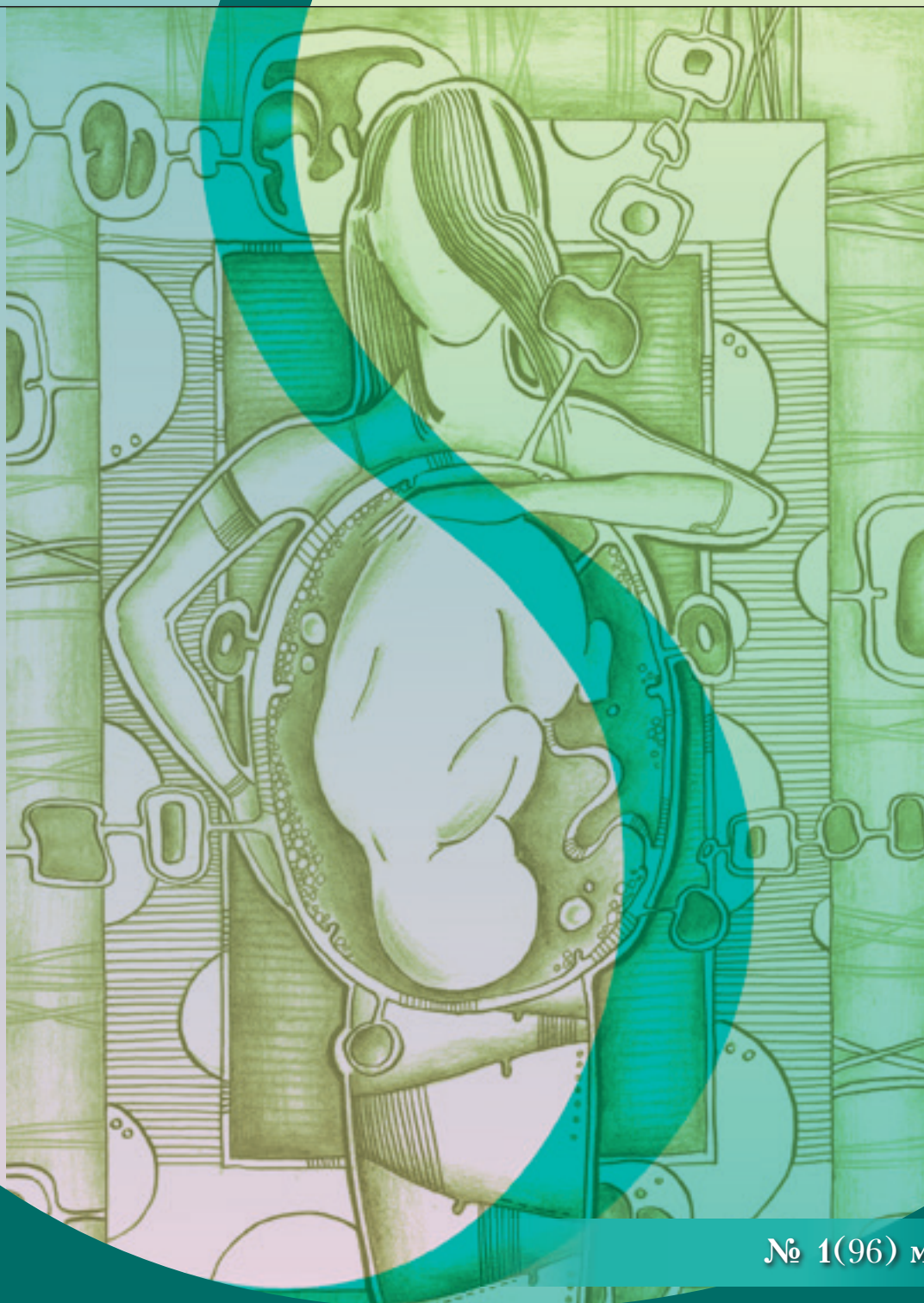


Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

Мать и Дитя

в Кузбассе

Mother and Baby in Kuzbass



16+

№ 1(96) март 2024



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: 06.03.2024 г.

Дата выхода в свет: 11.03.2024 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., доктор мед. наук, профессор, г. Кемерово – зам. главного редактора
Котович М.М., доктор мед. наук, профессор, г. Новокузнецк
Лобанов Ю.Ф., доктор мед. наук, профессор, г. Барнаул
Манеров Ф.К., доктор мед. наук, профессор, г. Новокузнецк
Перевощикова Н.К., доктор мед. наук, профессор, г. Кемерово
Соболева М.К., доктор мед. наук, профессор, г. Новосибирск
Черных Н.С., кандидат мед. наук, доцент, г. Кемерово – ответственный секретарь
Щербак В.А., доктор мед. наук, доцент, г. Чита
Яковлева Л.В., доктор мед. наук, профессор, г. Уфа

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Баринов С.В., доктор мед. наук, профессор, г. Омск
Белокрыницкая Т.Е., доктор мед. наук, профессор, г. Чита
Белоусова Т.В., доктор мед. наук, профессор, г. Новосибирск
Блохин Б.М., доктор мед. наук, профессор, г. Москва
Вавилова В.П., доктор мед. наук, профессор, г. Кемерово
Галактионова М.Ю., доктор мед. наук, профессор, г. Псков
Дубровина С.О., доктор мед. наук, профессор, г. Ростов-на-Дону
Желев В.А., доктор мед. наук, профессор, г. Томск
Занько С.Н., доктор мед. наук, профессор, г. Витебск, Республика Беларусь
Захарова И.Н., доктор мед. наук, профессор, г. Москва
Игишева Л.Н., доктор мед. наук, профессор, г. Кемерово
Казначеева Л.Ф., доктор мед. наук, профессор, г. Новосибирск
Кравченко Е.Н., доктор мед. наук, профессор, г. Омск
Кривцова Л.А., доктор мед. наук, профессор, г. Омск
Леонтьева И.В., доктор мед. наук, профессор, г. Москва
Ремнева О.В., доктор мед. наук, профессор, г. Барнаул
Рычкова Л.В., доктор мед. наук, г. Иркутск
Санникова Н.Е., доктор мед. наук, профессор, г. Екатеринбург
Скударнов Е.В., доктор мед. наук, профессор, г. Барнаул
Сутурина Л.В., доктор мед. наук, профессор, г. Иркутск
Фёдорова О.С., доктор мед. наук, доцент, г. Томск
Филиппов Г.П., доктор мед. наук, профессор, г. Томск
Цхай В.Б., доктор мед. наук, профессор, г. Красноярск
Черная Н.Л., доктор мед. наук, профессор, г. Ярославль
Шабалдин А.В., доктор мед. наук, г. 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 ВИНИТИ 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:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

