрах беременности, и наложением акушерского пессария в основной группе пациенток. Анализ осложнений беременности показал, что наибольший процент

преэклампсии умеренной и тяжелой степени выявлен в основной группе и составил 15,0 % (9/60), что в 7,5 раза чаще группы сравнения ($p = 0,179$) и в 3 раза чаще группы контроля – 2,0 % (1/49) и 5,0 % (2/40) ($p = 0,001$). Полагаем, что повышенная частота преэклампсии в группе беременных после ВРТ связана с формированием плаценты на фоне низких значений плацентарного фактора роста (PIGF). Плацентарный фактор роста (Placental growth factor, ПФР, PGF) является сложным белком, фактором роста эндотелия сосудов и представляет собой ключевую молекулу в процессе образования вневорсинчатого трофобласта и сосудов плаценты.

Снижение концентрации PIGF ниже нормативных значений (норма 207 пг/мл и более) в сроке гестации 12-14 недель является прогностическим критерием развития умеренной преэклампсии [14]. Концентрацию PIGF в основной группе и группе сравнения определяли в сроках 12-14 и 23-24 недели беременности. Нами выявлены статистически значимые различия уровня PIGF в данных группах: установлено, что в начале беременности (12-14 недель) концентрация данного показателя находилась в пределах от 6,0 до 565,3 пг/мл, составляя в среднем 141,46 пг/мл у беременных основной группы и от 1,09 до 122,0 пг/мл, в среднем 31,5 пг/мл у беременных II группы ($p = 0,00001$). Примечательно, что у женщин основной группы и группы сравнения, беременность которых осложнилась развитием преэклампсии средней и тяжелой степени тяжести (9/60 и 1/49), уровень PIGF в среднем составил 16,4 пг/мл, что ниже нормы, очередной раз доказывая возможность расценивать низкий уровень PIGF как прогностический критерий развития плацентарной недостаточности и умеренной и тяжелой преэклампсии. Данный факт не противоречит сведениям, полученным нами в ранее опубликованных работах [14].

В нашем исследовании проводилось измерение переднего маточноцервикального угла в исследуемых группах. Выявлено, что в основной группе (группа с пессарием на шейке матки) произошла

сакрализация шейки матки и изменение угла в сторону более тупого у 80 % (48/60) в нашем исследовании на 10 градусов (101-111°). В отличие от этого, в группе сравнения (без пессария) значительного изменения угла не отмечено (103-107°). Нами определено среднее значение переднего маточноцервикального угла у женщин с ПР – 98,4° (87-104°) в основной группе (15/60) и 97,5° (85-105°) в группе сравнения (15/49). Данные значения угла не противоречат результатам измерения маточноцервикального угла, полученным ранее нами и другими авторами [5, 15]. При этом считаем, что интервал значения переднего маточноцервикального угла, угрожаемого по развитию ПР, может быть принят 98,0° (85-105°).

Анализ осложнений в родах. Нами не найдено значимых различий в исследуемых группах по частоте таких осложнений, как ПРПО и кровотечения в родах. Их частота составила: ПРПО 28 % (17/60) в основной группе, 22,4 % (11/49) в группе сравнения, 18,42 % (7/40) в группе контроля (p1-p3 = 0,243; p1-p2 = 0,516; p2-p3 = 0,606). Кровотечения во время родов встречались у 30,0 % (18/60) рожениц основной группы, 16,3 % (8/49) группы сравнения II и у 20 % (8/40) у рожениц группы ретроспективного анализа. Основной причиной кровотечений в основной группе явилась ПОНРП – 16,3 % (10/60), что в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения – 6,38 % (3/49) и на 6,1 % чаще группы контроля (p1-p2 = 0,076; p1-p3 = 0,696; p2-p3 = 0,391). При этом массивные кровотечения более 1000 мл отмечены в двух случаях (2/49) у беременных группы II и у рожениц группы контроля (2/40); кровотечение объемом более 1500 мл встречалось только в группе II у одной роженицы (1/49). В основной группе, получавшей комплексное лечение, массивные кровотечения не зарегистрированы (табл. 2).

Наибольший процент аномалий родовой деятельности (АРД) нами выявлен в основной группе – 14,5 % (9/60), что статистически значимо выше группы сравнения и группы контроля (6,12 % (3/49) и 2,56 % (1/40) соответственно)

(pI-pII = 0,034, pI-pIII < 0,05). Беременность закончилась абдоминальным родоразрешением у 55,0 % (33/60) женщин основной группы. Наибольший процент оперативных родов отмечен в группе сравнения II – 71 % (35/49), что в 2,4 раза чаще, чем в группе ретроспективного анализа, и в 1,29 раза чаще основной группы (pII-pIII < 0,001, pI-pII = 0,034).

Сроки родоразрешения. Беременность закончилась срочными родами у 68,4 % (102/149) пациенток исследуемых групп. Процент ПР отмечен выше средне-статистического в популяции и составил 31,6 %. Из них, 25 % (15/60) у женщин основной группы, 31,2 % (15/49) во II группе (p > 0,05, $\chi^2 = 0,663$) и 42,5 % (17/40) в группе ретроспективного анализа (p > 0,05, $\chi^2 = 0,106$).

Выявлены значимые различия по частоте ПР при сроке гестации 28-34 недели (ранние преждевременные роды). Так, в основной группе частота РПР составила 3,3 % (2/60), тогда как в группе сравнения II этот показатель был выше в 4,9 раза и составил 16,3 % (8/49) (p < 0,05, $\chi^2 = 4,017$). Наибольший процент РПР выявлен в группе ретроспективного анализа – 17,5 % (7/40), что в 5,3 раз выше основной группы (p < 0,05, $\chi^2 = 4,099$). Количество ПР со сроком гестации 22-28 недель и 34-36 недель не имела статистической разницы, данные представлены в табл. 2

Беременность закончилась рождением живых детей в 98,4 % (59/60) случаев в основной группе, в 96,0 % (47/49) у рожениц II группы и в 94,4 % (37/40) в группе ретроспективного анализа. Причиной антенатальной гибели плода у рожениц всех трех групп явилась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Анализ состояния новорожденных выявил статистически значимые различия во всех трех группах. Средний вес новорожденного в основной группе составил 3120 грамм (2750-3320 г), в группе сравнения – 2770 г (2500-3290 г), в группе контроля – 2450 г (1995-3120 г) (p = 0,005). РНС во II группе зарегистрирована в 4,17 % (2/49) случаев, причиной

Таблица 2
Осложнения родов у женщин в сравниваемых подгруппах, % (n)
Table 2
Complications of childbirth in women in the compared subgroups, % (n)

Осложнения в родах	Группа I n = 60	Группа II n = 49	Группа III n = 40	χ^2/p		
				I/II	I/III	II/III
Кровотечение в родах	16,3 % (10)	6,38 % (3)	10,2 % (4)	2,56/0,076	0,74/0,696	0,43/0,391
ПРПО	28,0 % (17)	22,4 % (11)	18,42 % (7)	0,44/0,51	1,19/0,24	0,1/0,606
Преждевременные роды: всего	25,0 % (15)	30,5 % (15)	42,5 % (17)	0,191/> 0,05	2,621/> 0,05	0,885/> 0,05
- 22 нед., 0 дней - 27 нед., 6 дней	3,3 % (2)	4,0 % (2)	15,0 % (6)	0,093/> 0,05	2,995/> 0,05	2,013/> 0,05
- 28 нед., 0 дней - 33 нед., 6 дней	3,3 % (2)	16,3 % (8)	17,5 % (7)	4,017/< 0,05	2,995/< 0,05	0,019/> 0,05
- 34 нед., 0 дней - 36 нед., 6 дней	18,4 % (11)	10,2 % (5)	10,0 % (4)	1,423/> 0,05	1,307/> 0,05	0,001/> 0,05
Оперативные роды	55,0 % (33)	71,0 % (35)	29,0 % (11)	3,14/0,034	6,02/< 0,05	15,14/< 0,001
АРД	14,5 % (9)	6,12 % (3)	2,56 % (1)	2,02/0,101	4,42/< 0,05	0,67/0,0001

Примечание: достоверные отличия имеются между теми группами, где $\chi^2 = 3,84$

Note: there are significant differences between those groups where $\chi^2 = 3.84$.

чего явились ВУИ и ВПР ВПС. В основной группе и группе контроля случаи РНС не выявлены.

Комплексный подход ведения пациенток после ВРТ позволил пролонгировать беременность и получить доношенных детей в 1,8 раза чаще в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что беременность и роды после ВРТ у женщин с эндокринным фактором бесплодия сопряжены с высоким процентом осложнений, таких как угроза прерывания беременности – 69,9 % в I группе, 44,8 % во II группе, 67,5 % в III группе; преэклампсия умеренной и тяжелой степени – 15 % в I группе, 2 % во II группе, 5 % в III группе, что позволяет отнести ее в группу высокого риска. Процент преждевременных родов у женщин с эндокринным фактором бесплодия, беременность которых наступила после применения ВРТ составил 31,6 %, что в 3,4 раза чаще среднестатистического (9,6 %).

Беременность, сформировавшаяся на фоне низкого показателя PIGF в I триместре (16,4 пг/мл),

является группой риска по развитию умеренной и тяжелой преэклампсии.

Наложение акушерского пессария на шейку матки приводит к сакрализации шейки матки во время беременности, как более физиологичному положению, предотвращая тем самым развитие ПР. Интервал значения переднего маточноцервикального угла, угрожаемого по развитию ПР, может быть принят $98,0^\circ$ ($85-105^\circ$).

Комплексный подход ведения беременных после ВРТ с эндокринным фактором бесплодия (акушерский пессарий в сочетании с прогестероном) позволяет снизить количество ранних преждевременных родов в 4,9 раза в сравнении с группой беременных, получающих только микронизированный прогестерон ($p < 0,05$, $\chi^2 = 4,017$), и в 5,3 раза в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$, $\chi^2 = 2,995$).

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. Barinov SV, Shamina IV, Tirskaia YI, Ostrovskaya OV. Optimization of management tactics for pregnant women with endocrine infertility: features of the clinical course of pregnancy after ART and outcomes of childbirth. *Doctor.ru*. 2020; 19(8): 14-19. Russian (Баринов С.В., Шамина И.В., Тирская Ю.И., Островская О.В. Оптимизация тактики ведения беременных с эндокринным фактором бесплодия: особенности клинического течения беременности после ВРТ и исходы родов // Доктор.ру. 2020. Т. 19, № 8. С. 14-19.) DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-8-14-19.
2. Marianowski P, Dąbrowski F.A, Zyguła A, Wielgoś M, Szymusik I. Do We Pay Enough Attention to Culture Conditions in Context of Perinatal Outcome after In Vitro Fertilization Up-to-Date Literature Review. *Biomed Res Int*. 2016; 1-6. 2016; 2016: 3285179. doi: 10.1155/2016/3285179.
3. Lebedko AV. Features of the course of pregnancy and childbirth during in vitro fertilization: abstr. dis. ... cand. med. sci. Minsk, 2013. 20 p. Russian (Лебедько А.В. Особенности течения беременности и родов при экстракорпоральном оплодотворении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2013. 20 с.)
4. Kuzmin VN, Mashina MA. On the influence of risk factors on the outcomes of pregnancy, assisted reproductive technologies. *Therapist*. 2020; 1: 52-54. Russian (Кузьмин В.Н., Машина М.А. О влиянии факторов риска на исходы беременности, наступившей вследствие вспомогательных репродуктивных технологий // Лечащий врач. 2020. № 1. С. 52-54.) DOI: 10.26295/OS.2019.47.57.011.
5. Barinov SV, Shamina IV, Di Renzo GC, Lazareva OV, Tirskaia Yul, Medjannikova IV, et al. The role of cervical pessary and progesteronetherapy in the phenomenon of placenta previa migration. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33(6): 913-919. DOI: 10.1080/14767058.2018.1509068.
6. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206(2): 124.e1-19.
7. Su LL, Samuel M, Chong YS. Progestational agents for treating threatened or established pre-term labour. *Cochrane Data base of Systematic Reviews*. 2010; 1: CD006770. DOI: 0.1002/14651858.CD006770.pub2.
8. On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of July 31, 2020 N 803n. Russian (О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению. Приказ Минздрава РФ от 31 июля 2020 г. № 803н.)
9. Schmitz T, Senat MV, Sentilhes L, Azria É, Deneux-Tharoux C, Huchon C, et al. CNGOF Guidelines for Clinical Practice: Revision of the Methodology. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020; 48(1): 3-11. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.10.028.
10. On the procedure for using assisted reproductive technologies, contraindications and restrictions on their use. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of August 30, 2012 N 107n. Russian (О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению. Приказ Минздрава РФ от 30 августа 2012 г. № 107 н.)

11. Serov VN. Assisted reproductive technologies and artificial insemination: clinical guidelines (treatment protocol). Moscow, 2018. 169 p. Russian (Серов В.Н. Вспомогательные репродуктивные технологии и искусственная инсеминация: клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2018. 169 с.)
12. Glantz S. Biomedical statistics. M.: Practice, 1999. 459 p. Russian (Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.)
13. Campbell MJ, Machin D, Walters SJ. Medical statistics: a textbook for the health sciences. John Wiley & Sons, Ltd., 2007. 331 p.
14. Barinov SV, Shamina IV, Ostrovskaya OV, Frikel EA, Tirskaia YI, Lazareva OV, et al. The role of trophoblastic beta-1-glycoprotein and placental growth factor in the development of pregnancy complications in women after the application of in vitro fertilization. *Trans-Baikal Medical Bulletin*. 2018; 4: 1-8. Russian (Баринов С.В., Шамина И.В., Островская О.В., Фрикель Е.А., Тирская Ю.И., Лазарева О.В., и др. Роль трофобластического бета-1-гликопротеина и плацентарного фактора роста в развитии осложнений беременности у женщин после применения экстракорпорального оплодотворения //Забайкальский медицинский вестник. 2018. № 4. С. 1-8.)
15. Dziadosz M, Bennett TA, Dolin C, West Honart A, Pham A, Lee SS, et al. Uterocervical angle: a novel ultrasound screening tool to predict spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(3): 376.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.033.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ОСТРОВСКАЯ Ольга Васильевна,

644099, г. Омск, ул. Ленина, д. 12, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3812) 23-02-93 E-mail: missis.ov-ostrovskaya@yandex.ru

ОСТРОВСКАЯ Ольга Васильевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России; врач акушер-гинеколог, АО Группа компаний Медси, г. Омск, Россия.
E-mail: missis.ov-ostrovskaya@yandex.ru

OSTROVSKAYA Olga Vasilievna, graduate student, department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University; obstetrician-gynecologist, AO Medsi Group of Companies, Omsk, Russia.
E-mail: missis.ov-ostrovskaya@yandex.ru

БАРИНОВ Сергей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: barinov_omsk@mail.ru

BARINOV Sergey Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: barinov_omsk@mail.ru

ШАМИНА Инна Васильевна, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, АО Группа компаний Медси, г. Омск, Россия.
E-mail: innadocsever@rambler.ru

SHAMINA Inna Vasilievna, candidate of medical sciences, obstetrician-gynecologist, AO Medsi Group of Companies, Omsk, Russia.
E-mail: innadocsever@rambler.ru

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

TIRSKAYA Yulia Igorevna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ТУРЧАНИНОВ Денис Владимирович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гигиены питания человека, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.
E-mail: omskgsen@yandex.ru

TURCHANINOV Denis Vladimirovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of hygiene and human nutrition, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.
E-mail: omskgsen@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 10.01.2022 г.

Бондаренко М.В., Сиротченко Т.А.

Луганский государственный медицинский университет имени Святого Луки,
г. Луганск, Луганская Народная Республика

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ УРОВНЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА-22 И ИНТЕРЛЕЙКИНА-17А У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С РЕЦИДИВАМИ КРАПИВНИЦЫ

Цель исследования – определить прогностическое значение IL-22, IL-17A у детей раннего возраста с рецидивами острой крапивницы, как критериев тяжести течения атопического дерматита.

Материалы и методы. Проанализированы результаты обследования 67 детей с атопическим дерматитом в возрасте от 1 года до 3 лет с наличием атопического дерматита в анамнезе, стаж основного заболевания не менее 6 месяцев, наличие не менее двух эпизодов острой крапивницы в анамнезе.

Результаты. Достоверное изменение цитокинов у детей с атопическим дерматитом имеет место, и их изменение может говорить о прогнозировании тяжести заболевания.

Заключение. Идентификация известных и открытие новых интерлейкинов при различных заболеваниях имеет большое значение для определения тяжести заболевания и прогнозирования развития заболевания.

Ключевые слова: атопический дерматит; IL-22; IL-17A; крапивница; цитокиновый статус

Bondarenko M.V., Sirotschenko T.A.

Luhansk State Medical University named after St. Luke, Luhansk, Luhansk People's Republic

PREDICTIVE VALUE OF INTERLEUKIN-22 AND INTERLEUKIN-17A LEVELS IN YOUNG CHILDREN WITH RECURRENT URTICARIA

The aim of the research – to determine the prognostic value of IL-22, IL-17A of young children with recurrent acute urticaria as criteria for the severity of atopic dermatitis.

Materials and methods. We analyzed the results of examination of 67 children with atopic dermatitis aged 1 to 3 years with a history (anamnesis) of atopic dermatitis, the length of the underlying disease for at least 6 months, the presence of at least two episodes of acute urticaria in the history. The concentration levels of IL-22, IL-17A were determined.

Results. Significant changes in cytokines of children with atopic dermatitis take place and, based on their results, the severity of the disease can be predicted.

Conclusion. The identification of known and the discovery of new interleukins in various diseases is important for determining the severity of the disease and predicting the development of the disease.

Key words: atopic dermatitis; IL-22; IL-17A; urticarial; cytokine status

Аллергические заболевания кожи у детей раннего возраста являются важной проблемой современной педиатрии и выявляются у каждого четвертого ребенка, хотя судить об их распространенности у детей на основании официальных статистических данных затруднительно. Атопический дерматит (АД) как заболевание раннего возраста, по данным различных исследователей, отмечается у 55-90 % детей в течение первого года жизни [1-3]. Можно говорить о том, что эпидемические показатели заболеваемости АД за последние десятилетия достигли уровня пандемии. Многими отечественными и зарубежными авторами установлено, что временной промежуток формирования атопического фенотипа составляет не более 4-6 недель с момента рождения, причем у 45-55 % больных заболевание, которое развивается в течение первого полугодия

жизни, характеризуется неуклонно рецидивирующим течением [1, 2].

На основании всех современных существующих теорий и взглядов, а также мнений экспертов, атопический дерматит можно рассматривать как хроническое рецидивирующее воспаление кожи, возникающее как следствие нарушения эпидермального барьера, влекущее дальнейшую его дисфункцию, достигающую максимального развития на фоне предрасположенности к IgE-опосредованной гиперчувствительности, реализуемой в сенсibilизацию к окружающим аллергенам [1, 3, 4].

АД может быть одним из этапов на пути атопического марша, и он будет не только сопровождать значительную часть пациентов с отягощенной аллергологической наследственностью на протяжении всей жизни, но и может отягощаться появлением

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2022-1-53-59

Бондаренко М.В., Сиротченко Т.А. Прогностическое значение уровней интерлейкина-22 и интерлейкина-17а у детей раннего возраста с рецидивами крапивницы //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 53-59.

более тяжелой формы аллергического процесса - крапивницы [3].

Крапивница у детей встречается значительно реже, чем атопический дерматит (0,5-7,2 %), но в последние годы фиксируется рост аллергических реакций в виде уртикарных высыпаний и ангиоотек среди детей раннего возраста (3,0-3,2 %) [3]. Для раннего детского возраста характерны острые формы крапивницы (ОК), при неоднократном появлении уртикарной сыпи констатируют рецидивирующую крапивницу.

Лабораторные параметры, позволяющие прогнозировать развитие АД и тяжесть его течения у детей с генетической предрасположенностью, пока не нашли широкого практического применения, а прогностическая ценность таких лабораторных критериев, как уровень общего IgE и количество эозинофилов в крови, сомнительна.

Важнейшую роль в регуляции иммунопатологических механизмов, проявляющихся, в частности, аллергическими реакциями, играют цитокины. Понятие «цитокины» объединяет множество гуморальных факторов, способных активировать или ингибировать пролиферацию и дифференцировку клеток организма человека, влиять на их функции и осуществлять контроль этих функций. На основании биологических эффектов и в зависимости от клеток-мишеней, на которые они направлены, все цитокины условно разделены на группы: интерлейкины; интерфероны; колониестимулирующие факторы; факторы, некротизирующие опухоли; хемокины и другие факторы. Современный уровень представлений о патогенезе атопических заболеваний не оставляет сомнений в том, что практически каждый этап их развития регулируется интерлейкинами, относящимися к различным семействам. Зная, что иммунологически-индуцированное воспаление кожи у детей всегда сопровождается выбросом в кровь нейромедиаторов, нейропептидов и цитокинов, оказывающих существенное влияние на патогенез АД, ряд исследователей считают возможным использование цитокинов в качестве высокочувствительных маркеров атопического воспаления кожи [5].

Активация Т-хелперов по пути образования Th2-лимфоцитов и повышенный синтез ими соответствующих цитокинов играют главенствующую роль в иммунопатогенезе аллергии. В последние годы внимание исследователей привлекают цитокины, продуцируемые Th-17- и Th-22-клетками – IL-17A, IL-17F, IL-22, предполагаемое участие которых состоит в поддержании хронического воспаления при аллергических болезнях.

Современными исследователями признана существенная роль Th22-клеток в патогенезе атопического дерматита. В очагах кожного воспаления имеет место инфильтрация Th22-клетками, и их количество коррелирует со значением индекса SCORAD. Основным функциональным цитокином Th22-клеток служит интерлейкин-22 (IL-22), который относится к семейству цитокинов IL-10, принимает участие в

патогенезе большого числа заболеваний человека аллергического, иммуновоспалительного и аутоиммунного генеза [6-8], а также в регуляции пролиферативных процессов и регенерации тканей и слизистых оболочек организма [9, 10].

По данным современных российских и зарубежных исследователей [11, 12], у детей с атопическим дерматитом концентрация IL-22 в 5,8-6,2 раза превышает соответствующие показатели детей без аллергических заболеваний и IgE-опосредованной сенсибилизации. Также, у детей с проявлениями тяжелого дерматита (индекс SCORAD > 60 баллов) концентрация IL-22 в 3,1-3,5 раза выше в сравнении с показателями детей с умеренным и легким поражением кожи. Стимуляция кератиноцитов IL-22 угнетает экспрессию филаггрина, лорикина и инволюкрина, что приводит к нарушению эпидермального барьера [5, 12].

IL-22 снижает восприимчивость к золотистому стафилококку, способствует продукции антимикробных пептидов, в частности дефензинов, кератиноцитами [11, 12]. Вместе с тем, несмотря на повышенную концентрацию IL-22, у пациентов часто отмечается вторичное кожное инфицирование. Это несоответствие может быть объяснено усиленным ингибирующим влиянием Th2-цитокинов на продукцию антимикробных пептидов, которое превосходит воздействие IL-22.

Интерес также представляют Th17-клетки, участвующие в развитии иммунопатологического процесса при атопическом дерматите [6, 10]. Кроме основного цитокина IL-17 (IL-17A), Th17-клетки также синтезируют IL-22. Установлено, что у больных с острым течением дерматита отмечается повышение концентрации IL-17A в коже и периферической крови. Нарушение кожного барьера определяет темпы поступления аллергенов в организм, что способствует активации Th17, продуцирующих IL-17, который ответственен за хронизацию аллергического воспаления в коже. [5, 6]. IL-17A способствует миграции клеток в очаг воспаления [6], снижает экспрессию филаггрина и ферментов, участвующих в процессинге филаггрина. В противоположность острой фазе, при хроническом поражении кожи экспрессия IL-17A снижена. IL-17A регулирует продукцию антимикробных пептидов кератиноцитами, снижение уровня IL-17A приводит к уменьшению синтеза антимикробных пептидов, что может объяснить склонность к рецидивирующим бактериальным инфекциям кожи у пациентов с атопическим дерматитом. Несмотря на потенциальную роль IL-17-продуцирующих Th17-клеток в развитии АД, в ряде исследований получены противоречивые результаты.

Показатели IL-22 и IL-17A сыворотки крови определяют активность воспалительных процессов при АД, возрастая в зависимости от степени тяжести состояния [13, 14]. Остается неизвестным влияние повторяющихся эпизодов острой крапивницы на уровень IL-22 и IL-17A, которые, по нашему мнению, могут выступать в качестве критериев тяжести

течения основного заболевания, особенно у детей раннего возраста.

Научный интерес также представляет группа цитокинов с преобладающим противовоспалительным действием, которая включает IL-1ra, TGF- β (трансформирующий фактор роста- α/β), а также члены семейства IL-10. TGF- β является полифункциональным цитокином, регулирующим большое количество биологических процессов: пролиферацию, дифференцировку, миграцию и апоптоз различных видов клеток, но наибольшее влияние он оказывает на Т-клетки. Стимулируя дифференцировку Th1-хелперов, а также ингибируя синтез IgE и пролиферацию тучных клеток, TGF- β препятствует развитию или уменьшает аллергическое воспаление.

В связи с тем, что до сих пор не определены окончательно информативные биомаркеры, характеризующие различную тяжесть аллергического процесса при АД у детей раннего возраста, с помощью которых можно прогнозировать дальнейшее развитие патологического процесса, научные исследования в данном направлении являются актуальными.