БЕГЛОВ Д.Е., НОВИКОВА О.Н., АРТЫМУК Н.В. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ	4
Баринов С.В., Тирская Ю.И., Лазарева О.В., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И., Фрикель Е.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ С МИОМОЙ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ	10
Шрамко С.В., Марченко Е.Е., Манагарова О.С., Бричев А.А., Власенко А.Е. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ ПОСЛЕРОДОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В Г. НОВОКУЗНЕЦКЕ (2020–2022 ГГ.)	18
Былым Г.В., Носкова О.В., Литвинова Е.В. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ	26
Салтыкова П.Е., Шрамко С.В., Чубарь Е.А., Власенко А.Е. ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В ГОРОДЕ НОВОКУЗНЕЦКЕ ЗА ПЕРИОД 2012–2021 ГГ. .	32
Носкова О.В., Былым Г.В., Чурилов А.В., Литвинова Е.В. ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МОТИВАЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН	40
Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А. ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА Фолликулов в ПРОГРАММАХ ВРТ у ЖЕНЩИН с «БЕДНЫМ» ОТВЕТом	45
Баринов С.В., Лазарева О.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И., Орлицкая А.Д., Хорошкин Е.А., Шкабарня Л.Л., Грицюк М.Н. КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ у ПАЦИЕНТОК с ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ	51
Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А., Малюга О.М., Дорохов Н.А., Пономарёв В.С. ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПО- и ГИПЕРТОНИЙ у ШКОЛЬНИКОВ	59
Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В. ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ в ПЛАЗМЕ КРОВИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, в ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА у ДЕТЕЙ с ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ ...	66

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Кравченко Е.Н., Кудымова Т.Н., Лисица Е.В., Ульянова И.О. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА 2В в ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ и СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ в ГИНЕКОЛОГИИ, ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ, РЕЦИДИВОВ и РЕАБИЛИТАЦИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР	73
---	----

ЛЕКЦИИ

Андреева М.В., Заболотнева К.О., Тугай Е.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ GESTАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА	82
Созуракова Е.А., Щигарева С.О., Николаева А.А., Зайка А.М., Симакова И.О., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Центр Я. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА у ДЕТЕЙ	87

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Робул А.В., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Центр Я. БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ МИОМЫ МАТКИ ГИГАНТСТКИХ РАЗМЕРОВ(КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) ...	92
Шрамко С.В., Леонова Е.С., Алексеева М.В. НАРУЖНЫЙ АКУШЕРСКИЙ ПОВОРОТ ПЛОДА	97
Жданова Н.А., Алексеева А.Д., Болгова И.В., Ляхова М.Н., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Рудаева Е.Г., Черных Н.С., Центр Я. РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА РЕБЕНКА с НИЗКОРОСЛОСТЬЮ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)	101

ОБМЕН ОПЫТОМ

Миронова А.В., Рождественская Ю.О., Болгова И.В., Юнкина Я.В., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ. ОПЫТ РАБОТЫ ЗА 9 ЛЕТ. ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ	105
--	-----

Интернет-адрес электронной версии журнала: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/257>

CONTENTS:

ORIGINAL ARTICLES

Beglov D.E., Novikova O.N., Artyuk N.V. POSSIBILITIES OF PREDICTING PREMATURE BIRTH	4
Barinov S.V., Tirkaya Yu.I., Lazareva O.V., Kadcyra T.V., Chulovskij Yu.I., Frikel E.A. MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH LARGE UTERINE FIBROIDS	10
Shramko S.V., Marchenko E.E., Managarova O.S., Brichev A.A., Vlasenko A.E. ANALYSIS OF THE STRUCTURE AND DYNAMICS OF POSTPARTUM DISEASES IN NOVOKUZNETSK (2020–2022)	18
Bylym G.V., Noskova O.V., Litvinova E.V. OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC MEASURES IN PREGNANT WOMEN WITH PYELONEPHRITIS	26
Saltykova P.E., Shramko S.V., Chubar E.A., Vlasenko A.E. FREQUENCY AND STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN THE CITY OF NOVOKUZNETSK FOR THE PERIOD 2012–2021	32
Noskova O.V., Churilov A.V., Bylym G.V., Litvinova E.V. FEATURES OF REPRODUCTIVE MOTIVATION AND EMOTIONAL STATE OF PREGNANT WOMEN	40
Dzhalilova E.R., Bashmakova N.V., Chistyakova G.N., Gazieva I.A. PECULIARITIES OF FOLLICLE GROWTH REGULATION IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN WOMEN WITH A "POOR" OVARIAN RESPONSE	45
Barinov S.V., Lazareva O.V., Tirkaya Y.I., Kadsyna T.V., Tshulovsky Y.I., Orlitskaya A.D., Khoroshkin Y.A., Shkabarnya L.L., Gritsyuk M.N. CLINICAL AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF CHRONIC PELVIC PAIN IN PATIENTS WITH OVARIAN BENIGN TUMORS	51
Skudarnov E.V., Lobanov Yu.F., Strozenko L.A., Malyuga O.M., Dorokhov N.A., Ponomarev V.S. PREDICTORS OF ARTERIAL HYPO- AND HYPERTENSION BY SCHOOLCHILDREN	59
Pshenichnaya E.V., Astaf'eva E.V. THE SIGNIFICANCE OF THE LEVEL OF AVERAGE WEIGHT MOLECULES IN BLOOD PLASMA, AS AN INDICATOR OF ENDOGENOUS INTOXICATION, IN PREDICTING GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN WITH HEMORRHAGIC VASCULITIS	66

REVIEWS OF SCIENTIFIC LITERATURE

Kravchenko E.N., Kudymova T.N., Lisitsa E.V., Ulyanova I.O. APPLICATION OF INTERFERON-ALPHA 2B IN THE TREATMENT OF VIRAL AND COMBINED INFECTIONS IN GYNECOLOGY, PREVENTION OF COMPLICATIONS, RECURRENCES AND REHABILITATION. LITERATURE REVIEW	73
--	----