В связи с изложенными выше фактами, нами была определена цель исследования – определить прогностическое значение уровней IL-22, IL-17A, а также TGF- β , у детей раннего возраста с рецидивами острой крапивницы как критериев тяжести течения атопического дерматита.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на кафедре педиатрии дополнительного профессионального образования и пропедевтики педиатрии ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», в отделении пульмонологии и аллергологии, в отделении интенсивной терапии и экстракорпоральных методов детоксикации ГУ ЛРДКБ (г. Луганск) в период 2015-2021 гг. В параллельных группах проведено открытое сравнительное проспективное рандомизированное исследование. Исследование было одобрено этическим комитетом ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки».

Нами проанализированы результаты обследования 67 детей с АД в возрасте от 1 года до 3 лет: 28 (41,8 %) мальчиков и 39 (58,2 %) девочек. Критериями включения в исследование были: ранний возраст, наличие изолированного фенотипа АД (среднетяжелая и тяжелая форма) в анамнезе, стаж основного заболевания не менее 6 месяцев, наличие не менее двух эпизодов острой крапивницы в анамнезе, наличие информированного добровольного согласия родителей/опекунов. Критериями исключения служили: сочетанный фенотип АД (наличие иной аллергической патологии – бронхиальная астма, аллергический ринит/конъюнктивит), наличие иной хронической либо острой патологии, недоношенность в анамнезе.

Группа исследования, которую изначально составили 67 детей с АД, была разделена на первую

подгруппу исследования (Г1, вошли 38 детей (46,2 %) с атопическим дерматитом, и вторую подгруппу исследования (Г2, вошли 29 детей (53,8 %) с атопическим дерматитом и эпизодами острой крапивницы (АД + ОК) – не менее двух в анамнезе). Группу контроля составили соматически условно здоровые дети безотягощенного семейного и индивидуального аллергологического анамнеза ($n = 51$) того же возраста.

Определяли сывороточную концентрацию базового биомаркера АД, которым является общий сывороточный иммуноглобулин Е (IgE), в венозной крови пациентов. Уровень IL-22 в образцах сыворотки крови определяли с помощью набора Интерлейкин-22 (IL-22) (R&D Systems), предназначенного для количественного определения человеческого интерлейкина-22 (ИЛ-22) в образцах супернатантов клеточных культур, сыворотки, плазмы крови и мочи методом иммуноферментного анализа. Уровень IL-17A в образцах сыворотки крови пациентов с атопическим дерматитом определяли с помощью набора Интерлейкин-17 (IL-17A hs) высокочувствительный (eBioscience – Bender MedSystems) для количественного определения интерлейкина 17A (IL-17A) человека в низких концентрациях в образцах сыворотки, плазмы, культуральной среды и других биологических жидкостей методом иммуноферментного анализа. Этот высокочувствительный анализ основан на технологии усиления сигнала в иммуноферментной реакции с помощью биотинилированного тирамида (TSA-технология). Нижний пороговый уровень чувствительности, согласно заявленным производителем значениям, составлял для IL-17A hs < 0,01 пг/мл, для IL-22 < 5,0 пг/мл.

Статистическую обработку полученных результатов выполняли при помощи статистической программы Statistica 7.0. Анализ данных осуществляли с использованием методов вариационной статистики и непараметрических критериев. Для описания полученных количественных признаков результаты представляли в виде медианы и квартиля Me [25; 75 перцентиль]. Количественную оценку линейной зависимости между двумя случайными величинами определяли с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена (RS). Критической величиной уровня значимости считали $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагноз атопический дерматит у 44,7 % детей первой подгруппы и у 65,4 % детей второй подгруппы был выставлен на основании клинической симптоматики в первые 6 месяцев жизни. У 47,8 % детей первой подгруппы и 32,1 % детей второй подгруппы – в период с 6 по 12 месяцев жизни, и только у 7,5 % детей первой подгруппы и у 2,5 % детей второй подгруппы данный диагноз был выставлен на втором году жизни. Основной причиной первых проявлений атопического дерматита у

76,1 % детей группы исследования была пищевая аллергия, у 7,4 % — медикаментозная, у остальных пациентов (16,5 %) причина не была первично установлена.

Изучение характера вскармливания на первом году жизни показало, что из 67 детей с АД на грудном вскармливании находился 41 ребенок (61,2 %), из них: до 1 месяца — 11 детей (26,8 %), до 6 месяцев — 29 детей (70,7 %), до 1 года — 1 ребенок (2,5 %). Более трети пациентов (38,8 %) сразу после рождения находились на искусственном вскармливании. Необходимо отметить, что большинство детей из второй подгруппы (АД + ОК) были с рождения на искусственном вскармливании (69,2 %). Несвоевременное введение прикормов (задержка на 4-8 недель) отмечено у трети детей из Г1 (29,5 %) и у половины детей из Г2 (48,8 %), большинство из которых имели признаки АД в возрасте до 6 месяцев, причем у большей части пациентов данные ограничения вводились родителями самостоятельно. Выбор продуктов для прикорма также в большинстве случаев либо не согласовывался с педиатром, либо корректировался самостоятельно.

Более чем у 2/3 детей из обеих подгрупп исследования имело место влияние наследственности на развитие заболевания: 43,7 % — 46,5% матерей и у 25,0 % — 26,7 % отцов имелись проявления аллергии, в 21,3 % — 21,5 % случаев проявления аллергии регистрировались у обоих родителей, в 10,0 % — 5,3 % случаев семейный анамнез был не отягощен. У 59,2 % — 65,4 % пациентов обеих подгрупп отмечено наличие проявлений аллергии у близких родственников (бабушки, дедушки, тети, дяди, братья, сестры).

В ходе исследования мы проводили работу по установке ведущих этиологических факторов пищевой аллергии. Однако достоверных данных получить не удалось в связи с отсутствием в анамнезе лабораторно подтвержденных сведений о характере пищевой аллергии у большинства исследуемых пациентов.

На формирование АД у детей раннего возраста может оказывать влияние также воздействие неблагоприятных факторов в антенатальном и постнатальном периодах жизни. У детей, как из первой (Г1), так и из второй подгрупп исследования (Г2), а также у здоровых детей (КГ), была практически одинаковая распространенность определенных видов патологии беременности и родов. С достоверной разницей регистрировались факторы, которые могли бы оказать влияние на внутриутробную сенсибилизацию: угроза прерывания беременности (22,5 %; 19,4 %; 20,3 % соответственно), гестозы беременности (22,5 %; 21,1 %; 19,2 % соответственно), употребление высокоаллергенных продуктов питания в период беременности (25,1 %; 20,2 %; 19,1 % соответственно), заболевания желудочно-кишечного тракта (26,6 %; 21,2 %; 18,6 % соответственно). В то же время, у половины детей из Г2 с АД и эпизодами острой крапивницы (49,2 %) в анамнезе отмечалось патологическое течение родов. Все дети, как из подгрупп исследования, так и из

контрольной группы, родились доношенными (100,0 %), так это был критерий включения в исследование. Масса тела при рождении выше 3000 г регистрировалась у половины пациентов (48,6 %) из Г1, у 54,2 % пациентов из Г2 и у 59,4 % детей контрольной группы.

Клиническая картина АД у детей из обеих подгрупп исследования была сходна. Первые проявления АД в виде элементов сыпи возникали у большинства пациентов спустя 3 месяца жизни и имели подобную топологическую характеристику: единичные папулы и микровезикулы с выраженной экссудацией и мокнутиями в области лица, верхней половины туловища, ягодичной области, изредка на верхних и нижних конечностях, что характерно для локальной экссудативной формы. У 23,6 % пациентов (Г1) и у 35,5 % пациентов (Г2) наблюдалась диссеминация процесса, которая характеризовалась появлением экзематозных элементов на передней поверхности грудной клетки, латеральных поверхностях голеней и бедер, сгибательных поверхностях локтевых и коленных суставов, волосистой части головы. Выраженный зуд, сопровождающийся расчесами с появлением корочек, был более интенсивным в вечернее время у большинства больных обеих групп исследования и почти не беспокоил в утренние часы.

Больных от 1 года до 3 лет жизни со среднетяжелым течением атопического дерматита было большинство (81,5 %; 83,4 % соответственно), достоверной разницы заболеваемости между основными подгруппами исследования установлено не было. Для оценки степени тяжести заболевания использовался индекс SCORAD. Наиболее высокий показатель индекса SCORAD отмечался при длительности заболевания от 8-11 месяцев и более, таких детей в 1,7 раза больше регистрировалось в подгруппе больных с эпизодами острой крапивницы (Г2).

В ходе исследования мы установили уровни общего сывороточного IgE в зависимости от наличия или отсутствия аллергопатологии (табл. 1).

По результатам исследования получены достоверные различия между средними показателями общего сывороточного IgE пациентов с АД и пациентов с АД на фоне эпизодов острой крапивницы, а также высоко достоверные различия между показателями подгрупп исследования и контрольной группы.

По данным иммуноферментного анализа было выявлено, что у детей с атопическим дерматитом и в сочетании данного заболевания с эпизодами острой крапивницы, так и без признаков аллергического воспаления, в циркуляции могут присутствовать исследованные нами интерлейкины. Однако их наличие и индивидуальные значения уровня имеют широкий диапазон (табл. 2).

Уровень IL-22 у условно здоровых детей составил 32,2 пг/мл [23,1; 65,3], а IL-17A не определялся ни у одного из обследованных детей контрольной группы. Анализ содержания IL-22 и IL-17A в сыворотке крови детей первой и второй подгрупп исследования определил достоверные различия в показа-

Таблица 1

Уровни общего сывороточного IgE у пациентов основных подгрупп исследования и контрольной группы

Table 1

Levels of total serum IgE in patients of the main subgroups of the study and the control group

Пациенты	n	Me	(LQ; UQ)	SD	C
АД (Г ₁)	38	157,9	45,4; 256,8	214,4	113,3 %
АД + ОК (Г ₂)	29	355,0 ₁ *	167,8; 595,0	415,2	85,9 %
КГ	20	37,2 _{1,2} **	35,8; 122,6	238,5	195,5 %

Примечание: n – количество пациентов; LQ – нижний квартиль; UQ – верхний квартиль; SD – стандартное отклонение; C – коэффициент вариации; *p < 0.001, ** p < 0,01.

Note: n – the number of patients; LQ – the lower quartile; UQ – upper quartile; SD – standard deviation; C – the coefficient of variation; * p < 0.001, ** p < 0.01.

Таблица 2

Цитокиновый статус пациентов основных подгрупп исследования и контрольной группы

Table 2

Cytokine status of patients of the main subgroups of the study and the control group

Показатель	n	Частота встречаемости, %	Средние значения, пг/мл	p
АД (Г ₁)				
ИЛ-17А hs	35	16,6	0,51 [0,13; 11,75]	p _{2,3} < 0,001
ИЛ-22	35	54,3	56,56 [23,14; 65,33]	p _{2,3} < 0,001
АД + ОК (Г ₂)				
ИЛ-17А hs	24	20,8	2,21 [0,44; 12,92]	p _{1,3} < 0,001
ИЛ-22	24	54,2	164,53 [53,1; 285,5]	p _{1,3} < 0,001
Контрольная группа				
ИЛ-17А hs	8	0	-	p _{1,2} < 0,001
ИЛ-22	11	36,4	32,21 [13,12; 240,35]	p _{1,2} < 0,001

Примечание: n – количество пациентов, частота встречаемости в %, среднее значение, p – вероятность ошибки между группами исследования^{1,2}; и контрольной группой³.

Note: n – is the number of patients, the frequency of occurrence in %, the average value, p – is the probability of error between study groups^{1,2} and control group³.

телях в зависимости от наличия эпизодов острой крапивницы в течении атопического дерматита.

ОБСУЖДЕНИЕ

Так, уровень ИЛ-17А hs в группе детей с атопическим дерматитом и эпизодами острой крапивницы в анамнезе (Г₂) составил 2,2 пг/мл [0,44; 12,9], в сравнении с показателями детей с атопическим дерматитом (Г₁) – 0,51 пг/мл [0,13; 11,7] (p < 0,001). Также нами выявлены достоверно более высокие границы доверительных интервалов содержания цитокинов ИЛ-22 164,5 пг/мл [53,1; 285,5] у детей с атопическим дерматитом и ОК в сравнении с уровнем ИЛ-22 детей первой группы сравнения (p < 0,001). Причинно-следственную связь между повышением уровня ИЛ-22 и сочетанием атопического дерматита с эпизодами острой крапивницы можно объяснить выраженной активацией Th2-локального и системного иммунного ответа (выраженный зуд и воспалительный процесс в каждом локусе).

Дисбаланс в системе ИЛ-17А указывает на экспрессию антимикробных пептидов, индуцирование продукции отдельных провоспалительных цитокинов, что приводит к миграции нейтрофилов и макрофагов в область воспаления и их активации с последующим повреждением тканей.

Повышение уровня ИЛ-22 приводит к продукции антимикробных пептидов кератиноцитами кожи и совместно с ИЛ-17 играет важную роль в защите от внеклеточных болезнетворных микроорганизмов. Данный цитокин, в отличие от ИЛ-17, прежде всего, выполняет защитную и регенеративную функции и дает менее выраженный провоспалительный эффект. ИЛ-22 обладает способностью подавлять барьерные функции кожи, усугубляя тем самым клинические проявления основного заболевания. При этом у детей как первой, так и второй групп исследования отмечалась одна особенность – достаточно широкий диапазон показателей.

Исследований, посвященных изменению количества интерлейкинов при крапивнице и атопическом дерматите у детей, в мировой практике проведено ограниченное количество (особенно определение ИЛ-22 и ИЛ-17А), что и повлияло на выбор и дизайн нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достоверное изменение уровня ИЛ-17А и ИЛ-22 говорит о значимости этих цитокинов в механизмах регуляции иммунопатологических состояний, связанных с проявлениями аллергии.

Однако роль данных цитокинов в развитии клинических проявлений атопического дерматита у детей раннего возраста необходимо рассматривать с учетом различных аспектов: спектр сенсибилизации, наличие манифестаций крапивницы, наличие вторичного инфицирования. Исследование уровней интерлейкинов у больных с АД, особенно на фоне эпизодов острой крапивницы, позволит в дальнейшем прогнозировать тяжесть течения заболевания, осуществлять подбор соответствующей терапии и проводить адекватные профилактические мероприятия.

Процесс идентификации новых интерлейкинов продолжается, и можно не сомневаться в том, что

их количество будет увеличиваться. В связи со всеми изложенными данными становится бесспорной необходимость продолжения соответствующих исследований, а также и необходимость дифференцированной оценки роли тех или иных интерлейкинов, в зависимости от задачи исследования.

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. Mochulskaia ON, Kosovskaya TM. Systemic therapy of allergic dermatoses in children. *Modern pediatrics. Ukraine*. 2021; 1(113): 62-67. Russian (Мочульская О.Н., Косовская Т.М. Системная терапия аллергодерматозов у детей // Современная педиатрия. Украина. 2021. № 1. С. 62-69.)
2. Ozceker D, Haslak F, Dilek F, Sipahi S, Yucler E, Guler N, Tamay Z. Contact sensitization in children with atopic dermatitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2019; 47(1): 47-51. doi: 10.1016/j.aller.2018.06.002.
3. Luss LV. The causes and treatment of urticaria in children. *Medical Council*. 2015; (14): 90-93. Russian (Лусс Л.В. Причины возникновения и лечение крапивницы у детей // Медицинский совет. 2015. № 14. С. 90-93.)
4. Perevoshchikova NK, Gladkov SF, Pichugina YuS, Surkova MA, Chernykh NS. Early postnatal correction of the intestinal microbiota as a main factor of primary prevention of atopy. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2021; № 1(84): 108-127. Russian (Перевощикова Н.К., Гладков С.Ф., Пичугина Ю.С., Суркова М.А., Черных Н.С. Ранняя постнатальная коррекция микробиоты кишечника, как главный фактор первичной профилактики атопии // Мать и Дитя в Кузбассе. 2021. № 1(84). С. 108-127.)
5. Bashkina OA, Samotrueva MA, Pahnova LR. Clinical diagnostic and predictive value of serum IL-22 in children with atopic dermatitis. *RMJ*. 2019; 3: 15-18. Russian (Башкина О.А., Самотруева М.А., Пахнова Л.Р. Клинико-диагностическое и прогностическое значение уровня интерлейкина-22 в сыворотке крови у детей с атопическим дерматитом // РМЖ. 2019. № 3. С. 15-18.)
6. Varlamov EE, Elisyutina OG, Vinogradova TV. Pathogenetic features of the cytokine profile in patients with atopic dermatitis, depending on age. *Russian Journal of Allergy*. 2016; 4-5: 37-42. Russian (Варламов Е.Е., Елисютина О.Г., Виноградова Т.В. Патогенетические особенности цитокинового профиля у пациентов с атопическим дерматитом в зависимости от возраста // Российский аллергологический журнал. 2016. № 4-5. С. 37-42.)
7. La Manna S, Scognamiglio PL, Di Natale C. Characterization of linear mimetic peptides of Interleukin-22 from dissection of protein interfaces. *Biochimie*. 2017; 138: 106-115.
8. Shabgah AG, Navashenaq JG, Shabgah OG. Interleukin-22 in human inflammatory diseases and viral infections. *Autoimmun Rev*. 2017; 16(12):1209-1218.
9. Cordoro KM, Htraya-Low M, Taravati K. Skin-infiltrating, interleukin-22-producing T-cells differentiate pediatric psoriasis from adult psoriasis. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(3): 417-424.
10. Stefanich EG, Rae J, Sukumaran S. Pre-clinical and translational pharmacology of a human interleukin-22 IgG fusion protein for potential treatment of infectious or inflammatory diseases. *Biochem Pharmacol*. 2018; 152: 224-235.
11. Sabat R, Ouyang W, Wolk K. Therapeutic opportunities of the IL-22-IL-22R1 system. *Nat Rev Drug Discov*. 2014; 13: 21-38.
12. Shen H, Zeng B, Wang C. MiR-330 inhibits IL-22-induced keratinocyte proliferation through targeting CTNBN1. *Biomed Pharmacother*. 2017; 91: 803-811.
13. Fawbert K, Leech S. Recurrent urticaria and angioedema. *Paediatrics and Child Health*. 2020; 30(7): 243-248.
14. Elisyutina OG, Fedenko ES, Boldyreva MN, Gudima GO. Features of the immune response and the role of some cytokines in atopic dermatitis. *Russian Journal of Allergy*. 2015; 1: 3-14. Russian (Елисютина О.Г., Феденко Е.С., Болдырева М.Н., Гудима Г.О. Особенности иммунного ответа и роль некоторых цитокинов при атопическом дерматите // Российский аллергологический журнал. 2015. № 1. 3-14.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

БОНДАРЕНКО Максим Викторович,

91045, ЛНР, г. Луганск, Ленинский район, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1Г, ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки».

E-mail: bomavi1979@yandex.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

БОНДАРЕНКО Максим Викторович, ассистент, кафедра педиатрии ДПО и пропедевтики педиатрии, ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», г. Луганск, ЛНР.
E-mail: bomavi1979@yandex.com

СИРОТЧЕНКО Тамара Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ДПО и пропедевтики педиатрии, ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Святителя Луки», г. Луганск, ЛНР.
E-mail: sirotchenko61@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

BONDARENKO Maksim Viktorovich, assistant, department of pediatrics APE and propedeutics of pediatrics, Saint Luka Lugansk State Medical University, Luhansk, Luhansk People's Republic.
E-mail: bomavi1979@yandex.ru

SIROTCHENKO Tamara Anatol'evna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics APE and propedeutics of pediatrics, Saint Luka Lugansk State Medical University, Luhansk, Luhansk People's Republic. E-mail: sirotchenko61@mail.ru

Статья поступила в редакцию 16.02.2022 г.

Парфёнова Я.А., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Просветов М.С., Паличев В.Н.

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

ПРИМЕНЕНИЕ АНАЛОГА ВАЗОПРЕССИНА ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ КРОВОТЕЧЕНИЯ

Цель исследования – провести сравнительную оценку клинико-анамнестических показателей и особенностей операции кесарева сечения у пациенток с высоким риском развития интраоперационного кровотечения, родоразрешенных с применением и без применения вазопрессорного препарата «Терлипрессин».

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль» 92 женщин с высоким риском развития интраоперационного кровотечения, родоразрешенных в ГАУЗ КО «Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева» за период 2020-2021 гг. Основную группу составили 12 женщин, которым интраоперационно в толщину миометрия вводился препарат «Терлипрессин» сразу после пересечения пуповины. В группу сравнения вошли 80 женщин, оперированные без применения терлипрессина. Статистическая обработка данных проводилась с применением компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

Результаты. Пациентки, которым при кесаревом сечении вводился терлипрессин, имели более высокую частоту предлежания плаценты и вставания плаценты, т.е. исходно относились к группе крайне высокого риска акушерских кровотечений. При операции кесарева сечения этим пациенткам закономерно статистически значимо чаще проводилась перевязка нисходящей ветви маточной артерии, наложение компрессионных швов, дополнительное введение утеротонических препаратов, транексамовой кислоты, коллоидных растворов. Средняя кровопотеря у пациенток, получивших терлипрессин, была несколько выше, чем в контрольной группе, однако не установлено различий по степени тяжести кровопотери, массивная кровопотеря зарегистрирована только у одной женщины (8,3 %), у которой потребовалось применение Cell Saver и гемотрансфузии.

Выводы. Аналог вазопрессина «Терлипрессин» при операции кесарева сечения значимо чаще применяется у пациенток крайне высокого акушерского риска. Использование этого препарата в комбинации с компрессионными швами и лигированием нисходящей ветви маточной артерии позволяет предупредить массивную кровопотерю. Необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении.

Ключевые слова: терлипрессин; кесарево сечение; кровотечение; факторы риска

Parfenova Ya.A., Artymuk N.V., Novikova O.N., Shibeltgut N.M., Batina N.A., Prosvetov M.S., Palichev V.N.

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

APPLICATION OF VASOPRESSIN ANALOGUE IN CAESAREAN SECTION IN WOMEN AT HIGH RISK OF BLEEDING

Aim – the aim of the study is to carry out a comparative assessment of clinical and anamnestic indicators and features of caesarean section surgery in patients with a high risk of developing intraoperative bleeding, delivered with and without the use of the vasopressor drug Terlipressin.

Materials and methods. A retrospective case-control study of 92 women, with a high risk of developing intraoperative bleeding, delivered at the Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital for 2020-2021 was conducted. The main group was 12 women who were injected intraoperatively into the thickness of myometrium with the drug Terlipressin immediately after crossing the umbilical cord. The control group included 80 women operated without terlipressin. Statistical data processing was carried out using the computer program Microsoft Excel 2007. To compare the frequencies of qualitative features, the criterion χ^2 was used. The level of statistical significance when testing the null hypothesis was taken as corresponding $p < 0.05$.

Results. Patients who were administered terlipressin at caesarean section had a higher incidence of placental presentation and placenta accreta, i.e., initially belonged to the group of extremely high risk of obstetric bleeding. During caesarean section surgery, these patients were naturally statistically significantly more likely to undergo dressing of the descending branch of the uterine artery, application of compression sutures, additional administration of uterotonic preparations, tranexamic acid, colloidal solutions. The average blood loss in patients who received terlipressin was slightly higher than in the control group, however, no differences were found in the severity of blood loss, the frequency of massive blood loss was recorded in only one woman (8.3 %) who needed Cell Saver and hemotransfusion.

Conclusions. The analogue of vasopressin «Terlipressin» during caesarean section surgery is significantly more often used in patients of extremely high obstetric risk. Use of this preparation in combination with compression sutures and ligation of the

Информация для цитирования:

10.24411/2686-7338-2022-1-60-65

Парфёнова Я.А., Артымук Н.В., Новикова О.Н., Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Просветов М.С., Паличев В.Н. Применение аналога вазопрессина при кесаревом сечении у женщин с высоким риском кровотечения // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 60-65.

descending branch of the uterine artery allows preventing massive blood loss. Further in-depth research is needed in this direction.

Key words: terlipressin; caesarean section; bleeding; risk factors

Во всем мире одним из наиболее частых и опасных осложнений при операции кесарева сечения (КС) является послеродовое кровотечение [1]. Данное осложнение, а также связанный с ним гиповолемический шок, играют одну из ведущих ролей в структуре материнской смертности [2]. Так, по результатам исследования Лауры Перотто (2020), в течение более 10 лет лидирующую позицию в статистике летальности рожениц занимали смерти от кровотечения после кесарева сечения [3]. Для профилактики кровотечений были разработаны различные методики: от хирургических манипуляций, таких как наложение компрессионных швов на матку [4, 5], до лекарственных препаратов, эффект которых способен уменьшать объем кровопотери [6]. Неоднократно была доказана эффективность применения утеротоников как терапии первой линии для профилактики и лечения интраоперационных и послеоперационных кровотечений [7, 8]. Ряд исследований показал эффективность аналога вазопрессина – Терлипрессина при интраоперационных кровотечениях. Препарат был введен в 1975 году и представляет собой синтетический полипептид, биотрансформирующийся в организме в липрессин, повышающий тонус гладкой мускулатуры сосудов и матки, тем самым вызывающий сосудосуживающий и гемостатический эффекты [9].