LECTURES

Andreeva M.V., Zabolotneva K.O., Tugay E.A. MODERN PATHOGENETIC ASPECTS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS	82
Sozurakova E.A., Shchigareva S.O., Nikolaeva A.A., Zayka A.M., Simakova I.O., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Center Ya. MODERN METHODS OF TREATMENT OF KERATOCONUS IN CHILDREN	87

CASE HISTORY

Robul A.V., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Center Ya. PREGNANCY AFTER CONSERVATIVE MYOMECTOMY OF UTERINE FIBROIDS OF GIANT SIZE (CLINICAL CASE)	92
Shramko S.V., Leonova E.S., Alekseeva M.V. EXTERNAL OBSTETRIC ROTATION OF THE FETUS	97
Zhdanova N.A., Alekseeva A.D., Bolgova I.V., Lyakhova M.N., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Rudaeva E.G., Chernykh N.S., Center Ya. RESULTS OF TREATMENT WITH GROWTH HORMONE IN A CHILD WITH STORTING OF MIXED GENESIS (CLINICAL CASE) .	101

EXCHANGE OF EXPERIENCE

Mironova A.V., Rozhdestvenskaya Yu.O., Bolgova I.V., Yunkina Ya.V., Elgina S.I., Rudaeva E.V., Moses K.B., Chernykh N.S., Tsenter Ya. IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA. WORK EXPERIENCE FOR 9 YEARS. AN EXAMPLE OF A CLINICAL CASE	105
---	-----

The electronic version of the journal is available at: <http://mednauki.ru/index.php/MD/issue/view/257>

Статья поступила в редакцию 22.01.2024 г.

Беглов Д.Е., Новикова О.Н., Артёмук Н.В.

Министерство здравоохранения Кузбасса,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Проведенное научное исследование посвящено проблеме поиска предикторов преждевременных родов, поскольку имеющиеся тесты либо обладают низкой информативностью, либо являются дорогостоящей методикой.

Целью исследования является разработка компьютерной программы прогнозирования преждевременных родов у женщин Кемеровской области – Кузбасса.

Материалы и методы. Для определения наиболее значимых независимых предикторов преждевременных родов нами проведено исследование ($n = 350$), в котором проанализированы более 100 факторов, имеющих отношение к развитию преждевременных родов. В результате бинарной логистической регрессии выявлены четыре независимых лабораторных, клинических и параклинических предиктора риска развития преждевременных родов.

Результаты. На основании исследования выявлены наиболее значимые показатели, влияющие на риск развития преждевременных родов. Они включают уровни антител класса А к простагландину, класса G к бензо[а]пирену, длину шейки матки в 18+0-20+6 неделю беременности и курение.

Заключение. Воспользоваться программой можно, перейдя по QR-коду.

Ключевые слова: прогнозирование; преждевременные роды; компьютерная программа

Beglov D.E., Novikova O.N., Artyumuk N.V.

Ministry of Health of Kuzbass
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian

POSSIBILITIES OF PREDICTING PREMATURE BIRTH

The conducted scientific research is devoted to the problem of finding predictors of preterm birth, because the available tests either have low information content or are an expensive technique.

The purpose of the study. To develop a computer program for predicting premature births among women in the Kemerovo region – Kuzbass.

Materials and methods. To determine the most significant independent predictors of preterm birth, we conducted a study ($n = 350$), which analyzed more than 100 factors related to the development of preterm birth. As a result of binary logistic regression, four independent laboratory, clinical and paraclinical predictors of the risk of preterm birth were identified.

Results. Based on the study, the most significant indicators affecting the risk of premature birth were identified. They include levels of prostaglandin class A antibodies, benzo[a]pyrene class G antibodies, cervical length at 18+0-20+6 weeks of pregnancy and smoking.

Conclusion. You can use the program by clicking on the QR-code.

Key words: forecasting; premature birth; computer program

Проблеме прогнозирования преждевременных родов (ПР) посвящено большое количество исследований [1-7]. В настоящее время предложены несколько биохимических и биофизических тестов для выявления женщин с риском спонтанных ПР вне зависимости от наличия или отсутствия маточных сокращений [2-4, 7].

Доказанным фактом является то, что бимануальное влагалищное исследование уступает по своей значимости ультразвуковому исследованию (УЗИ) шейки матки [8, 9], а у пациенток с маточными сокращениями УЗИ может предсказать развитие ПР до 34 недель. По большей части, чем длиннее шейка матки, тем ниже риск ПР, и наоборот [10].

У женщин, поступивших с клиникой ПР, а также у бессимптомных женщин и пациенток группы высокого риска ПР лучшим методом прогнозирования ПР является трансвагинальное УЗИ шейки матки [10-13]. Если длина шейки матки 25 мм и менее и зафиксированы ПР, то чувствительность, специфичность, положительная прогностическая ценность и отрицательная прогностическая ценность полученного результата при одноплодной беременности сроком менее 34 недель составили соответственно 76 %, 68 %, 20 % и 96 % [14, 15].

Мнение, что регистрация маточных сокращений приводит к ПР, легло в основу метода подсчета частоты и амплитуды маточных сокращений, ис-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-4-9



AEMUZH

Беглов Д.Е., Новикова О.Н., Артёмук Н.В. ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 4-9.



пользуемого как при фиксации, так и при отсутствии клинической картины ПР. Вместе с тем, результаты рандомизированных клинических исследований продемонстрировали отсутствие снижения частоты ПР при амбулаторном мониторинге сокращений матки [16].

Для определения риска развития ПР разработан ряд биохимических тестов. Так, у пациенток с угрожающими и начавшимися ПР в цервикальном и/или вагинальном секрете определяется фибронектин плода. Отрицательный результат теста на фетальный фибронектин устанавливает круг женщин с очень низким риском ПР [17].

Для прогнозирования ПР рекомендован Actim Partus, который представляет собой исследование отделяемого влагалища на rIGFBP-1. Этот тест, так же как тест на фибронектин, показал свою высокую информативность как при преждевременных, так и при своевременных родах [18-22]. Сравнительная оценка двух тестов (Actim Partus и теста на фетальный фибронектин) показала отсутствие полной корреляции между результатами тестов и длиной шейки матки, а в некоторых случаях и противоречивость результатов.

По данным Алихановой Е.С. с соавт., предикторами ПР у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) считаются клинические симптомы досрочного перестраивания ткани шейки матки, инфекций влагалища и шейки матки на момент постановки диагноза ИЦН, отсутствие лечения инфекции матки, угрожающий ранний выкидыш, выпячивание плодного пузыря, определение повышенного уровня С-реактивного белка (СРБ) в плазме крови, нейтрофилов более 18 % и уровня макрофагального белка воспаления-1 β более 13,5 пг/мл, а также ВОХ1-белка группы протеинов высокой мобильности более 10 нг/л в слизи цервикального канала [1].

Для определения наиболее значимых независимых предикторов преждевременных родов нами проведено собственное исследование (n = 350), в котором проанализированы более 100 факторов, возможно имеющих отношение к развитию преждевременных родов. В окончательный многофакторный анализ включены все параметры, показавшие статистическую значимость в результате однофакторного сравнения: показатели иммуноглобули-

нов классов А и G к эстрогенам, прогестерону и бензо[а]пирену, индекс массы тела, наличие выкидышей и преждевременных родов в анамнезе, длина шейки матки менее 25 мм до начала лечения, активное курение, фибронектин. В результате бинарной логистической регрессии выявлены четыре независимых лабораторных, клинических и параклинических предиктора риска развития преждевременных родов (табл. 1).

Процент правильной классификации модели общего неблагоприятного исхода (развития преждевременных родов) составил 79,9 %, AUC – 0,866; $p < 0,0001$. Чувствительность – 86,1 %, специфичность – 74,3 %, оптимальный порог отсечения $p > 0,302$ (рис. 1).

p – вероятность того, что неблагоприятный исход произойдет (принимает значение от 0 до 1) вычислялось по формуле:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-y}} \quad \text{где } e - \text{константа равна } 2,71.$$

Для определения значения y проводился многофакторный анализ, получено уравнение регрессии:

$$y = -3,62 + A \times 0,62 + B \times 0,85 + C \times 1,19 + D \times 2,78, \text{ где}$$

A – IgA Pg более 2 у.е. (более 2 – 1, менее 2 – 0);

B – IgG Bp более 9 у.е. (более 9 – 1, менее 9 – 0);

C – длина шейки матки менее 24 мм (менее 24 мм – 1, более 24 мм – 0);

D – активное курение (да – 1, нет – 0).

Возможен расчет риска по представленной формуле с определением значения p , при этом если $p > 0,3$ – вероятность наступления неблагоприятного исхода (преждевременных родов) высока, а если значение p менее представленного порога отсечения – то развитие преждевременных родов маловероятно.

В дальнейшем проведена проверка работоспособности модели на независимой выборке женщин (n = 200) с наличием факторов риска развития преждевременных родов (наличием в анамнезе самопроизвольных выкидышей во втором триместре беременности или преждевременных родов). В результате проведенной проверки получены две группы риска: I группа – группа высокого риска преждевременных родов; II группа – группа низкого риска развития преждевременных родов (табл. 2).

Таблица 1
Коэффициенты уравнения логистической регрессии и ОШ для факторов, влияющих на развитие совокупного неблагоприятного исхода (преждевременных родов)

Table 1

Logistic regression equation coefficients and OR for factors influencing the development of cumulative adverse outcome (preterm birth)

Факторы	ОШ	95% ДИ	Коэффициент	Ст. ошибка	p	Балл
IgA Pg более 2,0 у.е.	2,3	1,1-4,9	0,85	0,382	0,0003	2
Ig G Bp более 9,0 у.е.	1,9	0,8-4,2	0,62	0,420	< 0,0001	1
Длина шейки матки до начала лечения менее 25 мм	16,1	4,8-52,9	2,78	0,607	< 0,0001	4
Активное курение	3,3	1,3-8,2	1,19	0,468	0,0007	3
Константа	–	–	-3,62	–	–	–

Таблица 2
Проверка работоспособности модели на независимой выборке
Table 2
Checking the performance of the model on an independent sample

Группы	Вероятность наступления неблагоприятного исхода, р	Реализация риска	
		абс.	%
1 группа (высокий риск)	> 0,3	42	87,5
2 группа (низкий риск)	< 0,3	3	1,97

Из 152 пациенток, отнесенных по классификационному индексу в группу низкого риска развития преждевременных родов, только у трех имела место реализация риска, причем в сроки поздних преждевременных родов (34-36⁺⁶ недель). Во второй группе женщин (n = 48), отнесенных в группу высокого риска развития преждевременных родов, наблюдались 42 случая реализации риска, в 14 наблюдениях развились сверхранные и ранние преждевременные роды.

Таким образом, для оценки риска развития преждевременных родов у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (наличием

позднего выкидыша или преждевременных родов в анамнезе) или группы высокого риска по их развитию, наряду с существующими прогностическими шкалами, возможно использовать разработанную нами прогностическую модель, включающую уровни антител класса А к простагландину, класса G к бензо[а]пирену, длину шейки матки в 18⁺⁰-20⁺⁶ неделю беременности и курение.

По результатам данного исследования создана компьютерная программа и получено Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2022613012 от 01.03.2022 года. Воспользоваться программой можно, перейдя по QR-коду (рис. 2).