Цель исследования – провести сравнительную оценку клинико-анамнестических показателей и особенностей операции кесарева сечения у пациенток с высоким риском развития интраоперационного кровотечения, родоразрешенных с применением и без применения вазопрессорного препарата «Терлипрессин».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование «случай-контроль», в которое включены 92 женщины, имеющие средний и высокий риск послеродовых кровотечений, родоразрешенных в Областном перинатальном центре им. Л.А. Решетовой (ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева) в 2020-2021 гг. Первую (основную) группу составили 12 женщин, которым с целью профилактики послеродового кровотечения интраоперационно вводился препарат «Терлипрессин» сразу после пересечения пуповины внутриматочно (в место разреза на матке) в дозе 0,4 мг (4,0 мл) согласно инструкции производителя. Во вторую группу (сравнения) вошли 80 женщин, оперированные без применения терлипрессина. Стратификация риска послеродовых кровотечений проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями «Профилактика, алгоритм ведения. Анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях» (2018) [10, 11]. Критерии включения в I группу: наличие одного и более факторов

риска послеродовых кровотечений, родоразрешение операцией кесарева сечения, введение препарата «Терлипрессин» сразу после пересечения пуповины в мышцу матки для профилактики послеродового кровотечения согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: вагинальные роды, отказ от участия в исследовании.

Критерии включения во II группу: наличие одного и более факторов риска послеродовых кровотечений, родоразрешение операцией кесарева сечения, согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: введение препарата «Терлипрессин» во время операции кесарева сечения, отказ от участия в исследовании.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с применением компьютерной программы Microsoft Excel 2007. Значения интервальных величин представлены в виде $M \pm m$, где M – выборочное среднее арифметическое, m – стандартная ошибка среднего, рассчитывали медиану (Me) и интерквартильный размах (IQR: 25-й и 75-й перцентили). Для сравнения частот качественных признаков использовали критерий χ^2 . Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующий $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе исследования было установлено, что в I группе преобладали женщины с высоким риском послеродовых кровотечений, чем во II группе – 7 (58,3 %) и 21 (26,3 %) соответственно ($p = 0,0025$; $\chi^2 = 5,073$). Пациентки со средним риском послеродовых кровотечений в группе I и группе II значимо не различались – 4 (33,3 %) и 40 (50 %) соответственно ($p = 0,282$; $\chi^2 = 1,162$).

Проведена оценка основных клинико-анамнестических характеристик пациенток, включенных в I и II группы, результаты представлены в таблице 1.

Результаты проведенного исследования показали, что пациентки обеих групп статистически значимо не различались по возрасту, антропометрическим показателям, количеству предшествующих беременностей, однако паритет родов у пациенток I группы был существенно меньше, чем у пациенток II группы ($p = 0,033$).

В таблице 2 представлены основные факторы риска акушерского кровотечения у пациенток I и II групп.

У пациенток I группы статистически значимо чаще относительно пациенток II группы регистрировалось предлежание плаценты, соответственно – в 3 (25 %) и 1 (1,3 %) случаях ($\chi^2 = 14,153$; $p = 0,001$). Частота других факторов риска значимо между группами не различалась.

Характеристика особенностей оперативного лечения пациенток представлена в таблице 3.

Таблица 1
Основные клиничко-анамнестические характеристики пациенток I и II групп
Table 1
The main clinical and anamnestic characteristics of patients of groups I and II

Показатели	I группа (с применением терлипрессина) n = 12	II группа (без терлипрессина) n = 80	χ^2 , p
Возраст, лет	30,0 ± 8	30,1 ± 5,6	$\chi^2 = 0.290$, p = 0.591
Рост, см	163,2 ± 7	163,1 ± 6,2	$\chi^2 = 0.290$, p = 0.591
Индекс массы тела (ИМТ)	23,4 ± 5,9	30,2 ± 5,2	$\chi^2 = 0.272$, p = 0.602
Срок гестации, недель	36,2 ± 5,4	36,6 ± 3,1	$\chi^2 = 0.130$, p = 0.719
Число предшествующих беременностей	1,3 ± 1,3	2,0 ± 2,1	$\chi^2 = 0.658$, p = 0.418
Число предшествующих родов	0,9 ± 1,0	1,1 ± 1,4	$\chi^2 = 4.596$, p = 0.033

Таблица 2
Основные факторы риска послеродового кровотечения у пациенток I и II группы
Table 2
The main risk factors for postpartum bleeding in patients of Groups I and II

Показатели Parameters	I группа (с применением терлипрессина) n = 12, абс (%)	II группа (без терлипрессина) n = 80, абс (%)	χ^2 , p
Многоплодная беременность	1 (8,3 %)	23 (28,75 %)	$\chi^2 = 2.256$, p = 0.134
Многоводие	3 (25 %)	33 (41,3 %)	$\chi^2 = 2.286$, p = 0.131
Вес плода > 4000 г	1 (8,3 %)	18 (22,5 %)	$\chi^2 = 1.278$, p = 0.259
Предлежание плаценты	3 (25 %)	1 (1,25 %)	$\chi^2 = 14.153$, p = 0.001
Врастание плаценты	2 (16,7 %)	3 (3,75 %)	$\chi^2 = 3.387$, p = 0.066
Отслойка плаценты	2 (16,7 %)	18 (22,5 %)	$\chi^2 = 0.209$, p = 0.648
Интраоперационная гипотония матки	3 (25 %)	7 (8,75 %)	$\chi^2 = 2.844$, p = 0.092

Таблица 3
Характеристика особенностей операции кесарева сечения у пациенток I и II группы
Table 3
Characteristics of the caesarean section in patients of Groups I and II

Показатели	I группа (с применением терлипрессина) n = 12, абс (%)	II группа (без терлипрессина) n = 80, абс (%)	χ^2 , p
Вид анестезии:			
- общая	1 (8,3 %)	3 (3,8 %)	$\chi^2 = 0.527$; p = 0.468
- нейроаксиальная	11 (91,7 %)	77 (96,25 %)	$\chi^2 = 0.527$; p = 0.468
Объем кровопотери, мл	750,0 ± 287,6	628,8 ± 216,1	$\chi^2 = 4.156$; p = 0.042
Объем кровопотери:			
I – до 1000 мл	11 (91,7 %)	76 (95 %)	$\chi^2 = 0.666$; p = 0.717
II – от 1000 до 2000 мл	1 (8,3 %)	3 (3,8 %)	
III – от 2000 до 3000 мл	0 (0 %)	1 (1,3 %)	
Дополнительное введение утеротоников:			
Монотерапия (терлипрессин)	5 (41,7 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 35.249$; p = 0.001
Комбинированная терапия (терлипрессин + карбетоцин)	7 (58,3 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 50.510$; p = 0.001
Транексамовая кислота	5 (41,7 %)	11 (13,75 %)	$\chi^2 = 5.660$; p = 0.018
Компрессионные швы	2 (16,7 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 13.630$; p = 0.001
Баллонная тампонада	3 (25 %)	8 (10 %)	$\chi^2 = 2.230$; p = 0.136
Перевязка маточных артерий	4 (33,3 %)	0 (0 %)	$\chi^2 = 27.879$; p = 0.001
Гистерэктомия	0 (0 %)	1 (1,25 %)	$\chi^2 = 2.256$; p = 0.134
Длительность пребывания в РАО, дни	0,7 ± 0,6	1,1 ± 0,4	$\chi^2 = 0.033$; p = 0.857
Продолжительность госпитализации, дни	2,7 ± 2,3	4,3 ± 1,4	$\chi^2 = 1.198$; p = 0.274

Несмотря на то, что у пациенток I группы средняя кровопотеря была незначительно больше, чем у пациенток II группы $750,0 \pm 287,6$ мл и $628,8 \pm 216,1$ мл ($\chi^2 = 4,156$; $p = 0,042$), степени тяжести кровопотери значимо не различались ($\chi^2 = 0,666$; $p = 0,717$), а массивная кровопотеря более 2000 л зарегистрирована только у одной пациентки II группы.

Пациенткам I группы статистически значимо чаще проводилось дополнительное введение утеротоников в виде монотерапии терлипрессином или комбинированной терапии терлипрессин + карбетоцин ($\chi^2 = 35,249$; $p = 0,001$ и $\chi^2 = 50,510$; $p = 0,001$ соответственно), введение транексамовой кислоты ($\chi^2 = 5,660$; $p = 0,018$), наложение компрессионных швов ($\chi^2 = 13,630$; $p = 0,001$) и перевязка нисходящей ветви маточной артерии ($\chi^2 = 27,879$; $p = 0,001$). Гистерэктомия была проведена только одной пациентке II группы.

Характеристика инфузионной терапии и частота использования Cell Saver пациенток I и II групп представлена в таблице 4.

Не выявлено статистически значимых различий по частоте применения кристаллоидных растворов и препаратов крови у женщин I и II групп, при этом инфузия коллоидных растворов у пациенток I группы проводилась значительно чаще, чем у пациенток II группы – у 33,0 % и 6,3 % ($\chi^2 = 8,672$; $p = 0,004$).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования установлено, что пациентки, которым при кесаревом сечении вводился терлипрессин, имели более высокую частоту предлежания плаценты и вставания плаценты, т.е. исходно относились к группе крайне высокого риска акушерских кровотечений. При операции кесарева сечения этим пациенткам закономерно статистически значимо чаще проводилась

перевязка нисходящей ветви маточной артерии, наложение компрессионных швов, дополнительное введение утеротонических препаратов, транексамовой кислоты, коллоидных растворов. Средняя кровопотеря у пациенток, получивших терлипрессин, была несколько выше, чем у пациенток без применения терлипрессина, однако не установлено различий по степени тяжести кровопотери, а частота массивной кровопотери зарегистрирована только у одной женщины (8,3 %), у которой потребовалось применение Cell Saver и гемотрансфузии.

В ранее проведенных исследованиях было доказано, что применение Терлипрессина приводило к уменьшению кровопотери на 37-50 % и потребности в гемотрансфузии [12], и позволяло сократить количество гистерэктомий и релапаротомий [13]. Кроме того, ранее была доказана безопасность применения Терлипрессина при использовании у родильниц с артериальной гипертензией [14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, аналог вазопрессина «Терлипрессин» при операции кесарева сечения значимо чаще эмпирически применяется у пациенток крайне высокого акушерского риска с предлежанием и вставанием плаценты. Использование этого препарата в комбинации с компрессионными швами и лигированием нисходящей ветви маточной артерии, вероятно, позволяет предупредить массивную кровопотерю. Необходимы дальнейшие углубленные исследования в этом направлении.

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 4
Характеристика инфузионной терапии и частота использования Cell Saver пациенток I и II групп
Table 4

Characteristics of infusion therapy and usage of Cell Saver in patients of Groups I and II

Показатели	I группа (с применением терлипрессина) n = 12, абс (%)	II группа (без терлипрессина) n = 80, абс (%)	χ^2 ; p
Кристаллоиды	12 (100 %)	80 (100 %)	$\chi^2 = \text{NaN}$, p = 1.0
Коллоиды	4 (33,0 %)	5 (6,3 %)	$\chi^2 = 8.672$, p = 0.004
Свежезамороженная плазма	1 (8,3 %)	6 (7,5 %)	$\chi^2 = 0.010$, p = 0.920
Эритроцитарная масса	0 (0 %)	5 (6,3 %)	$\chi^2 = 0.793$, p = 0.374
Cell	1 (8,3 %)	1 (1,25 %)	$\chi^2 = 2.462$, p = 0.117

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Jardine JE, Law P, Hogg M, Murphy D, Khan KS, C-SAFETY. Haemorrhage at caesarean section: a framework for prevention and research. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2016; 28(6): 492-498. doi: 10.1097/GCO.0000000000000328.
- Martins ACS, Silva LS. Epidemiological profile of maternal mortality. *Rev Bras Enferm.* 2018; 71(suppl 1): 677-683. doi: 10.1590/0034-7167-2017-0624.

3. Perotto L, Zimmermann R, Quack Lötscher KC. Maternal mortality in Switzerland 2005-2014. *Swiss Med Wkly.* 2020; 150: w20345. doi: 10.4414/smw.2020.20345.
4. Moleiro ML, Braga J, Machado MJ, Guedes-Martins L. Uterine Compression Sutures in Controlling Postpartum Haemorrhage: A Narrative Review. *Acta Med Port.* 2022; 35(1): 51-58. doi: 10.20344/amp.11987.
5. Sel G, Arian II, Harma M, Harma MI. A new and feasible uterine compression suture technique in uterine atony to save mothers from postpartum hemorrhage. *Niger J Clin Pract.* 2021; 24(3): 335-340. doi: 10.4103/njcp.njcp_140_20.
6. Bahadur A, Khoiwal K, Bhattacharya N, Chaturvedi J, Kumari R. The effect of intrauterine misoprostol on blood loss during caesarean section. *J Obstet Gynaecol.* 2019; 39(6): 753-756. doi: 10.1080/01443615.2019.1581743.
7. Gallos ID, Williams HM, Price MJ, Merriel A, Gee H, Lissauer D, et al. Uterotonic agents for preventing postpartum haemorrhage: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4(4): CD011689. doi: 10.1002/14651858.CD011689.pub2.
8. Ford B, Allen R. Oxytocin as First-line Uterotonic Therapy for Postpartum Hemorrhage. *Am Fam Physician.* 2021; 103(11): 656-657.
9. Kulkarni AV, Arab JP, Premkumar M, Benítez C, Tirumalige Ravikumar S, Kumar P, et al. Terlipressin has stood the test of time: Clinical overview in 2020 and future perspectives. *Liver Int.* 2020; 40(12): 2888-2905. doi: 10.1111/liv.14703.
10. Clinical guidelines "Prevention, management algorithm, anesthesia and intensive care for postpartum hemorrhage". М., 2018. 76 p. Russian (Клинические рекомендации «Профилактика, алгоритм ведения, анестезия и интенсивная терапия при послеродовых кровотечениях». М., 2018. 76 с.) http://minzdravkk.ru/pages/bankdocs/detail.php?ELEMENT_ID=44754
11. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Practice Bulletin No. 183: Postpartum Hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2017; 130(4): e168-186. doi: 10.1097/AOG.0000000000002351.
12. Aleksandrovich YuS, Rostovtsev AV, Kononova ES, Ryzanova OV, Akimenko TI. Using terlipressin aimed to reduce blood loss in cesarean section. *Messenger of anesthesiology and resuscitation.* 2018; 15(6): 20-27. Russian (Александрович Ю.С., Ростовцев А.В., Кононова Е.С., Рязанова О.В., Акименко Т.И. Применение терлипрессина с целью уменьшения кровопотери при кесаревом сечении //Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2018. Т. 15, № 6. С. 20-27.) <https://doi.org/10.21292/2078-5658-2018-15-6-20-27>
13. Raspopin YuS, Shifman EM, Belinina AA, Rostovtsev AV, Artyukov NV, Olenov AS, et al. Efficiency and safety of terlipressin application during caesarian section in pregnant women with a high risk of bleeding: a multicenter comprehensive cohort study of Terli-Bleed. Part I. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021; 20(1): 11-20. Russian (Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., Ростовцев А.В., Артыук Н.В., Оленев А.С. и др. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть I //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 1. С. 11-20.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-11-20.
14. Raspopin YuS, Shifman EM, Belinina AA, Rostovtsev AV, Artyukov NV, Olenov AS, et al. Efficiency and safety of terlipressin application during caesarian section in pregnant women with a high risk of bleeding: a multicenter comprehensive cohort study of Terli-Bleed. Part II. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology.* 2021; 20(2): 26-32. Russian (Распопин Ю.С., Шифман Е.М., Белинина А.А., Ростовцев А.В., Артыук Н.В., Оленев А.С. и др. Эффективность и безопасность применения терлипрессина при кесаревом сечении у беременных с высоким риском кровотечения: многоцентровое всенаправленное когортное исследование Terli-Bleed. Часть II //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021. Т. 20, № 2. С. 26-32.) DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-26-32.

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,

650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: artymuk@gmail.com

ПАРФЕНОВА Яна Андреевна, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
ORCID: 0000-0003-2378-9078 E-mail: yanachka_titova@list.ru

PARFENOVA Yana Andreevna, clinical resident, G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
ORCID: 0000-0003-2378-9078 E-mail: yanachka_titova@list.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
ORCID: 0000-0001-7014-6492 E-mail: artymuk@gmail.com

ARTYMUК Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
ORCID: 0000-0001-7014-6492 E-mail: artymuk@gmail.com

НОВИКОВА Оксана Николаевна, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия.
ORCID: 0000-0001-5570-1988 E-mail: oxana777_07@mail.ru

NOVIKOVA Oksana Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia.
ORCID: 0000-0001-5570-1988 E-mail: oxana777_07@mail.ru

ШИБЕЛЬГУТ Нонна Марковна, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерско-гинекологической помощи, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.
ORCID: 0000-0002-2075-5529 E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

SHIBELGUT Nonna Markovna, candidate of medical sciences, deputy chief physician for obstetric and gynecological care, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.
ORCID: 0000-0002-2075-5529 E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

БАТИНА Наталья Анатольевна, акушер-гинеколог, зав. родовым отделением, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.
ORCID: 0000-0001-7943-807X E-mail: batinan@inbox.ru

ПРОСВЕТОВ Михаил Сергеевич, акушер-гинеколог, родовое отделение, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.
ORCID: 0000-0002-2556-1432 E-mail: prosvetov.ms@mail.ru

ПАЛИЧЕВ Василий Николаевич, анестезиолог-реаниматолог, зав. отделением анестезиологии-реанимации, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.
ORCID: 0000-0002-8551-5585 E-mail: med.pali4ev@yandex.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

BATINA Natalia Anatolievna, obstetrician-gynecologist, head of the maternity department, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.
ORCID: 0000-0001-7943-807X. E-mail: batinan@inbox.ru

PROSVETOV Michail Sergeevich, obstetrician-gynecologist, maternity department, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. ORCID: 0000-0002-2556-1432. E-mail: prosvetov.ms@mail.ru

PALICHEV Vasiliy Nikolaevich, physician anaesthesiologist, head of the department of anaesthesiology and resuscitation, Belyaev Kuzbass Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.
ORCID: 0000-0002-8551-5585 E-mail: med.pali4ev@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 16.03.2022 г.

Селиверстов И.А., Перевощикова Н.К., Крекова Н.П., Дракина С.А., Черных Н.С.
Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского,
г. Кемерово, Россия

НЕРВНО-ПСИХИЧЕСКИЕ И СОЦИАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ГОТОВНОСТИ К ПРОЦЕССУ ШКОЛЬНОГО ОБУЧЕНИЯ ДЕТЕЙ ПОДГОТОВИТЕЛЬНОЙ ГРУППЫ ДОУ

Цель исследования – изучить уровень нервно-психических и социальных аспектов школьной зрелости детей в возрасте 7 лет, обучающихся в подготовительных группах дошкольных образовательных учреждений г. Кемерово.

Материалы и методы. Исследование проводилось после получения добровольного согласия от законных представителей. За период 2020-2021 гг. обследованы 257 детей, обучающихся в дошкольных образовательных учреждениях г. Кемерово, прикрепленных к дошкольному отделению детской поликлиники ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского: мальчиков – 119 (средний возраст – 7 лет 3 мес ± 1,46 мес), девочек – 138 (средний возраст – 7 лет 2 мес ± 1,67 мес). Исследование нервно-психических аспектов школьной зрелости проводилось с помощью теста Керна-Иирасека и монометрического теста. Уровень социальной зрелости и общей нервно-психической подготовленности к посещению средних образовательных учреждений определялся методом тестовой беседы С.А. Банкова. Для изучения социального статуса семей проведено анкетирование законных представителей посредством стандартизированной анкеты.

Результаты. При изучении нервно-психических аспектов школьной зрелости подавляющее большинство детей, согласно проведенному тесту Керна-Иирасека (77,44 %) и монометрическому тесту (71,20 %), были готовы к началу посещения средних образовательных учреждений. Каждый 4-5-й ребенок имел низкие показатели нервно-психического аспекта школьной зрелости. Изучение социальных сторон школьной зрелости (тестовая беседа по С.А. Банкову) указало на уязвимость данного параметра у детей: только 40,46 % детей являлись социально зрелыми; 30,74 % показывали средний уровень зрелости; 28,80 % детей имели низкие параметры социальной зрелости. При изучении типов семьи выявлено, что наиболее частым вариантом семейных взаимоотношений между родителями являлись бракоподобные отношения (юридическое определение гражданского брака) – 42,41 %; полные семьи с зарегистрированным браком встречались в 31,90 % случаев; каждый четвертый ребенок воспитывался в неполной семье (25,68 %). Дети, имеющие недостаточный уровень нервно-психической и социальной готовности к школьному обучению, чаще встречались в семьях с гражданским браком.

Заключение. К началу посещения средних образовательных учреждений с позиции нервно-психического аспекта подавляющее большинство детей (77,44 %) готово к посещению школы. Каждый 5-й воспитанник подготовительной группы ДОУ с низкими показателями нервно-психической зрелости требует проведения корректирующих медико-педагогических мероприятий. Наиболее уязвимым параметром готовности детей к обучению в школе является их социальная зрелость. Дети, имеющие недостаточный уровень нервно-психической и социальной готовности к школьному обучению, чаще встречались в семьях с гражданским браком. Значительное преобладание семей с гражданским браком и неполных, по сравнению с официально оформленными семьями, требует усиления работы с подростками по вопросам построения семьи.

Ключевые слова: дети дошкольники; нервно-психическое развитие; социальное развитие; школьная зрелость

Seliverstov I.A., Perevoshchikova N.K., Krekova N.P., Drakina S.A., Chernykh N.S.

Kemerovo State Medical University,

Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia,

NEUROPSYCHIC AND SOCIAL ASPECTS OF READINESS FOR THE SCHOOL EDUCATION OF PREPARATORY GROUP CHILDREN IN PRESCHOOL EDUCATIONAL INSTITUTIONS

The aim of the investigation is to study neuropsychic and social aspects of children's school maturity. The research considers 7 year-old children in preparatory groups of preschool educational institutions in Kemerovo.

Materials and methods. The study was conducted after obtaining voluntary consent from legal representatives. For the period 2020-2021, 257 children studying in preschool educational institutions of Kemerovo were examined. All of them were attached to the preschool department of the Children polyclinic in M.A. Podgorbunsky Regional Clinical Hospital Ambulance. There were 119 boys (average age was 7 years and 3 months ± 1.46 months) and 138 girls (average age was 7 years and 2 months ± 1.67 months). The study of the neuropsychological aspects was carried out using Kern-Jirasek test and the monometric test. The level of social maturity and general psychological readiness to attend secondary educational institutions was determined by the test conversation proposed by S.A. Bankov. To study the social status of families, a survey of legal representatives was conducted through a standardized questionnaire.

Results. Studying the neuropsychological aspects of school maturity, the vast majority of children according to Kern-Jirasek test (77.44 %) and the monometric test (71.20 %) were ready to start attending secondary educational institutions. Every

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-66-74

Селиверстов И.А., Перевощикова Н.К., Крекова Н.П., Дракина С.А., Черных Н.С. Нервно-психические и социальные аспекты готовности к процессу школьного обучения детей подготовительной группы ДОУ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 66-74.

forth/fifth child had low indicators of the neuropsychic aspect of school maturity, which required corrective medical and pedagogical measures. The study of the social aspects in school maturity (the test conversation by S.A. Bankov) indicated the vulnerability of this parameter: only 40.46 % of children were socially mature; 30.74% showed a medium level of maturity; 28.80 % of children had low parameters of social maturity and general psychological readiness to attend school. Regarding family types, it was revealed that the most frequent variant of family relationships between parents was civil partnership. Open marriages were in 42.41 % of cases; two-parent families with a registered union were in 31.90 %; every fourth child had a single-parent family (25.68 %). Children with an insufficient level of neuropsychic and social readiness for school are more likely to be found in families with civil partnership.

Conclusion. The neuropsychological aspects of school maturity show that the vast majority of children according to the Kern-Jirasek test (77.44 %) and the monometric test (71.20 %) were ready to start attending secondary educational institutions. Every fourth/fifth child had low indicators of the neuropsychic aspect of school maturity, which required corrective medical and pedagogical measures. The study of the social aspects for school maturity (a test conversation by S.A. Bankov) indicated the children's vulnerability: only 40.46 % of children were socially mature; 30.74 % showed an average level of maturity; 28.80 % had low parameters of social maturity and general psychological readiness to start school. The study of family types revealed that the most frequent variant of family relationships between parents was civil partnership. Such open marriages were found in 42.41 %; full families with a registered marriage were in 31.90 % of cases and every fourth child was raised in a single-parent family (25.68 %). Children with an insufficient level of neuropsychic and social readiness for school are more likely to be found in families with a civil partnership.

Keywords: children; preschoolers; neuropsychic development; social development; school maturity

Охрана здоровья детского населения в отечественном здравоохранении остается приоритетной задачей на протяжении последних десятилетий. Основными направлениями современной медицинской помощи детям являются: динамическая разработка и реализация программ создания и развития инфраструктуры оказания помощи детям [1], увеличение охвата детского населения профилактическими осмотрами [2] и непрерывное совершенствование системы наблюдения за здоровьем детей в период обучения в образовательных учреждениях [3].

Необходимость создания законодательной и научной базы по охране здоровья детей, обучающихся в образовательных учреждениях, обусловлена стремительным ухудшением показателей их физического и психического здоровья в течение последних 30 лет на фоне влияния факторов образовательной среды, что находит подтверждение как в данных, представленных официальной статистикой, так и научными исследованиями [4, 5], в том числе и публикациями Российской академии наук, где отмечено негативное влияние педагогической практики и интенсификации обучения на здоровье детей [6].