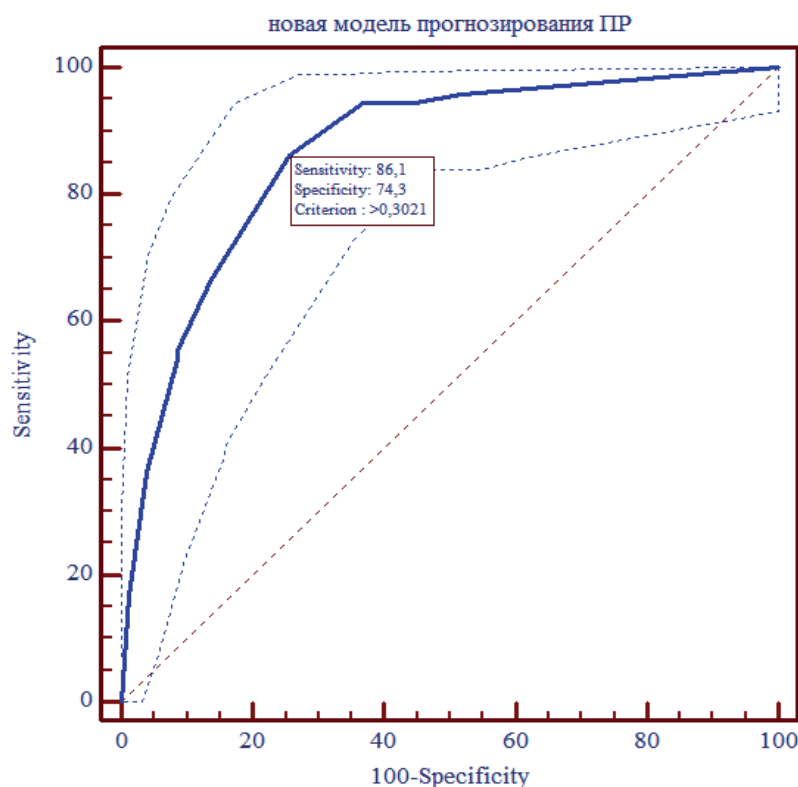


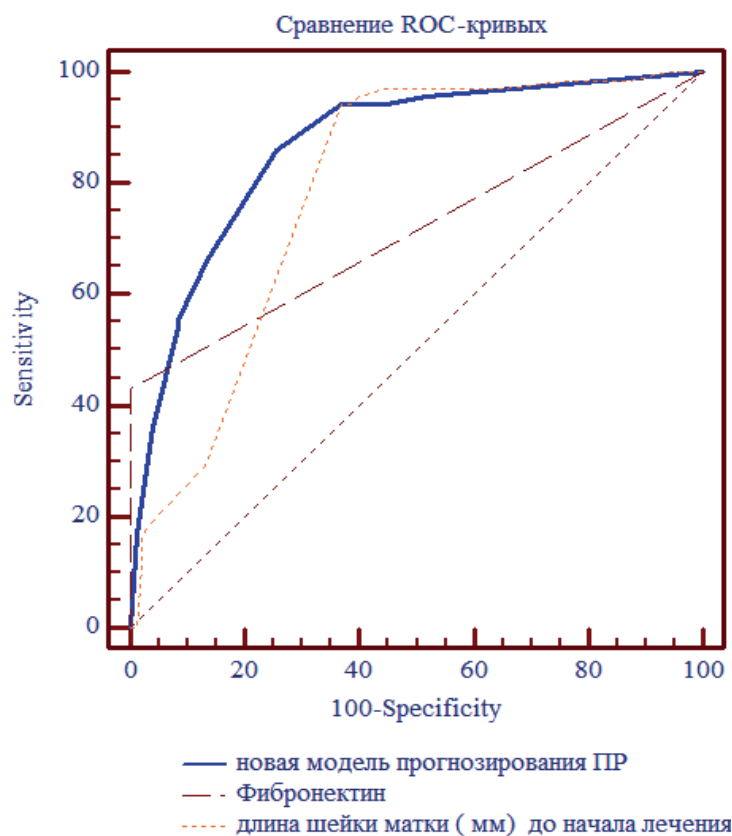
Рисунок 1
ROC-кривая для шкалы прогнозирования преждевременных родов (AUC = 0,866, p < 0,0001)
Figure 1
ROC curve for the preterm birth prediction score (AUC = 0.866, p < 0.0001)



Рисунок 2
QR-код для программы прогнозирования преждевременных родов при истмико-цервикальной недостаточности
Figure 2
QR-code for the program for predicting preterm birth in isthmic-cervical insufficiency

Далее проведен сравнительный анализ прогностической эффективности имеющихся тестов — показателя фибронектина, укорочения шейки матки в $18^{+0}-20^{+6}$ неделю беременности по данным ультразвукового исследования менее 25 мм — с разработанной в данном исследовании шкалы для оценки риска неблагоприятного исхода (преждевременных родов) для пациенток с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (рис. 3).

На рисунке видно, что площадь под ROC-кривой у новой модели значимо превышает площади под кривыми у фибронектина и показателя длины шейки матки, что говорит о высокой прогностической способности новой модели.



ВЫВОДЫ

В исследовании отобраны наиболее значимые факторы риска преждевременных родов, к которым относятся длина шейки матки менее 25 мм при проведении второго ультразвукового скрининга, активное курение, обнаружение в крови беременных антител класса А к простагландину, класса G к бензо[а]пирену. Разработанная прогностическая шкала показала высокую эффективность и, наряду с существующими прогностическими шкалами, может быть использована для оценки риска развития ПР у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.

Рисунок 3

Сравнение прогностической значимости шкал риска фибронектина (AUC – 0,715), длины шейки матки менее 25 мм до начала лечения (AUC – 0,791) и новой модели прогнозирования преждевременных родов (AUC – 0,866) (сравнение ROC-кривых, p = 0,001)

Figure 3

Comparison of the predictive value of fibronectin risk scores (AUC – 0.715), cervical length less than 25 mm before treatment (AUC – 0.791) and a new model for predicting preterm birth (AUC – 0.866) (comparison of ROC curves, p = 0.001)

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. Dolgushina VF, Alikhanova ES, Kurnosenko IV, Nadvikova TV. Isthmico-cervical insufficiency associated with cervicovaginal infections: features of the course of pregnancy and perinatal outcomes. *Ural medical journal*. 2021. Т.20, №1.С. 23-29. Russian (Долгушина В.Ф., Алиханова Е.С., Курносенко И.В., Надвикова Т.В. Истмико-цервикальная недостаточность, ассоциированная с цервиковагинальными инфекциями: особенности течения беременности и перинатальные исходы //Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 1. С. 23-29.) DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-1-23-29
2. Nikolova T, Uotila J, Nikolova N, Bolotskikh VM, Borisova VY, Di Renzo GC. Prediction of spontaneous preterm delivery in women presenting with premature labor: a comparison of placenta alpha microglobulin-1, phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1, and cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2018; 219(6): 610.e1-610.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.09.016

3. Melchor JC, Navas H, Marcos M, Iza A, De Diego M, Rando D, et al. Predictive performance of PAMG-1 vs fFN test for risk of spontaneous preterm birth in symptomatic women attending an emergency obstetric unit: retrospective cohort study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018; 51(5): 644-649. DOI: 10.1002/uog.18892
4. Reichmann JP. Home uterine activity monitoring: the role of medical evidence. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(2): 325-327. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181801d66
5. Romero R. Spontaneous preterm labor can be predicted and prevented. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021. 57(1): 19-21. DOI: 10.1002/uog.23565
6. Honest H, Forbes CA, Durée NG, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modeling. *Health Technol Assess.* 2009; 13(43): 1-627. DOI: 10.3310/hta13430
7. Souza RT, McKenzie EJ, Jones B, de Seymour JV, Thomas MM, Zarate E, et al. Trace biomarkers associated with spontaneous preterm birth from the maternal serum metabolome of asymptomatic nulliparous women – parallel case-control studies from the SCOPE cohort. *Sci Rep.* 2019; 9(1): 13701. DOI: 10.1038/s41598-019-50252-7
8. Nooshin E, Mahdiss M, Maryam R, Amineh S-N, Somayyeh NT. Prediction of Preterm Delivery by Ultrasound Measurement of Cervical Length and Funneling Changes of the Cervix in Pregnant Women with Preterm Labor at 28-34 weeks of Gestation. *J Med Life.* 2020; 13(4): 536-542. DOI: 10.25122/jml-2020-0069
9. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Fadl H, Lindgren P, Wesström J, et al. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG.* 2021; 128(2): 195-206. DOI: 10.1111/1471-0528.16519
10. Li Q, Reeves M, Owen J, Keith LG. Precocious cervical ripening as a screening target to predict spontaneous preterm delivery among asymptomatic singleton pregnancies: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 212(2): 145-156. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.07.003
11. Khalifeh A, Berghella V. Universal cervical length screening in singleton gestations without a previous preterm birth: ten reasons why it should be implemented. *Am J Obstet Gynecol.* 2016. 214(5): 603.e1-5. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.017
12. Kuusela P, Jacobsson B, Hagberg H, Fadl H, Lindgren P, Wesström J, et al. Second-trimester transvaginal ultrasound measurement of cervical length for prediction of preterm birth: a blinded prospective multicentre diagnostic accuracy study. *BJOG.* 2021; 128(2): 195-206. DOI: 10.1111/1471-0528.16519
13. Rozenberg P. Is universal screening for cervical length among singleton pregnancies with no history of preterm birth justified? *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* 2016; 45(10): 1337-1345. DOI: 10.1016/j.jgyn.2016.09.023
14. Turienzo CF, Bick D, Briley AL, Bollard M, Coxon K, Cross P, et al. Midwifery continuity of care versus standard maternity care for women at increased risk of preterm birth: A hybrid implementation-effectiveness, randomised controlled pilot trial in the UK. *PLoS Med.* 2020; 17(10): e1003350. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003350
15. Gudicha DW, Romero R, Kabiri D, Hernandez-Andrade E, Pacora P, Erez O, et al. Personalized assessment of cervical length improves prediction of spontaneous preterm birth: a standard and a percentile calculator. *Am J Obstet Gynecol.* 2021; 224(3): 288.e1-288.e17. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.09.002
16. Home Uterine Activity Monitors- Final Class II Special Controls Guidance for Industry and FDA Reviewers. March 9, 2001.
17. Berghella V, Saccone G. Fetal fibronectin testing for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with threatened preterm labor: A systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 215(4): 431-438. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.04.038
18. Nikolova T, Bayev O, Nikolova N, Di Renzo GC. Comparison of a novel test for placental alpha microglobulin-1 with fetal fibronectin and cervical length measurement for the prediction of imminent spontaneous preterm delivery in patients with threatened preterm labor. *J Perinat Med.* 2015; 43(4): 395-402. DOI: 10.1515/jpm-2014-0300
19. Hallingström M, Zedníková P, Tambor V, Barman M, Vajrychová M, Lenčo J, et al. Mid-trimester amniotic fluid proteome's association with spontaneous preterm delivery and gestational duration. *PLoS One.* 2020. 15(5): e0232553. DOI: 10.1371/journal.pone.0232553
20. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Rutanen EM, Paavonen J. Factors affecting decidual IGFBP-1 levels in the vagina and cervix in the first and mid-second trimester of pregnancy. *BJOG.* 2009; 116(1): 45-54. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.01959.x
21. Gokce A, Kalafat E, Sukur YE, Altinboga O, Soylemez F. Role of cervical length and placental alpha microglobulin-1 to predict preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(17): 3388-3392. DOI: 10.1080/14767058.2020.1818222
22. Kashanian M, Eshraghi N, Rahimi M, Sheikhsari N. Evaluation of placental alpha microglobulin-1(PAMG1) accuracy for prediction of preterm delivery in women with the symptoms of spontaneous preterm labor; a comparison with cervical length and number of contractions. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022; 35(3): 534-540. DOI: 10.1080/14767058.2020.1728246

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

НОВИКОВА Оксана Николаевна

650059, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России

E-mail: oxana777_07@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

БЕГЛОВ Дмитрий Евгеньевич, заочный аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; министр здравоохранения Кузбасса, Администрация Правительства Кузбасса, г. Кемерово, Россия.
E-mail: beglik@gmail.com ORCID 0000-0003-3871-5450

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

BEGLOV Dmitry Evgenievich, correspondence graduate student of the department of obstetrics and gynecology named after prof. G.A. Ushakova, Kemerovo State Medical University; minister of health of Kuzbass, Administration of the Government of Kuzbass, Kemerovo, Russia. E-mail: beglik@gmail.com ORCID 0000-0003-3871-5450

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

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

Статья поступила в редакцию 15.11.2023 г.

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

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ С МИОМОЙ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ

Цель – улучшить результаты ведения беременных с лейомиомой матки больших размеров на основе внедрения комплексного подхода.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 120 беременных с миомой матки больших размеров (более 8 см). Основную группу наблюдали с использованием комплексного подхода: микронизированный прогестерон интравагинально совместно с установкой акушерского pessaria. Группа сравнения велась в соответствии с действующими клиническими рекомендациями. По показаниям во время беременности выполнялась миомэктомия. В зависимости от проведенной миомэктомии, группы были разделены на подгруппы.

Результаты. В основной группе на фоне комбинированного метода ведения реже наблюдалась угроза прерывания, значительно снизилась частота преждевременных родов (ПР), реже отмечались гипотрофия плода и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП), в два раза реже возникала потребность в проведении миомэктомии во время беременности. Проведенная миомэктомия дополнительно снизила количество ПР от двух до пяти раз в сравнении с тем пациентками, которым миомэктомия не проводилась.