В современной педиатрической практике возникла отдельная и специфическая группа патологий, возникающая в процессе обучения в школьных образовательных учреждениях — «школьные болезни», которые в настоящее время активно мигрируют в дошкольные образовательные учреждения (ДОУ). Начиная с детского сада, проблема интенсификации учебного процесса нарастает параллельно взрослению ребенка, и только к периоду старшей школы учебные нагрузки нормализуются и начинают соответствовать физиологическим нервно-психическим процессам развития ребенка. Основными отрицательными характеристиками нагрузок учебного процесса являются монотонность режима обучения, преобладание интеллектуальных, сенсорных и эмоциональных нагрузок, которые нормализуются лишь к периоду старшего школьного возраста, тогда как ухудшение состояния здоровья детского насе-

ления, заключающееся в возрастании частоты выявления функциональных отклонений, острых и хронических заболеваний регистрируется с младшего школьного возраста [7].

Фундамент будущего здоровья и тенденции его последующей динамики за период школьного обучения закладывается в дошкольном возрасте и определяется степенью готовности ребенка к посещению средних образовательных учреждений. Процесс подготовки ребенка к обучению в школе является комплексным и охватывает все сферы жизни и здоровья: физическую, психическую, социальную. Высокие образовательные нагрузки затрагивают каждую из сфер здоровья — вследствие гиподинамии и постоянно увеличивающегося времени работы с современными интерактивными технологиями (гаджетами) страдают органы зрения и опорно-двигательная система ребенка; интенсивные интеллектуальные нагрузки и их монотонность накладывают отпечаток на психо-эмоциональную сферу здоровья, а проблема негативного опыта межличностного взаимодействия в образовательной среде, известная как «буллинг» (травля), оставляет неизгладимый след на будущем социальном здоровье человека [8].

В отличие от трудностей, возникающих в социальной сфере здоровья ребенка, нарушения физического и психоэмоционального характера можно эффективно профилировать и предотвратить развитием отклонений в них. Одной из профилактических мер является оценка степени готовности ребенка к посещению средних образовательных учреждений — определение школьной зрелости, в ходе которого изучается уровень восприятия, памяти, мышления, счетных операций, развитие речи и мелкой моторики [9].

Желание ребенка к обучению в одинаковой мере зависит от его физического, психического, социального уровня развития, и формируется постепенно в дошкольном возрасте, как и положительное отношение к педагогам, самому себе, дошкольным и средним образовательным учреждениям. В течение всего периода обучения в ДОУ у ребенка воспитываются качества произвольного и осознанного управления

своим поведением, волевые качества по реализации правильной модели поведения в различных ситуациях, способность прикладывать усилия для достижения поставленных целей. В поведении ребенка развивается навык социально-коммуникативной готовности, заключающийся в управлении поведением при общении со сверстниками, взрослыми людьми, особенностях поведения в общественных местах. Процесс интеллектуальной готовности к обучению характеризуется личностной эволюцией мыслительных навыков ребенка. В процессе психического развития ребенок начинает обращать внимание на свое поведение, прикладывать усилия для его коррекции в зависимости от ситуации, стараться объективно оценивать свои действия, при этом не завышая и не занижая их на фоне собственной самооценки [10].

Эмоциональное, психическое и интеллектуальное благополучие будущих школьников является компонентом микроклимата, необходимого для правильного восприятия информации, получаемой во время школьного обучения и правильного формирования общих стереотипов об образовательном учреждении. Психоэмоциональная сфера ребенка имеет тесную связь с типом семьи, где он воспитывается [11]. Современные семьи в течение последних 20 лет испытывают неблагоприятные тенденции, среди которых образование семей с «гражданским браком» (официальное юридическое название которых «Бракоподобные отношения»), увеличение числа неполных семей, где все функции воспитания ребенка берет на себя одинокий родитель (законный представитель), может неблагоприятно сказываться на уровне нервно-психического и социального здоровья ребенка [12, 13].

Цель исследования — изучить уровень нервно-психических аспектов школьной зрелости детей подготовительных групп дошкольных образовательных учреждений г. Кемерово.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период 2020-2021 гг. обследованы 257 детей, обучающихся в дошкольных образовательных учреждениях г. Кемерово, прикрепленных к дошкольному отделению детской поликлиники ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского: мальчиков — 119 (средний возраст — 7 лет 3 мес ± 1,46 мес), девочек — 138 (средний возраст — 7 лет 2 мес ± 1,67 мес). Для изучения социального статуса семей проведено анкетирование законных представителей посредством стандартизированной анкеты. Исследование проводилось после получения добровольного информированного согласия от законных представителей.

Методики изучения и определения школьной зрелости постоянно разрабатываются и совершенствуются. Одним из таких методов является тест Керна-Йирасека, который наиболее полно отражает изучаемые критерии оценки нервно-психического развития и используется для ориентировочной

характеристики уровня развития необходимых навыков для обучения в школе. Полученные в ходе теста результаты предоставляют сведения о возможностях ребенка к подражанию, уровне общего психического развития, возможностях его в сфере мелкой моторики и тонких двигательных координационных движений, без которых невозможно развитие второй сигнальной системы (речи), навыков письма и абстрактного мышления.

Изучение школьной зрелости по Керну-Йирасеку включает три задания с последующей оценкой полученных результатов по балльной шкале (каждое из заданий оценивается от 1 до 5 баллов, где 1 балл — наилучший результат, а 5 баллов — наихудший). Первое задание (субтест) заключается в рисовании фигуры человека (мужчины) согласно представлениям ребенка и направлено на ориентировочную оценку общего умственного развития ребенка: зависимость между изобразительной деятельностью ребенка и абстрактным мышлением, интеграцией в психологической деятельности, развитием второй сигнальной системы. Второе задание (субтест) — графическое копирование фразы из письменных букв. Третье задание (субтест) — срисовывание точек в определенном пространственном положении. Письменные буквы и геометрические фигуры в этом возрасте являются абстрактными формами для детей дошкольного возраста, в связи с чем тесты указывают на уровень психического развития ребенка посредством подражания представленному образцу и последующим овладением им. Результаты выполнения ребенком второго и третьего субтестов указывают на уровень развития способности к произвольному поведению — при выполнении заданий дети должны проявлять волевые усилия для выполнения выданных им инструкций в течение определенного времени, что может являться работой с низким уровнем заинтересованности для ребенка. Второе и третье задание также указывают на степень развития мелкой моторики и тонких координационных двигательных движений, становления навыков письма и рисования [14].

После окончания первого субтеста (рисование фигуры мужчины) результаты оцениваются следующим образом: 1 балл — фигура изображена с соблюдением пропорций тела человека, в рисунке присутствуют: голова с изображением волос (возможна шляпа или шапка), шея, туловище, верхние конечности заканчиваются кистью с пятью пальцами, нижние — с изображением стоп. На лице присутствуют глаза, нос, рот, уши; 2 балла — оценивается идентично рисунку с 1 баллом, но с возможным отсутствием трех частей рисунка, но обязательно изображение всех фрагментов лица; 3 балла — фигура наделена основными признаками человеческого тела (голова, тело, конечности), но без их детализации: на лице отсутствуют глаза, нос, рот или уши, верхние и нижние конечности могут быть изображены несколькими линиями без подробного рисунка кистей, стоп; 4 балла — рисунок может быть составлен из головы и туловища, одна из пар конечностей

может отсутствовать, а сами конечности изображены одной линией; 5 баллов — полное отсутствие ясного изображения человека.

Второе задание с имитацией написанного текста оценивается следующим образом: 1 балл — полная имитация, которую представляется возможным прочитать. Буквы образуют три слова, предложенных в образце, и отклоняются от линии не более, чем на 30°. Написанные ребенком буквы могут превосходить в размере указанные в образце не более, чем в 2 раза. 2 балла — буквы в предложении по-прежнему образуют три слова, величина букв близка к образцу, но они могут значительно отклоняться от линии (более, чем на 30°). 3 балла — буквы разделяются на группы (идентично словам), возможно прочесть не менее 4 букв в предложении. 4 балла — имеются признаки письма, как минимум 2 буквы можно прочесть. 5 баллов — небрежно и неразборчиво изображенный вариант текста (каракули).

Балльная оценка третьего задания теста Керна-Йирасека с рисованием 10 точек, расположенных в определенном пространственном порядке, включает в себя: 1 балл — точное пространственное (по строчкам и столбцам) воспроизведение точек из образца. Одна из точек может выходить за рамки строки или столбца, а уменьшение размера образца допускается не более, чем в 1,5 раза. 2 балла — количественный состав точек соответствуют образцу, возможно отклонение трех точек на 0,5 ширины столбца или строки. 3 балла — изображение похоже на образец в общих чертах, количество точек не более 20 и не менее 7. Возможна их пространственная перестановка. 4 балла — рисунок составлен из точек, но их пропорции и расположение существенно отличаются от образца. 5 баллов — неверно изображенный вариант расположения элементов, которые отдаленно могут напоминать точки (каракули).

Баллы за три пройденных ребенком субтеста суммируются и подводится результат о готовности к школьному обучению. «Школьно-зрелыми» считаются дети, набравшие сумму из 3-5 баллов; «средне-зрелыми» считаются дети с 6-9 баллами, из них: зреющим вариантом А (с благоприятным прогнозом) считаются дети с 6-7 баллами, зреющим вариантом Б (условно благоприятный прогноз) — 8-9 баллов. К группе «школьно-незрелых» относятся дети с 10 баллами и более. В случае, если ребенок набирает 15 баллов по результатам 3-х заданий тестирования, ему стоит рекомендовать проведение медико-педагогической комиссии (МПК).

Таким образом, готовы к обучению в средних образовательных учреждениях по результатам теста Керна-Йирасека дети со «зрелым» и «зреющим вариантом А», условно готовы — дети из группы «зреющего варианта Б», и дети с «незрелым» вариантом не готовы к обучению в рамках школы.

Другой вариант изучения психомоторного развития детей — монометрический тест, заключающийся в вырезании круга ребенком за отведенное время (одну минуту) в утренние часы, после чего прои-

водится оценка результата — мелкой моторики и возможности работы с некоторыми базовыми инструментами (ножницами) [15].

Социальная зрелость ребенка и общая психологическая готовность к обучению в школе оценивается согласно специальным беседам со стандартизированными вопросами, по результатам которых можно судить о личностной и физиологической готовности к процессу обучения, формированию внутренних позиций ребенка с отражением его прав и обязанностей, примером которой является «Тестовая беседа С.А. Банкова». Тестирование состоит из 22 стандартных вопросов с контрольными позициями:

- № 5. «Сколько тебе лет? Сколько будет через 1 год? Через 2 года?». В случае, если ребенок может назвать год и месяц его рождения, называет своей точный возраст через 1 и 2 года, результат оценивается в 3 балла.

- № 8. «Где ты живешь? Назови свой домашний адрес». При знании своего полного домашнего адреса (название города, улицы, номера дома) ребенок получает 2 балла; в случае частичного (неполного) знания — 1 балл.

- № 15. «Для чего нужны в школе звонок, мел и парта?». За каждую правильную характеристику предмета с его применением — 1 балл.

- № 22. «Что нужно сделать, если нечаянно сломаешь чужую вещь?». Оценивается на взгляд тестирующего педагога, в случае верного размышления ребенка — 2 балла.

За каждый правильный ответ по другим пунктам тестовой беседы ребенок получает 1 балл; за правильные, но неполные ответы на поставленные вопросы — 0,5 балла. Примерами могут послужить ответы на вопрос: «Где работает твоя(-й) мама или папа?». Верным считается ответ: «Папа работает инженером на заводе»; относительно верным — «Папа строит машины»; неверным — «Папа работает на работе». Пункты № 16 «Ты хочешь пойти в школу?» оцениваются совместно с пунктами № 17 «Покажи свой правый глаз, левое ухо. Для чего нужны глаза и уши?» и № 15. Если ребенок предоставил положительный ответ на вопрос № 16 и набрал 3 балла в пункте № 15 и общая сумма баллов не менее 4-х — в протоколе отмечается его положительная мотивация и психо-эмоциональная готовность к процессу школьного обучения. Результаты проведения беседы с ребенком оцениваются по балльной шкале, с дальнейшим разделением детей на следующие группы: «Школьно-зрелые» — 24-29 баллов, «Средне-зрелые» — 20-24 балла, и «Низкий уровень зрелости» — 15-20 баллов [16].

Изучение достоверности различий полученных результатов проводилось с помощью статистического критерия хи-квадрат (F-критерий). Статистическая обработка данных проведена с помощью компьютерных программ Statistica 6.0 (InstallShield Software Corporation, 1984-2001, № BXXR006B092218FAN11) и RStudio (Version 1.1.463 RStudio Inc., 2009-2018, FreeWare Desktop Version).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение нервно-психических и социальных показателей школьной зрелости детей начиналось с проведения субтестов Керна-Йирасека. Числовая характеристика и распределение детей по группам относительно готовности к обучению в средних образовательных учреждениях представлены в таблице 1.

Таким образом, подавляющее большинство детей ($n = 199, 77,43\%$) обладали высоким и средний-благоприятным уровнем школьной зрелости, тогда как каждый пятый ребенок ($22,56\%$) входил в группу детей с умеренным и низким уровнем школьной зрелости. Во всех группах с недостаточным уровнем разносторонней готовности к обучению в школе преобладали мальчики по сравнению с девочками (группа с условно благоприятным прогнозом – 21 мальчик против 14 девочек, школьно-незрелых детей – 11 и 9 детей соответственно; в группе с необходимостью проведения медико-педагогической комиссии – 2 мальчика и 1 девочка).

При выполнении задания с рисованием мужской фигуры среди обследуемых детей были выявлены как случаи, когда ребенок полностью справился с заданием (изображение мужской фигуры со всеми необходимыми элементами с оценкой в 1 балл), так и случаи, когда результаты были оценены в 5 баллов – изображение не соответствовало фигуре мужчины по большинству признаков и напоминало неверно, небрежно изображенный вариант представления человека.

Второе задание (копирование письменного текста) явилось наиболее сложным в выполнении, поскольку требовало от ребенка наибольшего объема волевых усилий, сконцентрированности, внима-

тельности, развития мелкой моторики и навыков рисования для его успешного выполнения.

Согласно результатам окончания третьего задания с изображением 10 точек по образцу, как в случае с первым и вторым субтестами по Керну-Йирасеку, встречались работы детей с оценкой в 1 балл (полностью верное, соответствующее образцу отображение точек в определенном пространственном порядке) и работы с оценкой в 5 баллов (напоминающие каракули с полностью неверно изображенным вариантом расположения элементов).

После окончания проведения монометрического теста, дети были распределены на 3 группы относительно их психомоторной готовности к процессу обучения в школе: 1-я группа – дети, успешно справившиеся с заданием с первой попытки за отведенное время (60 секунд) по вырезанию круга по внешнему контуру; 2-я группа – дети, успешно прошедшие задание с 1-й или 2-й попытки за отведенное время, нарушившие внешний контур; 3-я группа детей – дети, не справившиеся с заданием или справившиеся с ним в течение двух попыток, но имеющие при выполнении множество дефектов (табл. 2).

Согласно результатам проведения манометрического теста, наиболее часто выявлены результаты, соответствующие среднему уровню зрелости ($46,69\%$), на втором по частоте месте находились дети с высоким уровнем школьной зрелости ($29,57\%$). Низкий уровень психомоторного развития выявлен у каждого четвертого ребенка ($23,73\%$), среди которых достоверно преобладали мальчики ($60,65\%$) по сравнению с девочками ($39,35\%$), $p = 0,029$.

С каждым из детей проведена тестовая беседа С.А. Банкова по 22 стандартным вопросам, включая

Таблица 1
Распределение школьной зрелости среди детей 7 лет, обучающихся в подготовительных группах дошкольных детских учреждений, согласно тесту Керна-Йирасека (абс/отн)
Table 1
Distribution of school maturity among 7-year-old children enrolled in the preparatory groups of preschool children's institutions, according to the Kern-Jirasek test (abs/rel)

Группы школьной зрелости		Всего детей (n = 257)	Мальчики (n = 119)	Девочки (n = 138)
Высокий и средний уровень школьной зрелости	Школьно-зрелые	97 (37,74 %)	42 (35,30 %)	55 (39,86 %)
	Средне-зрелые, вариант А	102 (39,69 %)	43 (36,13 %)	59 (42,75 %)
Умеренный и низкий уровень школьной зрелости	Средне-зрелые, вариант Б	35 (13,62 %)	21 (17,65 %)	14 (10,15 %)
	Школьно-незрелые	20 (7,78 %)	11 (9,24 %)	9 (6,52 %)
	Необходимость проведения МПК	3 (1,17 %)	2 (1,68 %)	1 (0,72 %)

Таблица 2
Уровень психомоторного развития детей согласно результатам монометрического теста (абс/отн)
Table 2
The level of psychomotor development of children according to the results of the monometric test (abs / rel)

Группы зрелости	Всего детей, (n = 257)	Мальчики, (n = 119)	Девочки, (n = 138)
Высокий	76 (29,57 %)	30 (25,21 %)	46 (33,33 %)
Средний	120 (46,69 %)	52 (43,70 %)	68 (49,28 %)
Низкий	61 (23,74 %)	37 (31,09 %)	24 (17,39 %)

контрольные позиции, после чего определен уровень школьной зрелости согласно балльной оценке (табл. 3).

Итоги проведения оценки социального компонента готовности к школьному обучению оказались следующими: группа социально зрелых детей являлась наиболее многочисленной (40,46 %), тогда как численные характеристики групп средне-зрелых детей и детей с низким уровнем зрелости находились на одном уровне (30,74 % и 28,8 % соответственно), $p = 0,63$.

Изучение распространенности вариантов семьи проводилось посредством опроса (анкетирования) законных представителей. Результаты представлены в таблице 4.

Узаконенный (официальный) брак родителей, внутри которого воспитывался ребенок, находился на втором месте по частоте выявления (31,91 %). Бракоподобные отношения (гражданский брак) законных представителей являлись наиболее частым

вариантом отношений в семьях (42,41 %), среди которых семей, где воспитывались мальчики – 43,70 %, девочки – 41,30 %. Каждый четвертый ребенок (25,68 %) воспитывался в неполной семье (семей с мальчиками – 24,37 %, с девочками – 26,82 %). Полученные данные соответствуют результатам Всероссийских исследований и показателям официальной статистики [17, 18].

После определения распространенности типов семей в исследуемых группах и изучения нервно-психической и социальной подготовленности к обучению в средних образовательных учреждениях, дети, имеющие умеренные и низкие параметры уровня школьной зрелости, были распределены на группы относительно варианта семьи (табл. 5).

Согласно изучению распространенности вариантов семьи и уровня школьной готовности согласно тесту Керна-Йирасека, самую малочисленную группу составили дети с умеренным и низким уровнем нервно-психических аспектов школьной зрелости из

Таблица 3
Уровень социальной и общей психической готовности детей к обучению в школе согласно результатам тестовой беседы по С.А. Банкову (абс/отн)

Table 3
The level of social and general mental readiness of children for schooling according to the results of a test conversation according to S.A. Bankov (abs/rel)

Вариант школьной зрелости	Всего детей (n = 257)	Мальчики (n = 119)	Девочки (n = 138)
Школьно- и социально-зрелые дети	104 (40,46 %)	45 (37,82 %)	59 (42,75 %)
Средний уровень школьной и социальной зрелости	79 (30,74 %)	34 (28,57 %)	45 (32,61 %)
Дети с низким уровнем школьной и социальной зрелости	74 (28,80 %)	40 (33,61 %)	34 (24,64 %)

Таблица 4
Распространенность типов семей (абс/отн)
Table 4
Prevalence of family types (abs/rel)

Тип семьи	Всего семей (n = 257)	Воспитывались мальчики (n = 119)	Воспитывались девочки (n = 138)
Официальный брак (полная семья)	82 (31,91 %)	38 (31,93 %)	44 (31,88 %)
Бракоподобные отношения (гражданский брак)	109 (42,41 %)	52 (43,70 %)	57 (41,3 %)
Неполная семья (одиноким родителем)	66 (25,68 %)	29 (24,37 %)	37 (26,82 %)

Таблица 5
Зависимость нервно-психических и социальных аспектов школьной зрелости от типа семьи ребенка (абс/отн)
Table 5
Dependence of the neuropsychic and social aspects of school maturity on the type of the child's family (abs/rel)

Количество детей с умеренным и низким уровнем школьной зрелости	Тип семьи	Количество детей в группах		
		Всего детей	Мальчики	Девочки
Тест Керна-Йирасека (n = 58)	Официальный брак	13 (22,41)	6 (46,15)	7 (53,85)
	Гражданский брак	29 (50,00)	18 (62,07)	11 (37,93)
	Неполная семья	16 (27,59)	10 (62,5)	6 (37,5)
Монометрический тест (n = 61)	Официальный брак	8 (13,11)	5 (62,5)	3 (37,5)
	Гражданский брак	34 (55,74)	21 (61,76)	13 (38,24)
	Неполная семья	19 (31,15)	12 (63,16)	7 (36,84)
Тестовая беседа С.А. Банкова (n = 74)	Официальный брак	6 (8,11)	4 (66,67)	2 (33,33)
	Гражданский брак	45 (60,81)	27 (60,0)	18 (40,0)
	Неполная семья	23 (31,08)	13 (56,52)	10 (43,48)

семей, закрепленных официальным браком (22,41 %). Половина детей с недостаточным уровнем школьной зрелости (50,0 %) воспитывалась в семьях с гражданским браком, среди которых преобладали семьи с мальчиками по отношению к семьям с девочками (62,07 % и 37,93 % соответственно). Каждый четвертый ребенок с низкими показателями школьной зрелости (27,59 %) находился в неполной семье с одиноким родителем (мальчики – 62,5 %, девочки – 37,5 %).

Распределение детей по группам относительно результатов проведения монометрического теста характеризовалась похожими данными: только 13,11 % детей из полных семей имели отклонения со стороны нервно-психических аспектов готовности к обучению в средних образовательных учреждениях; более половины детей (55,74 %) с недостаточным уровнем школьной готовности воспитывались в семьях с гражданским браком, из них: семей с мальчиками – 61,76 %, с девочками – 38,24 %. Каждый третий ребенок, имеющий низкие показатели школьной готовности (31,14 %), находился в семье с одиноким родителем.

Наиболее явно тип семьи отразился на социальной составляющей школьной зрелости ребенка (тестовая беседа С.А. Банкова). Наиболее редко встречались дети из полных семей, имеющие нарушение социального компонента готовности к обучению в средних образовательных учреждениях (8,1 %). Большая часть детей, имеющих недостатки социальной адаптации к этапу обучения в школах, воспитывалась в семьях с гражданским браком (60,81 %, из них: мальчики – 60,0 %, девочки – 40,0 %); дети из неполных семей с низкими показателями развития социального компонента школьной зрелости составили 31,08 % (из них, мальчиков – 56,52 %, девочек – 43,48 %).

Таким образом, подавляющее большинство детей имели высокий и средний (прогностически благоприятный) уровень школьной подготовленности согласно тесту Керна-Йирасека и монометрическому тесту. Каждый 5-й ребенок имел низкие показатели нервно-психических аспектов школьной зрелости. Согласно результатам проведенной тестовой беседы С.А. Банкова, социальная зрелость являлась наиболее критическим показателем: 40,46 % детей являлись социально зрелыми, 30,74 % показывали средние показатели зрелости и 28,8 % детей имели низкие параметры социальной зрелости и общей психологической подготовленности к началу посещения школы. Дети, имеющие недостаточный уро-

вень готовности к обучению в средних образовательных учреждениях, наиболее часто воспитывались в семьях с гражданским браком. Согласно всем проведенным исследованиям, среди детей с умеренным и низким уровнем школьной готовности преобладали мальчики.

ВЫВОДЫ

1. С позиции нервно-психического аспекта школьной готовности подавляющее большинство детей (77,44 %) были готовы к началу посещения средних образовательных учреждений. Каждый 5-й ребенок имел низкие показатели нервно-психической стороны школьной зрелости, что требовало проведения корректирующих медико-педагогических мероприятий.

2. Социальная сторона школьной зрелости, изучаемая посредством тестовой беседы по С.А. Банкову, являлась наиболее уязвимым местом: только 40,46 % детей являлись социально зрелыми; 30,74 % показали средний уровень зрелости; 28,8 % детей имели низкие параметры социальной зрелости и общей психологической подготовленности к началу посещения школы.

3. Большинство семей, где воспитывались дети, были полными (74,32 %). Однако, наиболее частым вариантом полной семьи, где воспитывался ребенок, были бракоподобные отношения (гражданский брак) – 42,41 %. Полные семьи с официальным браком составляли 31,91 %. Каждый четвертый ребенок воспитывался в неполной семье (семей с мальчиками – 24,37 %, с девочками – 26,82 %).

4. Дети, имеющие недостаточный уровень нервно-психической и социальной готовности к школьному обучению, чаще встречались в семьях с гражданским браком.

5. Мальчики из семей с бракоподобными отношениями и неполных семей являются группой риска в отношении готовности к школьному обучению по сравнению с девочками.

6. Значительное преобладание семей с гражданским браком и неполных требует усиления работы с подростками по вопросам построения семьи.

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. Federal project «Development of children's healthcare, including the creation of a modern infrastructure for providing medical care to children», July 16, 2019 at 09:13. Russian (Федеральный проект «Развитие детского здравоохранения, включая создание современной инфраструктуры оказания медицинской помощи детям», 16 июля 2019 в 09:13.) <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/natsproektzdravoohranenie/detstvo>
2. Order of the Ministry of Health of Russia dated August 10, 2017 No. 514n «On the Procedure for Conducting Preventive Medical Examinations of Minors». Russian (Приказ Минздрава России от 10 августа 2017 г. № 514н «О Порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».)

3. Order of the Ministry of Health of Russia dated December 21, 2012 No. 1348n «On approval of the Procedure for underage dispensary observation, including during the period of education and upbringing in educational institutions». Russian (Приказ Минздрава России от 21.12.2012 г. № 1348н «Об утверждении Порядка прохождения несовершеннолетними диспансерного наблюдения, в том числе в период обучения и воспитания в образовательных учреждениях».)
4. Baranov AA, Namazova-Baranova LS. The state of health and medical and social problems of adolescent children in the Russian Federation. In: *Federal reference book*. M., 2015. T. IV. P. 149-153. Russian (Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Состояние здоровья и медико-социальные проблемы детей подросткового возраста в Российской Федерации. В кн.: Федеральный справочник. М., 2015. Т. IV. С. 149-153.)
5. Poretskova GYu. Results of regular health examination of schoolchildren as basis for developing customized prevention programs in the framework of medical support for educational process. *Social aspects of population health*. 2014; (6). Russian (Порецкова Г.Ю. Результаты диспансеризации школьников как основа для разработки индивидуальных профилактических программ в рамках медицинского обеспечения образовательного процесса //Социальные аспекты здоровья населения. 2014. № 6.)
6. Bezrukikh MM. School and family risk factors, their impact on the physical and mental health of children. *Bulletin of Psychological Practice in Education*. 2011; 8(1): 16-21. Russian (Безруких М.М. Школьные и семейные факторы риска, их влияние на физическое и психическое здоровье детей //Вестник практической психологии образования. 2011. Т. 8, № 1. С. 16-21.)
7. Kuchma VR, Efimova NV, Tkachuk EA, Mylnikova IV. Hygienic assessment of the overwroughtness of educational activity in schoolchildren of 5-10 classes of secondary schools. *Hygiene and Sanitation*. 2016; 95(6): 552-558. Russian (Кучма В.Р., Ефимова Н.В., Ткачук Е.А., Мильникова И.В. Гигиеническая оценка напряженности учебной деятельности обучающихся 5-10 классов общеобразовательных школ //Гигиена и санитария. 2016. Т. 95, № 6. С. 552-558.)
8. Grebennikova OA, Dobrolyubova MI. Bullying in the educational environment as a threat to the health of schoolchildren. *The periodical scientific and methodological electronic journal «Koncept»*. 2017; S9: 13-18. Russian (Гребенникова О.А., Добролюбова М.И. Буллинг в образовательной среде как угроза здоровью школьников //Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2017. № S9. С. 13-18.) URL: <http://e-koncept.ru/2017/470113.htm>.
9. Abdullin AG, Pruchkina NM, Bobleter D. Psychological aspects of the correction of emotional disturbances as a means of activating preschool children. *Gumanitarnyye nauki (Yalta)*. 2020; 1(49): 115-121. Russian (Абдуллин А.Г., Пручкина Н.М., Боблетер Д. Психологические аспекты коррекции эмоциональных нарушений как средство активизации детей дошкольного возраста //Гуманитарные науки (г. Ялта). 2020. № 1(49). С. 115-121.)
10. Matkovskaya TV, Samarina SV. Neuropsychic development of children of early and preschool age: Guidelines for doctors of preschool and medical institutions. Tomsk, 2009. 71 p. Russian (Матковская Т.В., Самарина С.В. Нервно-психическое развитие детей раннего и дошкольного возраста: Методические рекомендации для врачей детских дошкольных и лечебно-профилактических учреждений. Томск, 2009. 71 с.)
11. Byorklund A, Salvanes H. As the family influences education of the child. *Economy of education*. 2013; 1: 35a-43. Russian (Бьоркклунд А., Сальванес Х. Как семья влияет на образование ребёнка //Экономика образования. 2013. № 1. С. 35а-43.)
12. Yakushev PA. Actual cohabitation of men and women: problems of institutionalization in the context of traditional values. *State and Law*. 2019; (12): 104-112. Russian (Якушев П.А. Фактические сожительства мужчин и женщин: проблемы институционализации в контексте традиционных ценностей //Государство и право. 2019. № 12. С. 104-112.)
13. Hachatryan LA. Modern russian family. *Perm University Herald. Series «Philosophy. Psychology. Sociology»*. 2014; 4(20): 111-120. Russian (Хачатрян Л.А. Тенденции изменения современной российской семьи //Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. 2014. Т. 4, № 20. С. 111-120.)
14. Novikova SV. Psychological preparation is the leading factor in children's readiness for school. *The periodical scientific and methodological electronic journal «Koncept»*. 2019; 6: 13. Russian (Новикова С.В. Психологическая подготовка – ведущий фактор готовности детей к школе //Научно-методический электронный журнал «Концепт». 2019. № 6. С. 13.) doi: 10.24411/2304-120X-2019-12022.
15. Batrakova LV, Nefedov PV. On preparedness of the children attending municipal preschool educational institutions in rural areas of the Krasnodar region to systematic schooling. *Public Health and Life Environment – PH&LE*. 2020; 2(323): 12-15. Russian (Батракова Л.В., Нефедов П.В. О готовности воспитанников муниципальных дошкольных образовательных учреждений сельской местности Краснодарского края к систематическому обучению в школе //Здоровье населения и среда обитания – ЗНИСО. 2020. № 2(323). С. 12-15.) doi: 10.35627/2219-5238/2020-323-2-12-15.
16. Borzova OM, Danilova MV. Psychological readiness for educational activity of senior preschoolers. *World of Science. Pedagogy and Psychology*. 2019; 7(6): 61. Russian (Борзова О.М., Данилова М.В. Психологическая готовность к учебной деятельности старших дошкольников //Мир науки. Педагогика и психология. 2019. Т. 7, № 6. С. 61.)
17. <https://rosstat.gov.ru/folder/13807>
18. <https://ria.ru/20170207/1487325545.html>

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

СЕЛИВЕРСТОВ Илья Александрович,

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22 а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Тел: 8 (3842) 73-48-56 E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

СЕЛИВЕРСТОВ Илья Александрович, ассистент, кафедра поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru

ПЕРЕВОШЧИКОВА Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nkp@mail.ru

КРЕКОВА Наталья Петровна, врач педиатр, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия.

ДРАКИНА Светлана Альбертовна, канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: sdrakina@yandex.ru

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической педиатрии, пропедевтики детских болезней и последипломной подготовки, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

SELIVERSTOV Ilya Aleksandrovich, assistant, department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: ilia_seliverstov92@mail.ru

PEREVOSHCHIKOVA Nina Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nkp@mail.ru

KREKOVA Natalia Petrovna, head of children polyclinic, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia.

DRAKINA Svetlana Albertovna, candidate of medical sciences, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: sdrakina@yandex.ru

CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of children diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.10.2021 г.

Алексеева А.Д., Жданова Н.А., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б.,
Центер Я.

ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия
Медицинский центр Сорока,
Беэр Шева, Израиль

РЕДКОЕ НАСЛЕДСТВЕННОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ: ПСЕВДОГИПОПАРАТЕРИОЗ 1А ТИПА В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО ЭНДОКРИНОЛОГА

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) – это редкое наследственное заболевание, характеризующееся клинико-лабораторными признаками гипопаратиреоза на фоне повышенного уровня паратгормона (ПТГ) в крови. Распространенность ПГП изучена в отдельных странах и составляет 1 : 100000 – 1 : 295000.

В 1942 г. F. Albright и соавторы описали группу пациентов с характерными особенностями фенотипа (ожирение, задержка роста, лунообразное лицо, подкожные кальцификаты, брахидактилия, умственная отсталость) на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена – гипокальциемия, гиперфосфатемия. Причиной ПГП является резистентность периферических тканей к ПТГ в результате нарушения механизма внутриклеточной передачи сигнала от активированного рецептора к ядру клетки, обусловленная, как правило, патологией α -субъединицы G-белка (Gas) или другими нарушениями пострецепторной передачи сигнала.

Генетической основой ПГП 1а типа является инактивирующая мутация в гене GNAS материнского аллеля. Следствием этого является формирование фенотипа, объединенного в понятие наследственной остеодистрофии Олбрайта (НОО), развивающейся при любой инактивирующей мутации в гене GNAS как на материнской, так и на отцовской аллеле.

В представленной статье описан редкий клинический случай наследственного заболевания псевдогипопаратиреоза 1а типа (болезнь Олбрайта) у девочки.

Ключевые слова: псевдогипопаратиреоз; болезнь; болезнь Олбрайта; мутация гена

Alekseeva A.D., Zhdanova N.A., Bolgova I.V., Elgina S.I., Mozes V.G., Rudaeva E.V., Mozes K.B., Tsenter Y.

Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Soroka Medical Centre, Be'er Sheva, Israel

A RARE HEREDITARY DISEASE: PSEUDOHYPOPARATHYROIDISM TYPE 1A IN THE PRACTICE OF A PEDIATRIC ENDOCRINOLOGIST

Pseudohypoparathyroidism (PGP) is a rare hereditary disease characterized by clinical and laboratory signs of hypoparathyroidism against the background of an increased level of parathyroid hormone (PTH) in the blood. The prevalence of GWP has been studied in individual countries and is – 1 : 100000 – 1 : 295000.

In 1942, F. Albright et al. we described a group of patients with characteristic features of the phenotype (obesity, growth retardation, moon-shaped face, subcutaneous calcifications, brachydactyly, mental retardation) against the background of a violation of phosphorus-calcium metabolism-hypocalcemia, hyperphosphatemia. The cause of PGP is the resistance of peripheral tissues to PTH, as a result of a violation of the mechanism of intracellular signal transmission from the activated receptor to the cell nucleus, usually due to pathology of the α -subunit of the G-protein (Gas) or other disorders of post-receptor signal transmission.

The genetic basis of type 1a PGP is an inactivating mutation in the GNAS gene of the maternal allele. The consequence of this is the formation of a phenotype combined in the concept of hereditary Albright osteodystrophy (LEO), which develops with any inactivating mutation in the GNAS gene on both the maternal and paternal allele.

This article describes a rare clinical case of a hereditary disease of pseudohypoparathyroidism type 1a (Albright's disease) in a girl.

Key words: pseudohypoparathyroidism; disease; Albright's disease; gene mutation

Псевдогипопаратиреоз (ПГП) – редкое наследственное заболевание, характеризующееся клинико-лабораторными признаками гипопаратиреоза на фоне повышенного уровня паратгормона (ПТГ) в крови. Распространенность ПГП изучена в отдельных странах и составляет 1 : 100000 – 1 : 295000 [1-4].

В 1942 году F. Albright и соавторы описали группу пациентов с характерными особенностями фенотипа (ожирение, задержка роста, лунообразное лицо, подкожные кальцификаты, брахидактилия, умственная отсталость) на фоне нарушения фосфорно-кальциевого обмена – гипокальциемия, гипер-

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-75-78

Алексеева А.Д., Жданова Н.А., Болгова И.В., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Центер Я. Редкое наследственное заболевание: псевдогипопаратиреоз 1А типа в практике детского эндокринолога // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 75-78.

фосфатемия. Причиной ППП является резистентность периферических тканей к ПТГ в результате нарушения механизма внутриклеточной передачи сигнала от активированного рецептора к ядру клетки, обусловленная, как правило, патологией α -субъединицы G-белка (*Gas*) или другими нарушениями пострецепторной передачи сигнала [5-8].

Генетической основой ППП 1а типа является инактивирующая мутация в гене GNAS материнского аллеля. В большинстве тканей, где α -субъединица G-белка (*Gas*) экспрессируется биаллельно, инактивирующие мутации GNAS не приведут к значительной потере функции и чувствительность клеток к ПТГ сохранится [9-11]. Но в некоторых тканях 50 % активности *Gas* недостаточно, чтобы обеспечить нормальную функцию рецептора. Следствием этого является формирование фенотипа, объединенного в понятие наследственной остеоидистрофии Олбрайта (НОО), развивающейся при любой инактивирующей мутации в гене GNAS как на материнской, так и на отцовской аллеле. В тканях, где идет моноаллельная экспрессия *Gas* (соматотрофы – клетки передней доли гипофиза, секреторирующие гормон роста; проксимальные почечные каналцы, гонады, щитовидная железа, паравентрикулярные ядра гипоталамуса), инактивирующая мутация GNAS материнского аллеля приведет к отсутствию или снижению активности α -субъединицы G-белка (*Gas*) и, как следствие, невозможности передачи сигнала от активированных рецепторов в клетку и резистентности к действию гормонов ЛГ, ТТГ, ГР-РГ, ПТГ. Развивается псевдогипопаратиреоз, гипогонадизм, гипотиреоз, задержка роста [12-15].

Таким образом, развивается мультигормональная резистентность и формирование фенотипа наследственной остеоидистрофии Олбрайта.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Девочка П., 2009 года рождения, наблюдающаяся с раннего возраста в детской поликлинике ГАУЗ Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Ребенок от первой беременности. Беременность протекала на фоне осложненного течения перинатального периода (грипп в первой половине беременности, преэклампсия во второй половине беременности, гестационная анемия, хроническая фетоплацентарная недостаточность). Мама носитель ЦМВ, ВПГ. Роды в 38 недель, самостоятельные. Вес при рождении 3770 г, рост 51 см, массо-ростовой коэффициент 73,9 %, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов.

В возрасте 1,5 месяцев выявлен первичный гипотиреоз (клинически пролонгированная желтуха, нарастающий вес, ТТГ 12,5 мкМе/мл (норма 0,5-6,7 мкМе/мл), Т4св. 11,5 пкмоль/л (норма 9,4-30,0 пкмоль/л). Назначена заместительная терапия L-тироксином. До года регистрировалось отста-

вание психомоторного развития. Наблюдалась параллельно у невролога с диагнозом «Перинатальное поражение ЦНС смешанного генеза, задержка психомоторного развития». Получала курсами ноотропную терапию. В дошкольном возрасте диагноз был пересмотрен в «Резидуально-органическое поражение ЦНС, эмоционально-волевые и поведенческие нарушения». Была консультирована генетиком, проведено кариотипирование (кариотип 46XX).

Физическое развитие среднее, но дисгармоничное, отмечается прогрессирующая избыточная масса с младенческого возраста. К 2,5 годам у девочки ИМТ = 25 кг/м² с формированием висцеро-абдоминальной формы ожирения III степени.

Заболевание манифестировало в возрасте 6 лет – появились приступы спастических судорог с кратковременной потерей сознания. Была экстренно госпитализирована в психоневрологическое отделение с диагнозом «Резидуальная энцефалопатия. Симптоматическая фокальная (лобная) эпилепсия (вторично генерализованный судорожный синдром). Когнитивные нарушения. Стертая дизартрия. Врожденный гипотиреоз».

Назначена противосудорожная терапия. После проведенного комплексного обследования выявлено снижение общего кальция 1,54 ммоль/л (норма 2,2-2,7 ммоль/л), ионизированного кальция до 0,58-0,88 ммоль (норма 1,04-1,35 ммоль/л), гиперфосфатемия до 2,4 ммоль (норма 1,45-1,78 ммоль/л), значительное повышение паратиреоидного гормона до 556 пг/мл (норма 16-46 пг/мл). Уровень Mg в пределах референсных значений 0,83 ммоль/л (норма 0,6-1,07 ммоль/л), 25ОН Вит Д 36,14 нг/мл (норма 30-100 нг/мл).

Документирован Псевдогипопаратиреоз 1а типа (остеоидистрофия Олбрайта). Отменена противосудорожная терапия и назначен альфакальцидол 0,3/с и цитрат кальция 1,0/с. Подбор дозы гидроксилированного витамина Д проводился по ионизированному кальцию, на дозе альфакальцидола 1,5 мкг в день уровень Са ион 1,2 м/л (1,09-1,35 м/л).

Учитывая наследственный анамнез (у мамы и бабушки гипотиреоз, у мамы гипокальцемический синдром, не обследована), было проведено молекулярно-генетическое исследование гена GNAS; в результате секвенирования по Сэнгеру кодирующей последовательности и области экзон-интронных соединений гена GNAS в экзоне 10 обнаружен патогенный вариант с.565_568delGACT (p.Asp189Metfs*14) в гетерозиготном состоянии.

Клинически у девочки в возрасте 11 лет 3 месяца (март 2021 года) среднее физическое развитие (вес 56 кг, рост 143 см (40 перцентиль), ИМТ – 26,4 кг/м²) ОТ 90 см, ОБ 91 см, ОТ/ОБ = 0,94; АД 80/40 мм рт. ст.), гиперстеничное телосложение, висцеро-абдоминальное отложение жировой клетчатки (ОТ/ОБ – 0,9). Половое развитие допубертатное Таннер 1. Множественные микроаномалии развития: короткая шея, лунообразное лицо, дисплазия средней части, уплощение переносья, приоткрытый рот,

короткий нос, гипоплазия крыльев носа. Гипертелоризм грудных сосков. Акромикрия. Брахидактилия кистей и стоп, отечность стоп, плоскостопие.

Кожные покровы бледные, пониженной эластичности, тонкие и ломкие ногтевые пластины, нарушение прикуса, склонность к кариесу, истерченность зубной эмали. Рентгенологически определяется околоушной остеопороз. Укорочение 4-х и 5-х пястных костей обеих кистей и стоп и средней фаланги 2-го пальца левой кисти, отсутствие ростковых зон в дистальных фалангах всех пальцев и в средних фалангах 2-х и 5-х пальцев обеих кистей. Внешний вид девочки представлен на фото 1, 2.

В процессе обследования выявлены гипоплазия щитовидной железы, недоразвитие матки и яичников, нарушение липидного обмена с гиперхолестеринемией (7,1 ммоль/л), повышением ХЛНП (5,25 ммоль/л). Однако такие осложнения, как оссификация базальных ганглиев, катаракта и патология почек не выявлены. Учитывая хорошие темпы

роста на фоне лечения, исключена резистентность к соматотропному гормону.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данный клинический пример демонстрирует, что инактивирующая мутация в 10 экзоне гена GNAS в данной семье у девочки проявилась в виде фенотипа Олбрайта с нарушением фосфорно-кальциевого обмена и резистентностью к действию паратормона, гонадотропным гормонам и тиреотропному гормону гипопаратиреоза с развитием у ребенка гипотиреоза и гипогонадизма.

Информация о финансировании и конфликте интересов

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

Фото 1

Девочка 11 лет с диагнозом – псевдогипопаратиреоз 1а типа (остеодистрофия Олбрайта).

Figure 1

An 11-year-old girl with a diagnosis of pseudohypoparathyroidism type 1a (Albright osteodystrophy).



Фото 2

Девочка 11 лет с диагнозом Псевдогипопаратиреоз 1а типа (остеодистрофия Олбрайта)

Figure 2

An 11-year-old girl with a diagnosis of pseudohypoparathyroidism type 1a (Albright osteodystrophy)



ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Abate EG, Clarke BL. Review of hypoparathyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2016; 7: 172. doi: 10.3389/fendo.2016.00172.
2. Clarke BL, Brown EM, Collins MT, Jüppner H, Lakatos P, Levine MA, et al. Epidemiology and diagnosis of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(6): 2284-2299. doi: 10.1210/jc.2015-3908.
3. Cirocchi R, Trastulli S, Randolph J, Guarino S, Di RG. Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multi-nodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; (8): CD010370. doi: 10.1002/14651858.CD010370.pub2.
4. Ritter K, Eifenbein D, Schneider DF, Chen H, Sippel RS. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: incidence and resolution. *J Surg Res*. 2015; 197(2): 348-353. doi: 10.1016/j.jss.2015.04.059.
5. Bollerslev J, Rejnmark L, Marcocci C, Shoback DM, Sitges-Serra A, van Biesen W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical guideline: treatment of chronic hypoparathyroidism in adults. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173(2): G1-20. doi: 10.1530/EJE-15-0628.
6. Elgina SI, Ushakova GA, Nikulina EN. The reproductive system of full-term and premature newborn girls. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016; 1(3): 39-45. Russian (Елгина С.И., Ушакова Г.А., Никулина Е.Н. Репродуктивная система

- доношенных и недоношенных новорожденных девочек //Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 3. С. 39-45.)
7. Marcocci C, Bollerslev J, Khan AA, Shoback DM. Medical management of primary hyperparathyroidism: proceedings of the fourth international Workshop on the Management of Asymptomatic Primary Hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(10): 3607-3618. doi: 10.1210/jc.2014-1417.
 8. Rubin MR, Dempster DW, Zhou H, Shane E, Nickolas T, Sliney J, et al. Dynamic and structural properties of the skeleton in hypoparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 2008; 23(12): 2018-2024. doi: 10.1359/jbmr.080803.
 9. Bilezikian JP, Brandi ML, Cusano NE, Mannstadt M, Rejnmark L, Rizzoli R, et al. Management of hypoparathyroidism: present and future. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2313-2324. doi: 10.1210/jc.2015-3910.
 10. Elgina SI. The reproductive system of girls at the time of birth and prevention of violations of its formation in the postnatal period: author. dis. ... doct. med. sciences. Omsk, 2009. 38 p. Russian (Елгина С.И. Репродуктивная система девочек на момент рождения и профилактика нарушений ее становления в постнатальном периоде: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2009. 38 с.)
 11. Pigarova EA, Rozhinskaya LY, Belaya JE, Dzeranova LK, Karonova TL, Ilyin AV, et al. Russian Association of Endocrinologists recommendations for diagnosis, treatment and prevention of vitamin D deficiency in adults. *Problems of Endocrinology.* 2016; 62(4): 60-84. Russian (Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых //Проблемы эндокринологии. 2016. Т. 62, № 4. С. 60-84.) doi: 10.14341/probl201662460-84.
 12. Garrahy A, Murphy MS, Sheahan P. Impact of postoperative magnesium levels on early hypocalcemia and permanent hypoparathyroidism after thyroidectomy. *Head Neck.* 2016; 38(4): 613-619. doi: 10.1002/hed.23937.
 13. Brandi ML, Bilezikian JP, Shoback D, Bouillon R, Clarke BL, Thakker RV, et al. Management of hypoparathyroidism: summary statement and guidelines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016; 101(6): 2273-2283. doi: 10.1210/jc.2015-3907.
 14. Grebennikova TA, Larina II, Belaya ZHE, Rozhinskaya LY. Clinical case of teriparatide use for the treatment of postoperative hypoparathyroidism with uncontrolled hypocalcemia combined with severe osteoporosis. *Osteoporosis and Osteopathy.* 2016; 19(3): 37-40. Russian (Гребенникова Т.А., Ларина И.И., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Клинический случай применения терипаратида для лечения послеоперационного гипопаратиреоза с неконтролируемой гипокальциемией в сочетании с тяжелым остеопорозом //Остеопороз и остеопатии. 2016. Т. 19, № 3. С. 37-40.) doi: 10.14341/osteo2016337-40.
 15. Lakatos P, Bajnok L, Lagast H, Valkusz Z. An open-label extension study of parathyroid hormone RHPTH(1-84) in adults with hypoparathyroidism. *Endocr Pract.* 2016; 22(5): 523-532. doi: 10.4158/EP15936.OR.

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 ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

АЛЕКСЕЕВА Алла Дмитриевна, врач детский эндокринолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	ALEKSEEVA Alla Dmitrievna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ЖДАНОВА Наталья Александровна, врач детский эндокринолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	ZHDANOVA Natalia Alexandrovna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
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	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
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	MOSES Vadim Gelevich, 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: vadimmoses@mail.ru
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru	RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru
МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru	MOSES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru
ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: vadimmoses@mail.ru	CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beersheba, Israel. E-mail: vadimmoses@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.10.2021 г.

**Болгова И.В., Михайлова У.В., Могильная Н.В., Лихачева Т.Ю., Елгина С.И., Мозес В.Г.,
Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Центр Я.**

*Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия
Медицинский центр Сорока,
Беэр Шева, Израиль*

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Кардиомиопатия, согласно определению Комитета экспертов ВОЗ – неоднородная группа хронических заболеваний сердечной мышцы неустановленной этиологии, не связанных с болезнью сердца, системной или легочной гипертензией, врожденными или приобретенными пороками сердца или обменными нарушениями. ВОЗ в 1995 году была предложена классификация кардиомиопатий и выделена так называемая неклассифицируемая форма (фиброэластоз и др.). Фиброэластоз характеризуется диффузным разрастанием эластической ткани в эндокарде и субэндокардиальных слоях миокарда. Этиология неизвестна, предполагают наследственный генез заболевания. Клиническая манифестация заболевания – первое полугодие жизни. Течение заболевания может быть молниеносным, острым и подострым. Прогноз неблагоприятный.

В представленной статье описан клинический случай семейной кардиомиопатии.