Заключение. Разработанный комплексный подход ведения беременных с лейомиомой матки больших размеров позволил значимо пролонгировать беременность до доношенного срока, уменьшить количество органоуносающих операций. Разработанная техника выполнения миомэктомии при беременности позволяет минимизировать хирургические риски, способствует формированию полноценного рубца на матке, пролонгированию беременности.

Ключевые слова: миома матки больших размеров; беременность на фоне миомы матки; миомэктомия во время беременности; ведение беременных с миомой матки; акушерский pessarium

Barinov S.V., Tirskaya Yu.I., Lazareva O.V., Kadcyina T.V., Chulovskij Yu.I., Frikel E.A.
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

MODERN APPROACHES TO THE MANAGEMENT OF PREGNANT WOMEN WITH LARGE UTERINE FIBROIDS

The aim of the research – to improve the results of management of pregnant women with large uterine leiomyoma by introducing an integrated approach.

Materials and methods. 120 pregnant women with large uterine fibroids (more than 8 cm) were observed. The main group was observed using an integrated approach: micronized progesterone intravaginally combined with the installation of an obstetric pessary. The comparison group was conducted in accordance with current clinical guidelines. According to indications, myomectomy was performed during pregnancy. Depending on the myomectomy performed, the groups were divided into subgroups.

Results. In the main group, against the background of the combined method of management, the threat of miscarriage was observed less frequently, the frequency of preterm birth (PTB) significantly decreased, fetal malnutrition and premature abruption of a normally located placenta were less frequently observed, and the need for myomectomy during pregnancy arose half as often. Myomectomy additionally reduced the number of PRs in subgroups by two to five times compared to patients who did not undergo myomectomy.

Conclusion. The developed algorithm for the management of pregnant women with large uterine leiomyomas made it possible to significantly prolong pregnancy to full term and reduce the number of organ-loss operations. The developed technique for performing myomectomy during pregnancy allows us to minimize surgical risks, promotes the formation of a full-fledged scar on the uterus, and prolongs pregnancy.

Key words: large uterine fibroids; pregnancy due to uterine fibroids; myomectomy during pregnancy; management of pregnant women with uterine fibroids; obstetric pessary

Лейомиома матки – самая распространенная доброкачественная опухоль женской половой системы, ее доля среди других гинекологических заболеваний достигает 45 % [1-3]. Наиболее часто миома впервые диагностируется в репродуктивном возрасте (32-34 года), но в последнее время отмече-

на тенденция к «омоложению» данной патологии, в частности, в возрасте до 25 лет миома выявляется в 0,9-1,5 % случаев [4].

Несмотря на наличие миомы матки, у большинства женщин фертильность сохранена. Это приводит к постоянному росту числа женщин, имеющих

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-10-17



OWMSCC

Баринов С.В., Тирская Ю.И., Лазарева О.В., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И., Фрикель Е.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ С МИОМОЙ МАТКИ БОЛЬШИХ РАЗМЕРОВ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 10-17.



беременность при наличии миомы матки. По данным литературы, сочетание миомы матки и беременности достигает 25 % [2, 4].

В настоящее время в различных научных источниках обсуждаются вопросы роста данной опухоли во время беременности. По мнению большинства авторов, она имеет тенденцию к значительному росту в течение первого триместра беременности, с замедлением темпов роста к концу беременности [5, 6]. В то же время, в литературе встречаются противоречивые данные о возможности увеличения размеров миомы матки во втором и в третьем триместрах [7].

Дискуссионными остаются вопросы клинического течения лейомиомы матки во время беременности. Одни исследователи считают, что она, как правило, протекает бессимптомно [8], другие описывают многочисленные осложнения, связанные с наличием миомы, такие как угроза прерывания, аномалии расположения и прикрепления плаценты, задержка роста, дистресс плода [9], вплоть до асептического некробиоза узла [10].

Наиболее частыми акушерскими осложнениями, связанными с лейомиомой, являются: увеличение частоты самопроизвольных выкидышей у женщин с субмукозной или интрамуральной миомой, преждевременные роды, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, неправильное положение плода [11]. Также у пациенток с лейомиомой матки отмечается увеличение частоты абдоминального родоразрешения, сочетающееся нередко с расширением объема оперативного вмешательства, вплоть до гистэктомии [12].

Ситуация осложняется ограничением терапевтических возможностей в отношении миомы матки. Большинство рекомендаций сводятся к удалению опухолей больших размеров, оставляя спорными вопросы сроков и объемов оперативного вмешательства. Практических врачей останавливает риск кровотечения во время выполнения миомэктомии у беременной с последующей вероятностью несостоятельности рубца после миомэктомии при дальнейшем пролонгировании беременности, угроза потери беременности после оперативного вмешательства. Все это обосновывает потребность в разработке практического комплекса лечебных мероприятий при ведении беременных с лейомиомой матки больших размеров.

Цель исследования – улучшить результаты ведения беременных с лейомиомой матки больших размеров на основе внедрения комплексного подхода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в Перинатальном центре бюджетного учреждения здравоохранения Омской области «Областная клиническая больница» за период с 2017 по 2023 гг.

Включены 120 беременных с лейомиомой матки больших размеров (≥ 8 см). *Критерии включения:*

возраст пациенток 18-45 лет, одноплодная беременность, наличие одного или нескольких миоматозных узлов более 8 см, в том числе атипичное расположение узлов, информированное согласие пациентки на участие в исследовании. *Критерии исключения:* субмукозная миома матки, признаки острого инфекционного процесса, многоплодная беременность, пролабирование плодного пузыря, врожденные аномалии развития плода, отказ пациентки от участия в исследовании.

Наблюдаемые были разделены на две группы. В основной группе А ($n = 60$), применялся комбинированный подход, который включал: 1. интравагинальное назначение микронизированного прогестерона в дозировке 200 мг ежедневно с момента подтверждения факта беременности и наличия миомы матки, препарат применялся до 34 недель; 2. коррекцию шейки матки (наложением акушерского пессария) в сроках 14-18 недель. В исследовании использовался силиконовый куполообразный пессарий доктора Арабин, согласно инструкции по применению. В группу сравнения В ($n = 60$) были включены пациентки, за которыми проводили наблюдение в соответствии с действующими клиническими рекомендациями, без дополнительной лекарственной поддержки.