Ключевые слова: семейная кардиомиопатия; фиброэластоз

**Bolgoval.V., MikhailovaU.V., MogilnayaN.V., LikhachevaT.Yu., ElginaS.I., MozesV.G., RudaevaE.V.,
MozesK.B., TsenterY.**

*Kuzbass Clinical Hospital named after S. V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia
Soroka Medical Centre, Be'er Sheva, Israel*

CLINICAL CASE OF FAMILIAL CARDIOMYOPATHY

Cardiomyopathy, according to the definition of the WHO Committee of Experts, is a heterogeneous group of chronic diseases of the heart muscle of unknown etiology, not associated with heart disease, systemic or pulmonary hypertension, congenital or acquired heart defects or metabolic disorders. WHO in 1995 proposed a classification of cardiomyopathies and identified the so-called unclassifiable form (fibroelastosis, etc.). Fibroelastosis is characterized by diffuse proliferation of elastic tissue in the endocardium and subendocardial layers of the myocardium. The etiology is unknown, the hereditary genesis of the disease is assumed. The clinical manifestation of the disease is the first half of life. The course of the disease can be lightning-fast, acute and subacute. The prognosis is unfavorable.

This article describes a clinical case of familial cardiomyopathy.

Key words: amilial cardiomyopathy; fibroelastosis

Дискуссии определения понятия кардиомиопатии существовали всегда, последние годы 20 столетия ознаменовались тем, что благодаря внедрению современных методов инвазивной и неинвазивной диагностики удалось установить происхождение многих кардиомиопатий. ВОЗ предложила в 1995 году выделять шесть типов кардиомиопатий: дилатационную; гипертрофическую, рестриктивную, специфическую, аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка, неклассифицируемые (фиброэластоз). Специфические кардиомиопатии (метаболическая, воспалительная, ишемическая, клапанная и другие) по структурно-функциональному состоянию миокарда ближе к дилатационной, но полностью не соответствуют ей.

Удельный вес дилатационной кардиомиопатии среди других типов кардиомиопатий составляет

60 %. Большинство авторов рассматривают дилатационную кардиомиопатию как полиэтиологическое заболевание. Семейная агрегация при дилатационной кардиомиопатии варьирует от 25 % до 50 % случаев. Заболевают лица всех возрастных групп, в том числе и грудные дети. Болезнь развивается, как правило, исподволь. Течение заболевания, как правило, прогрессирующее, с неблагоприятным прогнозом. Активное лечение при снижении систолической функции сердца может обусловить ремиссию. В качестве осложнений при этом виде кардиомиопатий чаще регистрируют нарушение ритма сердца, тромбоэмболии сосудов большого круга кровообращения. Катамнестическое наблюдение за больными в течение года, по данным ряда авторов, выявляет крайне широкую вариабельность летальных исходов, от 5,7 % до 59 %.

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-79-84

Болгова И.В., Михайлова У.В., Могильная Н.В., Лихачева Т.Ю., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Центр Я. КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ СЕМЕЙНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 79-84.

Фиброэластоз относится к неклассифицируемому типу кардиомиопатий, характеризуется диффузным разрастанием фиброзной и эластической ткани в эндокарде и субэндокардиальных слоях миокарда, приводящем к раннему нарушению релаксационных и контрактильных процессов в миокарде. Предполагают наследственную природу болезни, что обосновывается наличием семейных форм заболевания, возможно наследование по аутосомно-рецессивному типу и сцепленное с X-хромосомой рецессивное наследование. Клиническая манифестация заболевания начинается в первые месяцы жизни. Течение фиброэласто́за может быть молниеносным, острым и подострым. Чаще характерно прогрессирующее течение и отсутствие какой-либо эффективности от проводимой многокомпонентной терапии. Большая часть детей погибает в первые месяцы жизни от рефрактерной сердечной недостаточности при наложении пневмонии, при подостром течении процесса больные могут доживать до 2-3 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Использованы следующие диагностические методы: электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование ЭКГ (ХМЭКГ), компьютерная томография (КТ), ангиография, ультразвуковое исследование (УЗИ), исследование генов гемостаза методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), молекулярно-генетический анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Единокровные брат и сестра.

Девочка от пятой беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания с 19-й недели, преэклампсии, фетоплацентарной недостаточности и внутриутробной гипоксии. Внутриутробно заподозрена кардиомегалия за счет правых и левых отделов сердца, умеренный стеноз аортального клапана. Роды срочные, самостоятельные. Масса тела при рождении — 2670 г, длина тела — 49 см, массоростовой коэффициент 54,5; оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. После рождения клиники недостаточности кровообращения нет, систолический шум во 2-м межреберье слева. По ЭхоКГ — размеры сердца до 50 перцентиля, диагностированы открытое овальное окно 4 мм, открытый артериальный проток, признаки гипоплазии дуги аорты (перешеек 2,6 мм с градиентом 8,7 мм рт. ст.) При динамическом наблюдении амбулаторно в возрасте 3 месяцев и в 1 год — клинических и эхокардиологических признаков патологии сердечно-сосудистой системы нет. Психо-моторное развитие без особенностей. Отмечались недостаточные прибавки в весе (масса тела в 1 год 8,5 кг), на первом году жизни — частые простудные заболевания.

В январе 2019 года (возраст 2 года) диагностирована правосторонняя полисегментарная пневмо-

ния (лихорадка до 38°C, вялость, недомогание, одышка при незначительной физической нагрузке, сухой кашель). Госпитализирована в Кузбасскую клиническую больницу им. С.В. Беляева (ГАУЗ ККБ), где находилась с 09.01.2019 г. по 12.03.2019 г. При поступлении одышка в покое, расширение границ сердца, гепатомегалия +7 см из-под края реберной дуги. Параклинически: повышение аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 190 ед/л, лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 809 ед/л, креатинкиназы (КФК) до 1002 ед/л. ЭКГ: низкий вольтаж зубцов, тахикардия, частые желудочковые экстрасистолы, ишемические изменения (подъем ST). По ЭхоКГ — дилатация всех полостей сердца: левое предсердие 30 мм, правое предсердие 30 × 28 мм, конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка 35 мм, КДР правого желудочка 23 мм, диффузный гипокинез стенок, легочная гипертензия (45 мм рт. ст.), фракция выброса (ФВ ЛЖ) 42 %, гидроторакс, гидроторакс, недостаточность трикуспидального клапана III степени, недостаточность митрального клапана II степени, КТИ 61 %. По ХМЭКГ: средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) 118 ударов в минуту, мах 175 в мин., 2363 желудочковых экстрасистол, 2 пароксизма с ЧСС 164 в мин., 84 наджелудочковые экстрасистолы. В терапии иммуноуенин 1,25 г/курс, преднизолон 1 мг/кг 7 дней, добутамин с последующей отменой, мочегонные, ингибиторы АПФ, дигоксин 0,1 мг в сутки (мг/с), карведилол 1,2 мг/с, дезагреганты.

Исключены аномалия коронарных артерий, некомпактный миокард, коарктация аорты. Диагноз: «Дилатационная кардиомиопатия, постмиокардитическая, недостаточность трикуспидального и митрального клапанов, НРС. Легочная гипертензия. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) 2Б. ФК 3».

На фоне лечения купированы гидроторакс и гидроторакс, девочка стала активнее, но ЭхоКГ без динамики (сохранялась кардиомегалия и диффузная гипокинезия стенок левого желудочка, ФВ 41 %), по ХМЭКГ средняя ЧСС 123 удара в мин., 460 желудочковых экстрасистол.

Через неделю после выписки (20.03.2021), при плановом осмотре, снижение фракции выброса до 30 %, самочувствие не изменилось, пациентка госпитализирована в детское кардиологическое отделение Кемеровского кардиоцентра, где находилась до 05.04.2019 г. По ЭхоКГ дилатация всех полостей: левое предсердие 28 мм, правое предсердие 26 × 26 мм, левый желудочек 44 мм, правый желудочек 19 мм, ФВ 32 %, легочная гипертензия 34 мм рт. ст., недостаточность митрального клапана I степени, трикуспидального — II степени. По ЭКГ ЧСС 100-120 ударов в мин., перегрузка предсердий, нарушение реполяризации. Отмечено повышение натрийуретического пептида до 5000 пг/л. По ХМЭКГ — желудочковая экстрасистолия, пробежки желудочковой тахикардии, предсердной тахикардии. В лечении добавлен пропанорм 100 мг/с, но

препарат был самостоятельно отменен родителями, как и гипотиазид.

Через 10 дней после выписки (14.04.2019) – клиника острого тромбоза правой бедренной артерии, проведена эмболектомия. По ЭхоКГ выраженная дилатация полостей сердца: левое предсердие 31 мм, правое предсердие 35 × 37 мм, КДР 35 мм, правый желудочек 21 мм, легочная гипертензия 55 мм рт. ст., гидроперикард 30 мм, ФВ 19 %, натрий уретический пептид – 5000 нг/л. В терапии добутамин до 10 дней, амиодарон 10 дней, дигоксин 0,1 мг/с, антикоагулянты (гепарин-фраксипарин – ацетилсалициловая кислота), верошпирон 25 мг с уменьшением дозы до 12,5 мг, энап 2,5 мг/с. По данным ХМЭКГ, на терапии амиодароном ЧСС средняя 74 удара в мин., мах ЧСС 113 в мин., min ЧСС 59 в мин., 14 желудочковых экстрасистол. Амиодарон отменен, при контроле ХМЭКГ через 14 дней после отмены амиодарона по ХМЭКГ средняя ЧСС 129 ударов в мин., мах ЧСС 217 в мин., min ЧСС 83 в мин., 23 желудочковых экстрасистолы, отмечен пароксизм желудочковой тахикардии с ЧСС 177 ударов в мин., ФВ при выписке 31 %, размеры полостей сердца без существенной динамики, легочная гипертензия до 56 мм рт. ст., гидроперикард удалось купировать.

Через неделю после выписки (20.05.2019) по ЭХОКГ ФВ 26 %, дилатация полостей: левое предсердие 27 мм, правое предсердие 30 × 32 мм, КДР левого желудочка 34 мм, КДР правого желудочка 23 мм, диффузный гипокинез, недостаточность митрального клапана I-II степени, недостаточность трикуспидального клапана III степени, легочная гипертензия 46 мм рт. ст. В лечении дигоксин 0,01 мг/кг/с, энап 0,25 мг/кг/с, карведилол 0,18 мг/кг/с, верошпирон 12,5 мг/с, тромбосса 50 мг/с.

Девочка в сопровождении борт-реаниматолога госпитализирована 27.05.2019 в Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей (ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России), г. Москва. Проведено комплексное обследование. Аортография: выявлена выраженная кардиомегалия, гипоплазия инфраренального отдела аорты. По ЭХОКГ сохранялась выраженная дилатация всех полостей сердца, резко снижена сократительная способность обоих желудочков, локальная и глобальная, диастолическая дисфункция правого желудочка, ДЛА 29/10 (17) мм рт. ст. В динамике значительно вырос уровень натрийуретического пептида (до 31770 пг/мл). Проведено молекулярно-генетическое обследование: носитель полиморфизма генов гемостаза ITGB3, PLANN1 – гомозигота, MTHFR, гетерозигота. В отделении продолжена терапия хронической сердечной недостаточности (ХСН): эналаприл 0,5 мг/кг/с, карведилол 0,6 мг/кг/с, дигоксин, фуросемид 2 мг/кг/с, спиронолактон 0,5 мг/кг/с, варфарин, преднизолон 1 мг/кг/с.

Выписана с диагнозом: «Кардиомиопатия, смешанный фенотип (рестриктивный и дилатационный). Повышенная трабекулярность обоих желу-

дочков. Фиброэластоз. Недостаточность трикуспидального и митрального клапанов. Легочная гипертензия. Нарушение ритма сердца: желудочковая аритмия IVБ градация по Lown. Блокада внутрижелудочкового проведения. Гипоплазия инфраренального отдела аорты, подздошных артерий. ХСН 2Б, ФК 3 по Ross».

Через двое суток (возраст 2,5 года) после выписки из Федерального центра констатирована клиническая смерть.

Мальчик (брат) родился в перинатальном центре ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева 12.02.2019. Ребенок от шестой беременности, четвертых родов. Беременность протекала на фоне ожирения II степени, контакта по ВИЧ, анемии легкой степени, кандидозного вульвовагинита. Антенатально на 21-й неделе диагностировано уменьшение длины носовых косточек, пиелоктазия левой почки, гиперэхогенное включение на хорде левого желудочка. В 32 недели гестации заподозрен врожденный порок развития желудочно-кишечного тракта (увеличение размеров желудка). Роды самостоятельные в 36 недель. Масса тела – 2740 г, рост – 49 см, массо-ростовой коэффициент – 56 %. Оценка по шкале Апгар 7/8 баллов.

Шум в сердце с рождения, клиника недостаточности кровообращения не было, весовая кривая восходящая. По ЭХОКГ на 3-и сутки жизни документирован множественный мышечный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), гипертрофия миокарда обоих желудочков. По ХМЭКГ 19.02.19 г. регистрировались 3854 желудочковых экстрасистол полиморфных всего, 205 парных полиморфных, 23 эпизода пробежек мономорфной желудочковой тахикардии с ЧСС 225 ударов в мин. Отмечалось повышение натрийуретического пептида до 2180 пг/мл, тропонин I 670 нг/мг (норма 0,034-0,120 нг/мг). Рентгенологически кардиомегалия. Аномалия развития коронарных артерий и аорты исключена по данным МСКТ. В лечении получил курс внутривенно иммуноглобулина, виферон, антибактериальную терапию (ампициллина сульбактам), антиретровирусную терапию по поводу R75, мочегонную терапию (гипотиазид, верошпирон). ХМЭКГ в динамике от 06.03.19 г. – пробежек тахикардии нет, 334 предсердных экстрасистол, сохраняется высокий уровень тропонина I – 1,38 нг/мл.

При обследовании в Кемеровском кардиологическом центре в марте 2019 года (возраст 1,5 месяца) по ЭКГ признаки перегрузки правых отделов сердца. Параклинически сохранялся высокий уровень натрийуретического пептида 2920 пг/мл, КВК-МВ до 42 ед/л, что не соответствовало картине ЭХОКГ: ФВ 60 %, гипертрофия правого и левого желудочка, мышечный ДМЖП. В терапии оставлен прием верошпирона, эналаприла, элькара.

С учетом наследственности, рекомендовано обследование на базе кардиологического отделения ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России с целью уточнения генеза заболевания и коррекции

терапии. В последующем на первом году жизни частые ОРВИ с повышением температуры до фебрильных цифр.

В возрасте 9 месяцев (ноябрь 2019 года) мальчик повторно госпитализирован на контрольное обследование. Получал ли пациент рекомендованную терапию, не известно. При поступлении жалобы на одышку при умеренной физической нагрузке. Клинически отмечалась умеренная приглушенность сердечных тонов, систолический шум по левому краю грудины, нормальные размеры печени и селезенки. По результатам обследования диагностирована анемия легкой степени, уровень органоспецифических ферментов в пределах нормы (АСТ = 48 Е/л; АЛТ = 21 Е/л; КФК = 160 Е/л; ЛДГ = 307 Е/л), повышение уровня тропонина I до 1181,8 нг/мл. ЭКГ признаков перегрузки отделов сердца не выявлено, умеренные дисметаболические изменения миокарда. По ХМЭКГ зарегистрированы 27 одиночных предсердных экстрасистол, 3 желудочковые одиночные мономорфные экстрасистолы. По ЭхоКГ документирован дефект межжелудочковой перегородки, множественный, открытое овальное окно, гипертрофия миокарда правого и левого желудочка, межжелудочковой перегородки, регургитация на трикуспидальном клапане II степени, признаки легочной гипертензии; ФВ 44 %. Проведена коррекция терапии хронической сердечной недостаточности. Выписан с диагнозом: «Кардиомиопатия, смешанный фенотип, без обструкции. НК 1 степени, осложненный, нарушение ритма сердца: суправентрикулярная экстрасистолия».

В возрасте 1 год 7 мес. (октябрь 2020 года) обследован на базе ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, верифицирован диагноз: «Кардиомиопатия, дилатационный фенотип, некомпактный миокард обоих желудочков. Недостаточность атриовентрикулярных клапанов. Умеренная легочная гипертензия. Нарушение ритма сердца и проводимости: желудочковая экстрасистолия. Полная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с неспецифической внутрижелудочковой блокадой. ХСН 2А. Функциональный класс (ФК) 2 по Ross».

По данным ЭхоКГ, дилатация полостей сердца, недостаточность атриовентрикулярных клапанов II степени, признаки некомпактного миокарда левого желудочка, избыточное количество трабекул в правом желудочке, диффузный гипокинез, снижение сократительной способности миокарда левого и правого желудочка [ФВ по Тейхольцу 36 %, ФВ по Симпсону 42 %, конечный диастолический объем (КДО) 44 мл, конечный систолический объем (КСО) 25 мл]. По ЭКГ признаки перегрузки левого предсердия, гипертрофии миокарда желудочков, нарушение проводимости: полная блокада правой ножки пучка Гиса в сочетании с неспецифической внутрижелудочковой блокадой, желудочковая аритмия 3 градации по Lown. Пациент был проконсультирован генетиком, проводился поиск ранее выявленных мутаций (у сестры пациента). Скорректиро-

вана терапия хронической сердечной недостаточности: эналаприл с титрованием дозы до 0,5 мг/кг/сутки, спиронолактон 0,5 мг/кг/сутки, карведилол 1 мг/кг/сутки, аспирин 5 мг/кг/сутки, добавлен дигоксин 10 мкг/кг/сутки.

Повторно госпитализирован через 5 месяцев (февраль 2020 года) в отделение детской кардиологии Кемеровского кардиоцентра с жалобами на усиление одышки, слабость. Параклинически диагностирована анемия легкой степени тяжести, нарушение ритма сердца в виде политопной желудочковой экстрасистолии. ЭхоКГ — снижение сократительной функции миокарда левого желудочка (ФВ — 30 %), регургитация на атриовентрикулярных клапанах II-III степени. Продолжена терапия ХСН. В динамике по ЭхоКГ: ФВ — 39 %, чуть меньше стала степень регургитации на атриовентрикулярных клапанах до I-II степени. Комплайнс окончательного с родителями не было достигнуто, получал ли всю рекомендованную терапию ребенок, остаётся не ясным.

При контрольном обследовании в поликлинике Кардиоцентра 29.04.2021 г.: ФВ по Тейхольцу 30 %, давление в легочной артерии 60 мм рт. ст., недостаточность трикуспидального клапана II-III степени (на фоне крика и беспокойства ребенка). Продолжена назначенная ранее терапия ХСН. В начале мая 2021 года — вялость, недомогание, однократно рвота. По данным ЭХОКГ от 06.05.2021: ФВ по Тейхольцу 62 %, давление в легочной артерии 47 мм рт. ст., недостаточность II-III степени. По ЭКГ — синусовая тахикардия с ЧСС 142 ударов в минуту, S-тип ЭКГ, гипертрофия правого желудочка, перегрузка правого предсердия.

Последняя госпитализация в кардиоцентр 12.05.2021 г.: сохраняется дилатация полостей сердца, гипертрофия правого и левого желудочков, признаки некомпактного миокарда левого желудочка, относительная недостаточность атриовентрикулярных клапанов, легочная гипертензия (давление в легочной артерии 51 мм рт. ст.), выраженное снижение сократительной способности миокарда левого желудочка (ФВ 20-24 %). По ЭКГ покоя неполная блокада правой ножки пучка Гиса, снижен вольтаж ЭКГ. По СМЭКГ — частая желудочковая экстрасистолия IVa градации по Lown (всего 1862 желудочковых экстрасистол, из них 1812 одиночных, 22 по типу бигеминии, 28 парных). При поступлении явления гидроперикарда без признаков сдавления. С учетом веса ребенка, проведена коррекция медикаментозной терапии ХСН, увеличена доза мочегонной терапии. На фоне проводимого лечения явления гидроперикарда купированы.

Смерть ребенка наступила 19.06.2021 г., в возрасте 2 лет 4,5 месяцев, на дому. Патолого-анатомический диагноз: Кардиомиопатия неуточненной этиологии (фиброз миокарда). Сердце подушкообразное. Миокард тотально резко уплотнен, режется с большим усилием, толщина миокарда левого желудочка 1 см, правого 0,5 см. Миокард обоих желудочков волокнистый, серый. Створки клапанов

эластичные, типичной формы. При гистологическом исследовании в миокарде большая часть занята фиброзной тканью, мышечные пучки замурованы в фиброзной ткани, капилляры полнокровны.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный клинический случай семейной кардиомиопатии интересен как с научной, так и с практической точки зрения, демонстрирует сложность

диагностики и терапии этого заболевания, прогрессивное течение, рефрактерную к терапии сердечную недостаточность.

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:

- McKenna WJ, Maron BJ, Thiene G. Classification, epidemiology, and global burden of cardiomyopathies. *Circ Res*. 2017; 121(7): 722-730. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309711.
- Burke MA, Cook SA, Seidman JG, Seidman CE. Clinical and mechanistic insights into the genetics of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(25): 2871-2886. doi: 10.1016/j.jacc.2016.08.079.
- Kostareva A, Kiselev A, Gudkova A, Frishman G, Ruepp A, Frishman D, et al. Genetic spectrum of idiopathic restrictive cardiomyopathy uncovered by next-generation sequencing. *PLoS One*. 2016; 11(9): e0163362. doi: 10.1371/journal.pone.0163362.
- Gallego-Delgado M, Delgado JF, Brossa-Loidi V, Palomo J, Marzoa-Rivas R, Perez-Villa F, et al. Idiopathic restrictive cardiomyopathy is primarily a genetic disease. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 67(25): 3021-3023. doi: 10.1016/j.jacc.2016.04.024.
- Walsh R, Thomson KL, Ware JS, Funke BH, Woodley J, McGuire KJ, et al. Reassessment of Mendelian gene pathogenicity using 7,855 cardiomyopathy cases and 60,706 reference samples. *Genet Med*. 2017; 19(2): 192-203. doi: 10.1038/gim.2016.90.
- Ushakova GA, Elgina SI. Problems of preserving the medical and biological potential of the population's reproduction in the region (socio-hygienic and clinical problems of child reproduction). Kemerovo, 1999. 109 p. Russian (Ушакова Г.А., Елгина С.И. Проблемы сохранения медико-биологического потенциала воспроизводства населения в регионе (социально-гигиенические и клинические проблемы детской репродуктологии). Кемерово, 1999. 109 с.)
- Brodehl A, Dieding M, Biere N, Unger A, Klauke B, Walhorn V, et al. Functional characterization of the novel DES mutation p.L136P associated with dilated cardiomyopathy reveals a dominant filament assembly defect. *J Mol Cell Cardiol*. 2016; 91: 207-214. doi: 10.1016/j.yjmcc.2015.12.015.
- Harada H, Hayashi T, Nishi H, Kusaba K, Koga Y, Koga Y, et al. Phenotypic expression of a novel desmin gene mutation: hypertrophic cardiomyopathy followed by systemic myopathy. *J Hum Genet*. 2018; 63(2): 249-254. doi: 10.1038/s10038-017-0383-x.
- Ojrzynska N, Bilinska ZT, Franaszczyk M, Ploski R, Grzybowski J. Restrictive cardiomyopathy due to novel desmin gene mutation. *Kardiol Pol*. 2017; 75(7): 723. doi: 10.5603/KP.2017.0129.
- Elgina SI. The reproductive system of girls at the time of birth and prevention of violations of its formation in the postnatal period: author. dis. ... doct. med. sciences. Omsk, 2009. 38 p. Russian (Елгина С.И. Репродуктивная система девочек на момент рождения и профилактика нарушений ее становления в постнатальном периоде: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Омск, 2009. 38 с.)
- Schirmer I, Dieding M, Klauke B, Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Walhorn V, et al. A novel desmin (DES) indel mutation causes severe atypical cardiomyopathy in combination with atrioventricular block and skeletal myopathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2018; 6(2): 288-293. doi: 10.1002/mgg3.358.
- Charrier EE, Asnacios A, Milloud R, De Mets R, Balland M, Delort F, et al. Desmin mutation in the C-terminal domain impairs traction force generation in myoblasts. *Biophys J*. 2016; 110(2): 470-480. doi: 10.1016/j.bpj.2015.11.3518.
- Brodehl A, Ferrier RA, Hamilton SJ, Greenway SC, Brundler MA, Yu W, et al. Mutations in FLNC are associated with familial restrictive cardiomyopathy. *Hum Mutat*. 2016; 37(3): 269-279. doi: 10.1002/humu.22942.
- Ploski R, Rydzanicz M, Ksiazczyk TM, Franaszczyk M, Pollak A, Kosinska J, et al. Evidence for troponin C (TNNC1) as a gene for autosomal recessive restrictive cardiomyopathy with fatal outcome in infancy. *Am J Med Genet A*. 2016; 170(12): 3241-3248. doi: 10.1002/ajmg.a.37860.
- Brodehl A, Gaertner-Rommel A, Milting H. Molecular insights into cardiomyopathies associated with desmin (DES) mutations. *BiophysRev*. 2018; 10(4): 983-1006. doi: 10.1007/s12551-018-0429-0.

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 ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's polyclinic, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
МИХАЙЛОВА Ульяна Васильевна, врач кардиолог, неонатолог, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	MIKHAILOVA Ulyana Vasilievna, pediatric cardiologist, neonatologist, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
МОГИЛЬНАЯ Наталья Владимировна, врач педиатр, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	MOGILNAYA Natalia Vladimirovna, pediatrician, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
ЛИХАЧЕВА Татьяна Юрьевна, заведующая отделением функциональной диагностики, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.	LIKHACHEVA Tatyana Yurievna, head of the department of functional diagnostics, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.
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	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
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	MOSES Vadim Gelevich, 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: vadimmoses@mail.ru
РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru	RUDAeva Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru
МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru	MOSES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru
ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: vadimmoses@mail.ru	CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beersheba, Israel. E-mail: vadimmoses@mail.ru

Статья поступила в редакцию 01.12.2021 г.

Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Рыбников С.В., Мозес К.Б., Карелина О.Б., Золото Е.В.

*Кемеровский государственный медицинский университет,
Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,*

*Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского,
г. Кемерово, Россия,*

*Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Донецкая народная республика*

NEAR MISS: КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С COVID-19

COVID 19 приводит к цитокиновому шторму, системному воспалительному ответу и коагулопатии, которая является одним из самых неблагоприятных прогностических факторов. Коагулопатия при COVID-19 сопровождается выраженным повышением уровня D-димера и продуктов распада фибрина/фибриногена, тогда как отклонение других показателей (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, количество тромбоцитов) в начале болезни встречается относительно редко. Всем беременным предлагается проведение скрининг-теста на коагуляцию, включая определение уровня D-димера и фибриногена. При коагулопатии, связанной с COVID-19, необходимо проводить эмпирическую антикоагулянтную терапию, направленную на профилактику венозных тромбозов и тромбоэмболий, а также стандартную поддерживающую терапию сепсис-индуцированной коагулопатии или синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Ключевые слова: COVID-19; беременность; нарушение свертываемости крови; коагулопатия; ДВС-синдром; антикоагулянтная терапия; профилактика

Shibelgut N.M., Batina N.A., Moses V.G., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Rybnikov S.V., Moses K.B., Karelina O.B., Zolono E.V.

Kemerovo State Medical University,
Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia,
Donetsk National Medical University named after M. Gorky,
Donetsk, Donetsk People's Republic

NEAR MISS: CLINICAL CASES OF PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH COVID-19

COVID-19 leads to cytokine storm, systemic inflammatory response and coagulopathy, which is one of the worst prognostic factors. Coagulopathy in COVID-19 is accompanied by a pronounced increase in the level of D-dimer and degradation products of fibrin / fibrinogen, while deviations of other indicators (prothrombin time, activated partial thromboplastin time, platelet count) are relatively rare at the onset of the disease. All pregnant women are offered a screening test for coagulation, including the determination of the level of D-dimer and fibrinogen. For coagulopathy associated with COVID-19, empiric anticoagulant therapy is required to prevent venous thrombosis and thromboembolism, as well as standard maintenance therapy for sepsis-induced coagulopathy or disseminated intravascular coagulation syndrome.

Key words: COVID-19; pregnancy; bleeding disorder; coagulopathy; disseminated intravascular coagulation; anticoagulant therapy; prevention

В 2020 году весь мир столкнулся с пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной штаммом SARS-CoV-2. Первая вспышка инфекции была зафиксирована в Ухане (Китай) в декабре 2019 года, и уже 30 января 2020 года ВОЗ сочла эту вспышку чрезвычайной ситуацией, имеющей международное значение, а 11 марта было объявлено о начале пандемии коронавирусной инфекции [1, 2].

Во всем мире наблюдается возрастание числа беременных женщин с COVID-19, у которых диагностируются нарушения коагуляции и высокая распространенность тромбоэмболических осложне-

ний. Венозные тромбозы и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) являются частыми осложнениями при COVID-19. Кроме тромбоза глубоких вен голени и ТЭЛА, описаны случаи артериальных тромбозов и тромбозов в экстракорпоральных контурах [3-6].

При тяжелом течении COVID-19 имеют место два разных патогенетических механизма нарушения свертывающей системы крови, проявляющихся характерными клиническими симптомами. В легких и, возможно, в других органах происходит локальное поражение эндотелия сосудов, приводящее к ангиопатии, активации и агрегации тромбоцитов с

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-85-90

Шибельгут Н.М., Батина Н.А., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Рыбников С.В., Мозес К.Б., Карелина О.Б., Золото Е.В. Near miss: клинические случаи исхода беременности у женщин с Covid-19 // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 85-90.

формированием тромбов и сопутствующему потреблению тромбоцитов. Системная гиперкоагуляция и гиперфибриногенемия значимо повышают вероятность тромбоза крупных сосудов и тромбоэмболических осложнений [6-8].

Повышение уровня фибриногена и VIII фактора, активация коагуляции, прямое повреждающее воздействие вируса на эндотелий, а также усиление взаимодействия тромбоцита с эндотелием сосуда, играют важную роль в развитии тромботических осложнений. Кроме того, при COVID-19 может иметь место и повышенное свертывание в капиллярах легких. С другой стороны, международная организация по тромбозу и гемостазу в абсолютном числе случаев признала наличие ДВС-синдрома практически у всех тяжелых больных с COVID-19 [9-11].

Цитокиновый и тромботический шторм усугубляют состояние пациентов и определяют степень тяжести. Но есть и особенности. Возможно, при COVID-19 в первую очередь повреждается фибринолиз — часть системы гемостаза, которая обеспечивает процесс разрушения уже сформированных кровяных сгустков, тем самым, выполняя защитную функцию предотвращения закупорки кровеносных сосудов фибриновыми сгустками. Отсюда синдром фибринолиза при меньшей частоте геморрагических осложнений [12-14].

Временный алгоритм по диагностике и лечению коагулопатии при COVID-19 разработан ISTH (Международное общество специалистов по Тромбозу и гемостазу). Для определения прогноза у всех пациентов с инфекцией COVID-19 рекомендуется измерять следующие лабораторные маркеры: D-димер, ПТВ, тромбоциты и фибриноген. Уровень маркеров может помочь при выявлении пациенток, которым показана госпитализация и тщательный мониторинг лабораторных показателей. При ухудшении клинического состояния и/или параметров крови оправданным является перевод в ОИТ и родоразрешение. Также следует рассмотреть вопрос о переливании препаратов крови или проведении «экспериментальной» терапии в зависимости от ситуации [13-15].

В статье приведены клинические акушерские случаи «Near miss» у беременных с COVID-19, родоразрешенных на базе областного клинического перинатального центра «Кузбасской клинической больницы им. С.В. Беляева», осложнившихся развитием коагулопатии сложного генеза и ДВС-синдромом.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В июне 2021 года **пациентка Н.** 22 лет обратилась в ОКПЦ «Кузбасской клинической больницы им. С.В. Беляева» с жалобами на отсутствие шевеления плода в течение двух суток, заложенность носа со слизистым отделяемым, першение в горле, кашель, повышение температуры тела до 38,4°C, кровотоочивость десен в течение двух месяцев.

Из анамнеза: беременность первая, желанная. В течение трех суток явления ОРВИ. По данным УЗИ диагностирована антенатальная гибель плода.

При поступлении в стационар общее состояние средней степени тяжести за счет проявления геморрагического синдрома. Больная в сознании, адекватная, контактная. Температура тела в пределах нормы. Кожные покровы мраморные, влажные, периферических отеков нет. На спонтанном дыхании. ЧД 17 в минуту, SpO₂ 98 %. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Гемодинамические показатели стабильные, АД 109/61 мм рт. ст., ЧСС 72 удара в минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез сохранён.

При наружном акушерском исследовании: матка соответствует 23 неделям гестации. Положение плода продольное, предлежит головка плода. Сердцебиение плода не выслушивается. При влагалищном исследовании диагностирована незрелая шейка матки.

При поступлении выставлен диагноз:
Основной: Беременность 25 недель.
Антенатальная гибель плода.

Осложнение основного: Хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсация. Хроническая гипоксия плода, декомпенсация.

Сопутствующий диагноз: ОРВИ средней степени тяжести.

Назначено полное клинико-лабораторное обследование. Пациентка госпитализирована в боксированную палату.

Лабораторно выявлена тромбоцитопения средней степени тяжести (46×10^9 г/л), коагулопатия. По ультразвуковому исследованию диагностирована антенатальная гибель плода. Назначена антибактериальная, противовирусная терапия, оральная гидратация, консультация гематолога, трансфузия 4 гемоконов криопреципитата (120 мл).

Проведен консилиум. Диагноз:
Основной: Беременность 25 недель.
Антенатальная гибель плода.

Осложнение основного: Хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсация. Хроническая гипоксия плода, декомпенсация. ЗРП.

Сопутствующий диагноз: ОРВИ, реконвалесцент. Гепатопатия. Коагулопатия сложного генеза с умеренными геморрагическими проявлениями. Тромбоцитопения средней степени тяжести. ELLH синдром. ДВС синдром.

Заключение: Пациентка относится к группе высокого риска материнской смертности, массивного коагулопатического кровотечения. Имеются абсолютные противопоказания для использования «активных» методов преиндукции. Учитывая выявленные синдромы, существует высокий риск прогрессирования коагулопатии с развитием массивного кровотечения. Показано оперативное родоразрешение в экстренном порядке путем операции кесарево сечение. Для операционной коррекции коагу-

лопатии показано использование факторов свертывания крови (СЗП, криопреципитат, тромбоконцентрат), интраоперационно применение аппарата реинфузии эритроцитов cell saver, хирургический гемостаз (компрессионные швы, перевязка восходящих ветвей маточных артерий). При неэффективности мероприятий (продолжающееся кровотечение) – гистерэктомия без придатков.

ПЦР идентифицирована новая коронавирусная инфекция Covid-19.

В экстренном порядке под ЭТН выполнена нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. За головку извлечен мертвый недоношенный плод мужского пола, весом 590 грамм, длиной 30 см. Интраоперационно: плацента с множеством мелкоточечных белесых высыпаний, двумя участками старой отслойки размерами 2 × 2 см. Проведена перевязка нисходящих ветвей маточных артерий с двух сторон. Общая кровопотеря составила 600 мл.

Послеоперационный диагноз:

Основной: Преждевременные оперативные роды в 25 недель + 1 день мертвым плодом.

Осложнение основного: Хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсация. Хроническая гипоксия плода, декомпенсация. ЗРП. Антенатальная гибель плода.

Сопутствующий диагноз: Новая коронавирусная инфекция Covid-19, ПЦР идентифицированная. Гепатопатия. Коагулопатия сложного генеза с умеренными геморрагическими проявлениями. Тромбоцитопения средней степени тяжести. ELLH синдром. ДВС-синдром.

Операции: Нижнесрединная лапаротомия. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Перевязка нисходящих ветвей маточных артерий с двух сторон. Дренирование брюшной полости. Аппаратная реинфузия аутокрови.

В первые сутки послеоперационного послеродового периода сохранялась гипофибриногенемия, тромбоцитопения. Проведено переливание 820 мл СЗП, трансфузия 4 гемоконатов криопреципитата (120 мл).

Проведен консилиум, пациентка переведена в АОО с последующим переводом согласно приказу № 585 от 20.02.2021 г. в красную зону ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского.

В августе 2021 года **пациентка В.** 25 лет обратилась в ОКПЦ «Кузбасской клинической больницы им. С.В. Беляева» с жалобами на отсутствие шевеления плода в течение пяти часов, регулярные схваткообразные боли в нижних отделах живота, заложенность носа, кашель, повышение температуры тела до 38°C.

Из анамнеза: беременность вторая, желанная. В течение четырех дней беспокоили заложенность носа, сухой кашель, повышение температуры тела до 39°C.

При поступлении в стационар общее состояние удовлетворительное. Больная в сознании, адекват-

ная, контактная. Температура тела в пределах нормы. Кожные покровы телесного цвета, влажные, периферических отеков нет. ЧД 17 в минуту, SpO₂ 97 %. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Гемодинамические показатели стабильные, АД 120/70 мм рт. ст., ЧСС 78 ударов в минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез сохранён.

При наружном акушерском исследовании: матка овоидной формы, с четкими ровными контурами, вне схватки в нормальном тоне, безболезненная. Родовая деятельность: схватки через 10 минут по 20 секунд, средней силы, умеренно болезненные. Положение плода продольное, предлежит головка плода. Сердцебиение плода не выслушивается.

При влагалищном исследовании диагностирована латентная фаза первого периода родов, ангиодроамнион. Проведена амниотомия, без осложнений.

Выставлен диагноз:

Основной: Преждевременные роды в 34 недели. Первый период, латентная фаза.

Осложнение основного: Хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсация. Хроническая гипоксия плода, декомпенсация. Антенатальная гибель плода.

Сопутствующий диагноз: ОРВИ.

Операции: Амниотомия.

Назначено полное клинико-лабораторное обследование, план ведения родов составлен согласно действующим клиническим протоколам. Пациентка госпитализирована в боксированную палату. По УЗИ диагностирована антенатальная гибель плода.

В активную фазу первого периода преждевременных родов проведено обезболивание. Через четыре часа произошли преждевременные роды недоношенным мертвым плодом мужского пола, массой 2190 грамм, длиной 45 см. Общая кровопотеря составила 200 мл.

Лабораторно диагностирована гипофибриногенемия, гиперферментемия, тромбоцитопения, ПЦР идентифицирована новая коронавирусная инфекция Covid-19. Рентгенологически выявлена полисегментарная пневмония слева.

Пациентка переведена в РАО. Назначена антибактериальная, противовирусная, антикоагулянтная терапия. С целью коррекции факторов свертывания крови трансфузия 4 доз СЗП (1100 мл).

Выставлен диагноз:

Основной: Преждевременные роды в 34 недели. Первый период, латентная фаза.

Осложнение основного: Хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсация. Хроническая гипоксия плода, декомпенсация. Антенатальная гибель плода.

Сопутствующий диагноз: Новая коронавирусная инфекция Covid-19, ПЦР идентифицирована. Внебольничная полисегментарная пневмония слева. Коагулопатия.

Операции: Амниотомия. Кольпоррафия. Трансфузия СЗП. ДПА.

Проведен консилиум, пациентка переведена в АОО с последующим переводом согласно приказу № 585 от 20.02.2021 г. в красную зону ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского.

В июне 2021 года **пациентка С.** 32 лет обратилась в ОКПЦ «Кузбасской клинической больницы им. С.В. Беляева» с жалобами на отсутствие шевеления плода в течение дня, кашель с мокротой, периодические тянущие боли в нижних отделах живота.

Из анамнеза: беременность четвертая, желанная. Двое родов закончились операцией кесарево сечение по акушерским показаниям. Больна в течение недели. Беспокоило повышение температуры тела до 38 С, кашель с мокротой, снижение двигательной активности плода. Принимала антибактериальную терапию по назначению врача терапевта. В день обращения перестала ощущать шевеление плода. Проведено УЗИ, выявлена антенатальная гибель плода.

При поступлении в стационар общее состояние удовлетворительное, в сознании, адекватная, контактная. Температура тела в пределах нормы. Кожные покровы бледные, влажные, периферических отеков нет. На спонтанном дыхании. ЧД 18 в минуту, SpO₂ 97 %. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Гемодинамические показатели стабильные, АД 120/80 мм рт. ст., ЧСС 78 ударов в минуту. Язык чистый, влажный. Живот увеличен за счет беременной матки, при пальпации мягкий, безболезненный. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Диурез сохранён.

При наружном акушерском исследовании: матка овоидной формы, с четкими ровными контурами, в нормальном тоне, безболезненная. Родовой деятельности нет. Положение плода продольное, предлежит головка плода. Сердцебиение плода не выслушивается. При влагалищном исследовании диагностирована не зрелая шейка матки.

Выставлен **диагноз:**

Основной: Беременность 31 неделя + 2 дня. Антенатальная гибель плода.

Осложнение основного: Хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсация. Хроническая гипоксия плода. Гестационный сахарный диабет на диете.

Сопутствующий диагноз: 2 рубца на матке. Миопия слабой степени тяжести. Острый бронхит?

Проведено УЗИ: антенатальная гибель плода, признаки истончения рубца на матке. Лабораторно: умеренная тромбоцитопения (96×10^9 г/л).

В экстренном порядке проведено оперативное родоразрешение. Извлечен недоношенный мертвый новорожденный мужского пола, массой 1830 грамм, длиной 46 см. Общая кровопотеря составила 600 мл.

Послеоперационный диагноз:

Основной: Преждевременные оперативные роды в 31 неделя + 2 дня мертвым плодом.

Осложнение основного: Хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсация. Хроническая гипоксия плода, декомпенсация. Антенатальная гибель плода. Гестационная анемия легкой степени тяжести. Гестационный сахарный диабет на диете.

Сопутствующий диагноз: 2 рубца на матке. Миопия слабой степени тяжести. Острый бронхит?

Операции: Лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением старого кожного рубца. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте.

В послеоперационном периоде проведена трансфузия 2 доз СЗП (680 мл), назначена антибактериальная терапия, коррекция гемостаза.

Через 2 часа послеоперационного послеродового периода диагностировано ранее гипотоническое кровотечение. С целью остановки кровотечения в полость матки введен внутриматочный баллон с влагалищным модулем, проведена утеротоническая терапия. Матка сократилась, продолжающегося кровотечения нет. Общая кровопотеря составила 1100 мл.

В первые сутки послеоперационного послеродового периода лабораторно выявлена гипофибриногенемия, тромбоцитопения, анемия средней степени тяжести, ПЦР мазка на SARS-Cov положительный. Проведена гемотрансфузия 3 доз СЗП (810 мл).

На вторые сутки послеоперационного послеродового периода состояние средней степени тяжести за счет анемического и гипокоагуляционного синдрома. По УЗИ диагностирована субапоневротическая гематома в области послеоперационного шва на передней брюшной стенке. Учитывая наличие ДВС синдрома, тяжелую анемию, решено продолжить лечение и наблюдение в РАО, проведена трансфузия 5 криопреципитатов (150 мл), ЭМОЛТ (820 мл).

Проведен консилиум. **Диагноз:**

Основной: Послеродовый послеоперационный период 3 сутки. Новая коронавирусная инфекция Covid-19, подтвержденная ПЦП, легкой степени тяжести.

Осложнение основного: Хроническая плацентарная недостаточность, декомпенсация. Хроническая гипоксия плода, декомпенсация. Антенатальная гибель плода. Гестационная анемия легкой степени тяжести. Гестационный сахарный диабет на диете. Раннее послеродовое гипотоническое кровотечение. Анемия тяжелой степени тяжести. ДВС синдром.

Сопутствующий диагноз: 2 рубца на матке. Миопия слабой степени тяжести.

Операции: Лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением старого кожного рубца. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Управляемая баллонная тампонада с влагалищным модулем.

Пациентка переведена в АОО с последующим переводом согласно приказу № 585 от 20.02.2021 г. в красную зону ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского.

Все пациентки были выписаны из красной зоны ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского в удовлетворительном состоянии после этапа лечения и реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инфекция SARS-CoV-2/COVID-19 часто вызывает гиперкоагуляцию и сопровождается повышением уровня факторов свертывания крови и нарушением нормального гомеостаза клеток эндотелия сосудов, что приводит к микроангиопатии, локальному образованию тромбов и системному нарушению коагуляции, приводящему у тяжелых пациентов к тромбозу крупных сосудов и тромбоэмболическим осложнениям, включая ТЭЛА. COVID-19-ассоциированная коагулопатия проявляется в виде повышения уровня фибриногена и D-димера и небольших изменений ПТВ, АЧТВ и уровня тром-

боцитов на ранней стадии инфекции. Повышение уровня фибриногена коррелирует с увеличением содержания ИЛ-6. Высокий уровень D-димера ассоциирован с повышенной смертностью пациентов, а также предшествует развитию полиорганной недостаточности и ДВС-синдрома.

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. Temporary guidelines: prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). The Ministry of Health of Russia. Version 13.1 (09.11.2021). 235 p. Russian (Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Минздрав России. Версия 13.1 (09.11.2021). 235 с.)
2. Organization of medical care for pregnant women, women in labor, maternity hospitals and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Methodological recommendations. Version 4 (06/16/2021). Russian (Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации. Версия 4 (16.06.2021).)
3. Wang SS, Zhou X, Lin XG, et al. Experience of Clinical Management for Pregnant Women and Newborns with Novel Coronavirus Pneumonia in Tongji Hospital, China. *Curr Med Sci*. 2020; 40(2): 285-289. DOI: 10.1007/s11596-020-2174-4.
4. Breslin N, Baptiste C, Gyamfi-Bannerman C, et al. COVID-19 infection among asymptomatic and symptomatic pregnant women: Two weeks of confirmed presentations to an affiliated pair of New York City hospitals. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100118.
5. Liu D, Li L, Wu X, et al. Pregnancy and Perinatal Outcomes of Women With Coronavirus Disease (COVID-19) Pneumonia: A Preliminary Analysis. *AJR Am J Roentgenol*. 2020; 18: 1-6. DOI: 10.2214/AJR.20.23072.
6. Westgren M, Pettersson K, Hagberg H, Acharya G. Severe maternal morbidity and mortality associated with COVID-19: The risk should not be down-played. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; May 9. DOI: 10.1111/aogs.13900.
7. Collin J, Byström E, Carnahan A, Ahrne M. Pregnant and postpartum women with SARS-CoV-2 infection in intensive care in Sweden. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020; May 9. DOI: 10.1111/aogs.13901.
8. Hantoushzadeh S, Shamshirsaz AA, Aleyasin A, et al. Maternal Death Due to COVID-19 Disease. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; Apr 28; pii: S0002-9378(20)30516-0. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.030.
9. Poon LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020. DOI: 10.1002/uog.22013.
10. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020; May 8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003950.
11. Di Renzo GC, Makatsariya AD, Tsbizova VI, et al. Obstetric and perinatal care units functioning during the COVID-19 pandemic. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2020; 75(1): 83-92. Russian (Ди Ренцо Д.К., Макацария А.Д., Цибизова В.И. и др. О принципах работы перинатального стационара в условиях пандемии коронавируса //Вестник РАМН. 2020; 75(1): 83-92. DOI: 10.15690/vramn1324.)
12. Yang Z, Wang M, Zhu Z, Liu Y. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and pregnancy: a ic review. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; Apr 30: 1-4. DOI: 10.1080/14767058.2020.1759541.
13. Pierce-Williams RAM, Burd J, Felder L, et al. Clinical course of severe and critical COVID-19 in hospitalized pregnancies: a US cohort study. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020; May 8: 100134. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100134.
14. Li J, Wang Y, Zeng Y, et al. Critically ill pregnant patient with COVID-19 and neonatal death within two hours of birth. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020; May 5. DOI: 10.1002/ijgo.13189.
15. Vallejo V, Ilagan JG. A Postpartum Death Due to Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the United States. *Obstet Gynecol*. 2020; May 8. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003950.

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 ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

<p>ШИБЕЛЬГУТ Нонна Марковна, канд. мед. наук, зам. главного врача по акушерской помощи, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru</p>	<p>SHIBELGUT Nonna Markovna, candidate of medical sciences, deputy chief physician for obstetric care, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: nonna.shibelgut@mail.ru</p>
<p>БАТИНА Наталья Анатольевна, зав. родовым отделением, ГАУЗ КО КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: batina@mail.ru</p>	<p>BATINA Natalya Anatolyevna, head of the maternity department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: batina@mail.ru</p>
<p>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</p>	<p>MOSES Vadim Gelevich, 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: vadimmoses@mail.ru</p>
<p>РУДАЕВА Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: rudaeva@mail.ru</p>	<p>RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru</p>
<p>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</p>	<p>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</p>
<p>РЫБНИКОВ Сергей Валерьевич, доктор мед. наук, зам. главного врача по гинекологии, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: rsvdok@mail.ru</p>	<p>RYBNIKOV Sergey Valerevich, doctor of medical sciences, deputy chief physician for gynecology, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: rsvdok@mail.ru</p>
<p>МОЗЕС Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru</p>	<p>MOSES Kira Borisovna, assistant of the department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.ru</p>
<p>КАРЕЛИНА Ольга Борисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ivolga.karelina@mail.ru</p>	<p>KARELINA Olga Borisovna, candidate of medical sciences, docent of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: ivolga.karelina@mail.ru</p>
<p>ЗОЛОТО Елена Владимировна, доктор мед. наук, директор НИИ РЗДПМ, доцент кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии, детской и подростковой гинекологии, ГОО ВПО ДонНМУ им. М. Горького, г. Донецк, Донецкая Народная Республика.</p>	<p>ZOLOTO Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, director of the Research Institute of Reproductive Health of Children, Adolescents and Youth; docent of the department of obstetrics, gynecology, perinatology, pediatric and adolescent gynecology, Donetsk National Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Donetsk People's Republic.</p>

Статья поступила в редакцию 5.02.2022 г.

Васютинская Ю.В., Вебер Д.В., Жданов В.В., Пачгин В.И., Зарубина О.Б., Подушко А.А., Христова А.В., Карелина О.Б., Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Павленко В.В.

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

БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С COVID-19. КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ ИСХОДА РОДОВ

Имеющиеся к настоящему времени данные свидетельствуют о том, что новая коронавирусная инфекция способна оказать неблагоприятное влияние на течение беременности и может повлиять на перинатальные исходы.

Ключевые слова: COVID-19; беременность; пневмония; профилактика

Vasyutinskaya Yu.V., Weber D.V., Zhdanov V.V., Pachgin V.I., Zarubina O.B., Podushko A.A., Khristova A.V., Karelina O.B., Rudaeva E.V., Mozes V.G., Elgina S.I., Pavlenko V.V.

Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

PREGNANCIES IN WOMEN WITH COVID-19. CLINICAL CASES OF THE OUTCOME OF CHILDBIRTH

The data available to date indicate that a new coronavirus infection can have an adverse effect on the course of pregnancy and may affect perinatal outcomes.

Key words: COVID-19; pregnancy; pneumonia; prevention

Изучение особенностей течения беременности и родов у пациенток с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (SARS-CoV-2) является актуальным и вызывает повышенный научный и практический интерес у всего медицинского сообщества [1, 2].

SARS-CoV-2 представляет собой оболочечный одноцепочный РНК-вирус, относящийся к подроду Sarbecovirus рода Betacoronavirus, очень схожий по своему генетическому строению с SARS-CoV [2]. Основные клинические проявления заболевания характеризуются респираторными нарушениями и лихорадкой, часто с астенией, аналогичны таковым, которые возникают при инфекциях SARS-CoV (Severe acute respiratory syndrome – тяжелый острый респираторный синдром) и MERS-CoV (Middle East respiratory syndrome – ближневосточный респираторный синдром). На данный момент мы имеем достаточный клинический опыт, описывающий изменения в организме беременной женщины, инфицированной другими коронавирусами, такими как SARS-CoV и MERS-CoV [3, 4].

Во время беременности достаточным изменениям подвергаются все органы и системы будущей матери. В том числе они касаются иммунной, дыхательной, сердечно-сосудистой систем и свертывающей системы крови [5, 6]. Всё это позволило считать, что беременная женщина потенциально уязвима к тяжелой инфекции SARS-CoV-2 [7-9]. Можно предположить, что у инфицированных беременных вероятность развития тяжелого течения заболевания

выше, им потребуется больше госпитализаций и интенсивной терапии, по сравнению с небеременными или беременными женщинами без инфекции [10, 11].

Еще одной актуальной проблемой является бессимптомное и легкое течение коронавирусной инфекции COVID-19 у почти половины беременных женщин [12, 13]. Это иногда приводит к игнорированию риска развития серьезных проблем, связанных с беременностью у данной категории пациенток, несвоевременному обращению за медицинской помощью и позднему назначению адекватной терапии [14, 15].

В настоящее время известно, что для возбудителя новой коронавирусной инфекции характерно развитие респираторных нарушений и достаточно быстрое распространение воздушно-капельным и фекально-оральным путями, поэтому своевременные диагностика и начало лечения играют важную роль в течении заболевания и развитии осложнений [13, 15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время, согласно Приказа № 585 Министерства здравоохранения Кузбасса от 20 февраля 2021 года, в родильном доме ГАУЗ «Кузбасская клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского» (ГАУЗ ККБСМП) оказывается медицинская помощь беременным, роженицам и родильницам с новой коро-

Информация для цитирования:

10.24412/2686-7338-2022-1-91-96

Васютинская Ю.В., Вебер Д.В., Жданов В.В., Пачгин В.И., Зарубина О.Б., Подушко А.А., Христова А.В., Карелина О.Б., Рудаева Е.В., Мозес В.Г., Елгина С.И., Беременности у женщин с Covid-19. Клинические случаи исхода родов // Мать и Дитя в Кузбассе. 2022. №1(88). С. 91-96.

навирусной инфекцией в соответствии с Методическими рекомендациями Минздрава РФ «Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19».

С февраля по ноябрь 2021 года в родильный дом были госпитализированы 270 женщин с коронавирусной инфекцией разной степени тяжести. У 188 (69,6 %) из них была диагностирована коронавирусная инфекция легкой степени тяжести, у 78 (28,9 %) – средней степени и у 4 (1,5 %) – тяжелой коронавирусная инфекция.

Наиболее частыми клиническими симптомами были лихорадка, кашель, одышка. В отдельных случаях отмечалось бессимптомное течение заболевания. Двухсторонняя полисегментарная пневмония с дыхательной недостаточностью была диагностирована у 28 (10,5 %) пациенток.

На фоне наблюдения и проведенного комплексного лечения положительная динамика в состоянии отмечалась у 261 (96,6 %) пациентки. 161 женщина (59,6 %) была выписана в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью.

Родоразрешены были 102 (37,8 %) беременные, при этом 95 (93,1 %) в доношенном сроке беременности. Через естественные родовые пути роды произошли в 58 (56,9 %) случаях, 37 (36,2 %) женщин были родоразрешены путем операции кесарево сечение. Преждевременные роды имели место в 7 (6,9 %) случаях, из них 5 (4,9 %) были родоразрешены оперативным путем и 2 (2,0 %) – через естественные родовые пути.

Ни у одного из новорожденных не было клинических признаков вертикальной передачи инфекции. Антенатальная гибель плода произошла у 2 (2,0 %) пациенток. В первом случае внутриутробная смерть наступила на фоне субкомпенсации хронической гипоксии плода в 34 недели гестации, родоразрешение через естественные родовые пути. Во втором случае причиной антенатальной гибели плода явилась преждевременная отслойка низко расположенной плаценты на 26-й неделе беременности. Данной пациентке в экстренном порядке была проведена операция кесарево сечение. В обоих случаях имело место среднетяжелое течение коронавирусной инфекции, однако после родоразрешения, на фоне комплексной терапии, у пациенток отмечалось улучшение состояния и впоследствии они были выписаны из отделения в удовлетворительном состоянии.

Ниже приведено описание наиболее заслуживающих внимания клинических случаев тяжелого течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных, родоразрешенных на базе родильного дома ГАУЗ ККБСМП.

Повторнобеременная, первородящая **пациентка А.**, 28 лет, поступила в родильный дом в сроке беременности 37 + 2 недель с подозрением на внебольничную двухстороннюю полисегментарную пневмонию, вероятно Covid-19 (ПЦР отрицатель-

ный), средней степени тяжести. Из анамнеза: больна в течение десяти дней, беспокоили першение в горле, недомогание, слабость, кашель. Лечилась самостоятельно. Через три дня от дебюта заболевания отмечала повышение температуры тела до 38,0°C, усиление кашля. Учитывая ухудшение состояния, на пятые сутки заболевания бригадой скорой медицинской помощи (СМП) была доставлена в «красную зону» акушерского стационара. Проведено исследование ПЦР на Covid-19, результат отрицательный. На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) патологические изменения не выявлены. Женщина отказалась от дальнейшего пребывания в стационаре и самостоятельно покинула отделение. Обратилась за амбулаторной медицинской помощью к участковому терапевту. Через два дня появилась одышка, усилился кашель со скудной желтой мокротой, температура тела повысилась до 38,9°C. На десятые сутки заболевания выполнено повторное рентгенологическое исследование ОГК, на котором выявлена двухсторонняя полисегментарная пневмония. Пациентка бригадой СМП доставлена в «красную зону» акушерского стационара.

На момент поступления общее состояние средней степени тяжести за счет интоксикационного синдрома, дыхательной недостаточности. Температура тела 36,6°C. Дыхание через нос не затруднено. ЧДД 20 в минуту. SpO₂ 95 %. Оценка по шкале NEWS 1 балл. Акушерский статус без особенностей. Назначено дополнительное обследование и комплексное лечение, включающее дезинтоксикационную, антибактериальную, бронхолитическую и муколитическую терапию, жаропонижающие, антикоагулянтные, глюкокортикостероидные препараты и препараты интерферона. Лабораторно выявлена анемия легкой степени тяжести.

Через сутки от момента госпитализации ухудшение состояния в виде усиления одышки, подключена кислородная поддержка со скоростью 4 л/мин через носовые канюли. На фоне проводимой терапии жалобы на умеренно продуктивный кашель со слизисто-гноющей мокротой, одышку, усиливающуюся при кашле и физической нагрузке. Объективно: ЧД в покое 20-22 в минуту, повышение температуры тела до фебрильных цифр, дыхание спонтанное, кислородная поддержка увлажненным O₂ через носовые канюли, поток 4 литра в минуту, SpO₂ 96-97 %. Во время кашля снижение сатурации до 94-95 %. Умеренно выраженный тахикардальный синдром. Оценка по шкале NEWS 7 баллов. Для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка переведена в отделение интенсивной терапии. На фоне лечения общее состояние стабильно тяжелое. Лабораторно: анемия легкой степени тяжести, незначительный лейкоцитоз, гипопропротеинемия, протеинурия, синдром цитолиза.

На вторые сутки госпитализации, в связи с ухудшением внутриутробного состояния плода, принято решение о проведении экстренного оперативного родоразрешения путем операции кесарево сечение.

Родился доношенный плод мужского пола массой 3420 г, длиной 55 см, с оценкой по шкале Апгар 8/9 баллов. Технически операция без особенностей. Кровопотеря составила 400 мл.

Диагноз после операции:

Основной: Срочные оперативные роды. Двухсторонняя полисегментарная пневмония, Дыхательная недостаточность 1-2.

Осложнения: Хроническая плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода, субкомпенсация сердечной деятельности плода. Маловодие.

Операции: Экстренная лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение по Гусакову.

После операции ухудшение состояния в виде нарастания дыхательной недостаточности, ухудшения рентгенологической картины. ПЦР идентифицирована новая коронавирусная инфекция Covid-19. Для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка переведена в отделение реанимации Ковидного госпиталя.

Повторнобеременная, повторнородящая **пациентка К.**, 26 лет, обратилась в родильный дом с жалобами на боли в горле, малопродуктивный кашель, одышку смешанного характера, повышение температуры тела до 38,3°C. Из анамнеза: больной себя считает в течение пяти дней, когда появились боль в горле, повышение температуры тела. На пятые сутки заболевания присоединился малопродуктивный кашель, одышка. Бригадой СМП была доставлена в акушерский стационар.

Объективно при поступлении общее состояние тяжелое. Кожные покровы чистые, обычной окраски и влажности. Температура тела 38,0°C. SpO₂ 84 %. АД 128/78 мм рт. ст. В легких выслушиваются сухие хрипы, ЧД 24 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные, пульс 121 ударов в минуту. Язык сухой, обложен белым налетом. Мочиспускание свободное, безболезненное. Жидкий стул в течение трех дней. Акушерский статус без особенностей. Влагалищное исследование не проведено в связи с тяжестью состояния.

Диагноз при поступлении:

Основной: Острая внебольничная пневмония? Дыхательная недостаточность 2 степени. Беременность 36 недель.

Осложнение: Хроническая гипоксия плода. Хроническая плацентарная недостаточность. Рубец на матке.

Сопутствующий: ОРВИ, тяжелое течение.

Учитывая тяжесть состояния, пациентка на «каталке» переведена в реанимационное отделение «красной зоны». Назначены полное клинико-лабораторное обследование, кислородная поддержка. Положение на боку, подача O₂ со скоростью 12 л в минуту, на фоне инсуффляции кислорода SpO₂ 92-94 %. При смене положения тела снижение SpO₂ до 86 %. Назначена антибактериальная, муколитическая, бронхолитическая, отхаркивающая терапия, низкомолекулярные гепарины. При проведении рентгенологического исследования ОГК в нижних отделах правого легкого обнаружены

инфильтративные изменения. Лабораторно выявлены лейкоцитоз, гиперкоагуляция, повышение ЛДГ.

Проведен консилиум. Заключение: Дальнейшее пролонгирование беременности нецелесообразно и сопряжено с высоким риском развития осложнений, нарастания дыхательной недостаточности, материнских и перинатальных потерь. Показано экстренное оперативное родоразрешение. Родился плод женского пола массой 3030 г, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 4/7 баллов. Технически операция без особенностей, кровопотеря составила 400 мл. Анестезиологическое пособие: ЭТН.

Диагноз после операции:

Основной: Преждевременные оперативные роды в 36 недель беременности. Острая двухсторонняя полисегментарная пневмония. Дыхательная недостаточность тепени.

Осложнения: Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсация. Хроническая гипоксия плода. Рубец на матке.

Сопутствующий: ОРВИ, тяжелое течение.

Операции: Экстренная надлобковая лапаротомия с иссечением старого кожного рубца. Кесарево сечение по Гусакову.

Пациентка в стабильном состоянии, на ИВЛ через интубационную трубку мешком Амбу, доставлена в ОРИТН. Продолжена антибактериальная, бронхолитическая, муколитическая, антикоагулянтная, антианемическая, утеротоническая, инфузионная корригирующая терапия, послеоперационное обезболивание. Лабораторно в послеоперационном периоде: лейкоцитоз, повышение лактата, Д-димера, гипоксемия, анемия средней степени тяжести. При проведении ретгенографии ОГК: инфильтративные изменения в средних и базальных отделах с обеих сторон, более выраженные справа. Объем поражения легких составил 40 %. ПЦР идентифицирована новая коронавирусная инфекция Covid-19. Пациентка переведена в положение «пронпозиция». Продолжена ИВЛ с прежними параметрами. После перевода в «пронпозицию» SpO₂ 99-100 %. К лечению добавлена гормональная терапия инфузионно и ингаляционно, антианемическая терапия.

Через сутки после операции состояние пациентки стабильно тяжелое. Аускультативно в легких дыхание проводится по всем легочным полям, жесткое, крепитирующие хрипы, SpO₂ 96-97 % (при FiO₂ 60 %). Из трахеи аспирируется умеренное количество слизисто-гноной мокроты. Лабораторно: анемия тяжелой степени тяжести, протеинурия, гиперлактатемия, гипербилирубинемия, гипопротениемия, незначительный цитоллиз.

Проведен консилиум. Диагноз:

Основной: Коронавирусная инфекция Covid-19 (подтвержденная), тяжелая форма U07.1.

Осложнения: Двухсторонняя пневмония. Острый респираторный дистресс-синдром. Острая дыхательная недостаточность. Полиорганная недостаточность.

Сопутствующий диагноз: Послеродовый послеоперационный период. Преждевременные оператив-

ные роды в 36 недель беременности. Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсация. Рубец на матке. Хроническая гипоксия плода.

Операции: Экстренная надлобковая лапаротомия с иссечением кожного рубца. Кесарево сечение по Гусакову. ЭТН. ИВЛ.

Дальнейшее ведение пациентки согласно клиническим рекомендациям (протокол лечения) «Септические осложнения в акушерстве». Проведена гемотрансфузия, трансфузия антиковидной плазмы, замена антибактериальной терапии, назначена противовирусная терапия, продолжены антикоагулянтная, гормональная терапия. На третьи сутки послеоперационного периода повышение температуры тела до 39,2°C. Лабораторно нарастание почечной недостаточности. Рентгенографическое исследование без положительной динамики. Для дальнейшего наблюдения и лечения пациентка переведена в отделение реанимации ковидного госпиталя.

Повторнобеременная, повторнородящая **пациентка К.**, 27 лет, поступила в акушерский стационар с жалобами на повышение температуры тела до 38,4°C, общую слабость, потерю аппетита. Больной себя считала в течение семи дней, когда появился сухой кашель, отметила повышение температуры тела до субфебрильных цифр. Обратилась за медицинской помощью к терапевту, были назначены противовирусная терапия, отхаркивающие средства. Рекомендовано проведение ПЦР диагностики на коронавирусную инфекцию Covid-19. Через два дня от начала заболевания, терапевтом назначена антибактериальная терапия и глюкокортикостероиды ингаляционно. На фоне проводимой терапии отметила ухудшение общего состояния, усиление кашля, появление одышки. Проведено рентгенографическое исследование ОГК: признаки двухсторонней полисегментарной пневмонии.

На момент поступления общее состояние средней степени тяжести. Кожные покровы физиологической окраски, чистые, обычной влажности. Периферических отеков нет. Дыхание спонтанное, ЧД 16 в минуту, SpO₂ 99 %, АД 110/70 мм рт. ст., ЧСС 120 ударов в минуту. Оценка по шкале NEWS 2 балла. Язык чистый, сухой. Живот при пальпации мягкий во всех отделах, безболезненный, увеличен за счет беременной матки.

При исследовании акушерского статуса диагностировано тазовое предлежание плода, при влагалищном исследовании – незрелая шейка матки.

Диагноз при поступлении:

Основной: Вероятный случай Covid-19. Внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония. Беременность 27 недель.

Осложнения: Угрожающие преждевременные роды.

Сопутствующий: ОРВИ средней степени тяжести.

Назначено полное клинико-лабораторное обследование, план ведения родов составлен согласно действующим клиническим протоколам. Назначена антибактериальная, противовирусная, противовос-

палительная, антикоагулянтная, муколитическая терапия, небулайзеротерапия.

В первые сутки госпитализации ухудшение общего состояния: повышение температуры тела до 38,4°C, нарастание дыхательной недостаточности (ЧД до 24 в минуту), выраженная слабость, нарастающие одышки, малопродуктивный кашель с небольшим количеством слизисто-гноевой мокроты, боли в нижних отделах грудной клетки. Лабораторно выявлен метаболический ацидоз, анемия легкой степени тяжести, гипокалиемия, склонность к гиперкоагуляции, повышение ЛДГ, протеинурия. ПЦР на Covid-19 положительный.

Пациентка для дальнейшего лечения переведена в отделение реанимации «красной зоны». Положение «пронопозиция», максимально возможная в данном сроке беременности. Начата инсуффляция увлажненного O₂, через 2 минуты SpO₂ 97-99 %. Аускультативно дыхание проводится с двух сторон, хрипов нет. В течение последующих двух суток состояние стабильно тяжелое, без отрицательной динамики, нормализация температуры тела.

На четвертые сутки пребывания в стационаре ухудшение состояния, жалобы на «нехватку воздуха» в покое, кашель с большим количеством жидкой мокроты. Объективно: общее состояние тяжелое, пульс 120 ударов в минуту, АД 100/50 мм рт. ст. Дыхание спонтанное, через естественные дыхательные пути, ЧД 28-30 в минуту, инсуффляция увлажненного O₂ со скоростью 15 л в минуту, SpO₂ 94 %. Аускультативно дыхание проводится с двух сторон, ослаблено, больше слева. Оценка по шкале NEWS 8 баллов. При оценке состояния плода по данным доплерометрического исследования маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока диагностировано нарушение гемодинамики 2 степени.

Проведен **консилиум**. Учитывая нарастание дыхательной недостаточности, ухудшение состояния плода, по жизненным показаниям, принято решение об экстренном оперативном родоразрешении путем операции кесарево сечение.

Родился живой недоношенный плод женского пола массой 1060 г, длиной 37 см, с оценкой по шкале Апгар 6/7 баллов. Технически операция без особенностей, кровопотеря составила 600 мл.

Послеоперационный диагноз:

Основной: Коронавирусная инфекция Covid-19 (подтвержденная), тяжелой степени тяжести. U07.2. Внебольничная двухсторонняя полисегментарная пневмония. ДН III степени. Преждевременные оперативные роды.

Осложнения: Хроническая плацентарная недостаточность, субкомпенсация.

Операции: Экстренная лапаротомия по Пфанненштилю. Кесарево сечение по Гусакову. Преждевременные оперативные роды. СМА.

В послеоперационном периоде оценка состояния по шкале NEWS 5 баллов. Лабораторно выявлена анемия средней степени тяжести, лейкоцитоз, гипопротейнемия, незначительная протеинурия. Продолжена инфузионная, обезболивающая, анти-

бактериальная, противовирусная, дезагрегантная, гормональная, бронхолитическая терапия, коррекция анемии. Неинвазивная вентиляция легких на спонтанном дыхании. Через 4 часа после операции пациентка в кровати переведена в положение «про-нопозиция». Дальнейшее течение послеоперационного периода стабильно тяжелое, без отрицательной динамики. В позднем послеродовом периоде (двенадцатые сутки после операции), для дальнейшего наблюдения и лечения основного заболевания, пациентка переведена в пульмонологическое отделение.

Все пациентки были выписаны из ковидного госпиталя и отделения пульмонологии в удовлетворительном состоянии после этапа лечения и реабилитации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сложившаяся в мире эпидемиологическая ситуация ставит перед современным здравоохранением непростые задачи, решением которых приходится за-

ниматься медицинскому персоналу всех уровней и специальностей. Врачи акушеры-гинекологи всего мира практически ежедневно сталкиваются с особенностями течения беременности и родов у женщин, зараженных различными штаммами нового коронавируса. Не вызывает сомнений, что течение новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных увеличивает риск развития осложнений беременности и родов. Это требует повышенного внимания медицинского персонала к данной категории пациентов, соблюдения актуальных методических рекомендаций, своевременного анализа имеющихся данных и разработки правильной тактики ведения беременности и родов у каждой конкретной женщины.

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:

- Interim Guidelines: Prevention, Diagnosis, and Treatment of Novel Coronavirus Infection (COVID-19). Ministry of Health of Russia. Version 13.1 (09.11.2021). 235 p. Russian (*Временные методические рекомендации: профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции* (COVID-19). Минздрав России. Версия 13.1 (09.11.2021). 235 с.)
- Guidelines. Organization of medical care for pregnant women, women in childbirth, puerperas and newborns with a new coronavirus infection COVID-19. Version 4 (16.06.2021). Russian (*Методические рекомендации. Организация оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 4* (16.06.2021).)
- Dashraath P, Wong JLI, Lim MXK, Lim LM, Li S, Biswas A, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2020; 222(6): 521-531. doi: 10.1016/j.ajog.2020.03.021.
- Wang PH, Lee WL, Yang ST, Tsui KH, Chang CC, Lee FK. The impact of COVID-19 in pregnancy: Part I. Clinical presentations and untoward outcomes of pregnant women with COVID-19. *J Chin Med Assoc*. 2021; 84(9): 813-820. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000595.
- Wastnedge EAN, Reynolds RM, van Boeckel SR, Stock SJ, Denison FC, Maybin JA, Critchley HOD. Pregnancy and COVID-19. *Physiol Rev*. 2021; 101(1): 303-318. doi: 10.1152/physrev.00024.2020.
- Wang CL, Liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *Int J Med Sci*. 2021; 18(3): 763-767. doi: 10.7150/ijms.49923. eCollection 2021.
- Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, et al. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(1): 36-46. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.007.
- Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020; 2(2): 100107. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107.
- Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 56(1): 15-27. doi: 10.1002/uog.22088.
- Bellos I, Pandita A, Panza R. Maternal and perinatal outcomes in pregnant women infected by SARS-CoV-2: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021; 256: 194-204. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.038.
- Moore KM, Suthar MS. Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2021; 538: 180-186. doi: 10.1016/j.bbrc.2020.12.064.
- Mullins E, Evans D, Viner RM, O'Brien P, Morris E. Coronavirus in pregnancy and delivery: rapid review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020; 55(5): 586-592. doi: 10.1002/uog.22014.
- Verma S, Carter EB, Mysorekar IU. SARS-CoV2 and pregnancy: An invisible enemy? *Am J Reprod Immunol*. 2020; 84(5): e13308. doi: 10.1111/aji.13308.
- Thompson JL, Nguyen LM, Noble KN, Aronoff DM. COVID-19-related disease severity in pregnancy. *Am J Reprod Immunol*. 2020; 84(5): e13339. doi: 10.1111/aji.13339.
- Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, et al. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021; 31(5): 1-16. doi: 10.1002/rmv.2208.

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

<p>ВАСЮТИНСКАЯ Юлия Валерьевна, зам. главного врача по акушерской службе, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: zavrod@mail.ru</p>	<p>VASYUTINSKAYA Yulia Valerievna, deputy chief physician for obstetric service, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: zavrod@mail.ru</p>
<p>ВЕБЕР Данил Викторович, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 3, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: weberdan@rambler.ru</p>	<p>VEBER Danil Viktorovich, head of the department of anesthesiology and resuscitation N 3, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: weberdan@rambler.ru</p>
<p>ЖДАНОВ Василий Васильевич, зав. отделением анестезиологии-реанимации № 4, начальник Ковидного Госпиталя, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: kemdoc@mail.ru</p>	<p>ZHDANOV Vasily Vasilievich, head of the department of anesthesiology and resuscitation N 4, head of the Covid Hospital, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: kemdoc@mail.ru</p>
<p>ПАЧГИН Игорь Вадимович, канд. мед. наук, главный врач, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: zavrod@mail.ru</p>	<p>PACHGIN Igor Vadimovich, candidate of medical sciences, chief physician, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: zavrod@mail.ru</p>
<p>ЗАРУБИНА Ольга Борисовна, зав. родовым отделением, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: zarubinakem@mail.ru</p>	<p>ZARUBINA Olga Borisovna, head of the generic department, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: zarubinakem@mail.ru</p>
<p>ПОДУШКО Анастасия Александровна, зав. акушерским отделением патологии беременности, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: a.poduschko@rambler.ru</p>	<p>PODUSHKO Anastasia Alexandrovna, head of the obstetric department of pregnancy pathology, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: a.poduschko@yandex.ru</p>
<p>ХРИСТОВА Анна Васильевна, зав. акушерским наблюдательным отделением № 1, ГАУЗ ККБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: ann-md@yandex.ru</p>	<p>HRISTOVA Anna Vasilievna, head of the obstetric observational department N 1, Kuzbass Clinical Emergency Hospital named after M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: ann-md@yandex.ru</p>
<p>КАРЕЛИНА Ольга Борисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии им. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ivolga.karelina@mail.ru</p>	<p>KARELINA Olga Borisovna, candidate of medical sciences, docent of the G.A. Ushakova department of obstetrics and gynecology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: ivolga.karelina@mail.ru</p>
<p>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</p>	<p>RUDAEVA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of obstetrics and gynecology named after G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: rudaeva@mail.ru</p>
<p>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</p>	<p>MOSES Vadim Gelevich, 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: vadimmoses@mail.ru</p>
<p>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</p>	<p>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</p>
<p>ПАВЛЕНКО Владимир Вячеславович, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной хирургии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: pavlenkovv@mail.ru</p>	<p>PAVLENKO Vladimir Vyacheslavovich, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of hospital surgery, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: pavlenkovv@mail.ru</p>