В процессе наблюдения за течением беременности у части беременных возникла необходимость проведения миомэктомии. В связи с чем, наблюдаемые пациентки были разделены на подгруппы:

- подгруппа А1 ($n = 43$): миомэктомия не проводилась;
- подгруппа А2 ($n = 17$): во время беременности проведена миомэктомия;
- подгруппа В1 ($n = 22$): миомэктомия не проводилась;
- подгруппа В2 ($n = 38$): во время беременности проведена миомэктомия.

Показания для миомэктомии: болевой синдром, размер миоматозных узлов более 10 см в сочетании с симптомами угрозы прерывания, нарушение кровоснабжения опухоли, перешеечное расположение узлов, приводящее к формированию истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН). Оперативное лечение проводили под эпидуральной анестезией.

Методика выполнения миомэктомии: При ультразвуковом исследовании осуществлялась оценка локализации, размера, кровоснабжения, тип роста узлов в соответствии с классификацией FIGO. Измерение ширины миометрия между краем узла и полостью матки оценивалось для исключения проникновения интраоперационно в полость матки.

Пошаговый алгоритм выполнения миомэктомии при беременности:

- 1 шаг: Выполнение лапаротомии. Для создания более щадящих условий для плода, а также оптимального доступа к атипично расположенным узлам применяли нижнесрединную лапаротомию; при этом матку осторожно выводили в рану. Возможно проведение поперечного надлобкового разре-

за передней брюшной стенки при низко расположенных узлах. После вскрытия брюшной полости оценивали размеры узла, тип, отношение к соседним органам (рис. 1А).

- 2 шаг: При расположении узлов в дне и в теле матки проводили поперечные разрезы, при расположении узлов в области маточных углов – косые (рис. 1Б). При обнаружении перешеечной локализации вскрывали передний листок широкой маточной связки, осуществляли подход к опухоли (рис. 1В).

- 3 шаг: Вскрытие капсулы и удаление миоматозного узла. Миоматозный узел фиксировали пулевыми щипцами. С целью уменьшения кровопотери удаление опухоли матки проводили с одновременным ушиванием раны отдельными 8-образными викриловыми швами (рис. 1В, 1Г, 1Д).

- 4 шаг: Восстановление стенки матки. Ушивание раны на матке проводили отдельными 8-образными викриловыми швами (рис. 1Е). С целью гемостаза после ушивания матки на область

шов накладывали гемостатический материал 10-см (Surgicel; Ethicon).

- 5 шаг. Ушивание передней брюшной стенки.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России от 02 октября 2018 г., выписка из протокола № 107.

Статистическая обработка данных проводилась с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных «Statistica 10.0» (Статистический пакет, Разработчик Dell, операционная система – Microsoft Windows, аппаратная платформа – x86 и x86_64) и «Microsoft Excel». Так как генеральная совокупность имела неправильное распределение, использовались методы непараметрической статистики. Данные представлены в формате Me (Q1;Q3), где Me – медиана; Q1 и Q3 – квартили. Сравнение переменных проводили с применением непараметрического критерия Манна–Уитни (U). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался $< 0,05$.

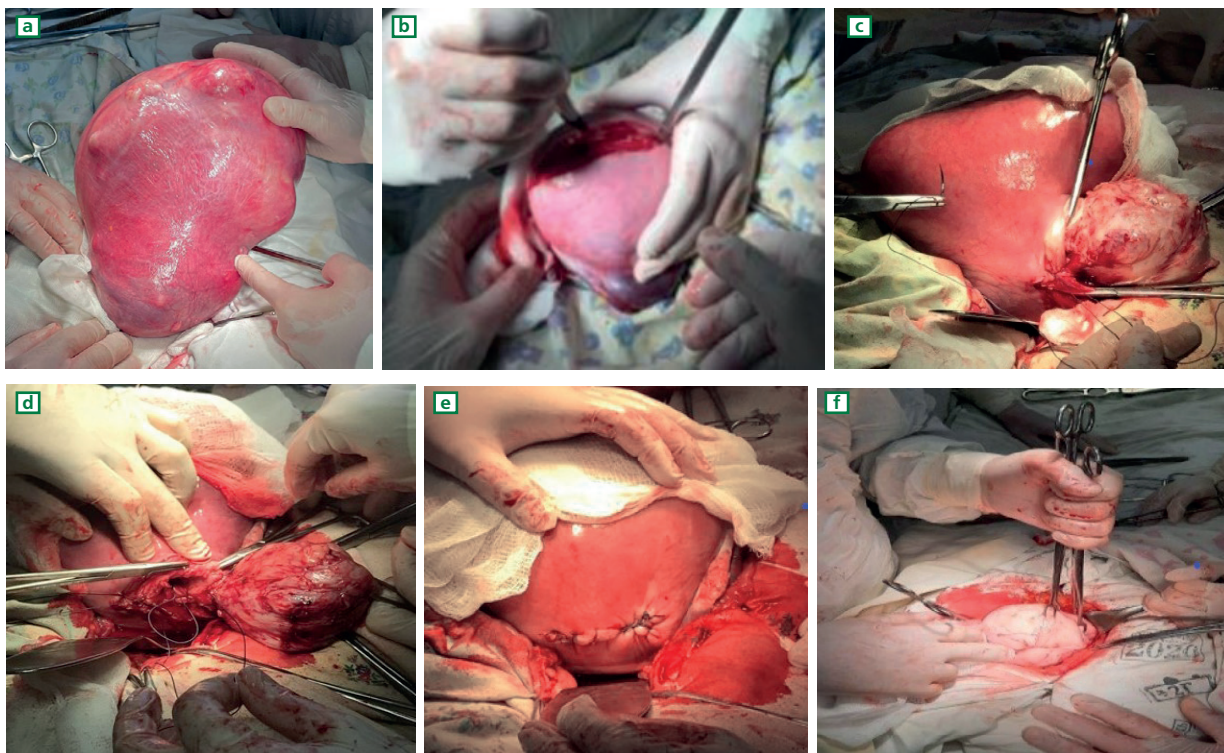
Рисунок 1

Пошаговый алгоритм выполнения миомэктомии при беременности:

а – шаг 1, оценка узла: лейомиома больших размеров при беременности 14 нед.; б – шаг 2, поперечный разрез на матке над областью миоматозного узла; с – шаг 3: удаление позадишечного узла; д – шаг 3: удаление забрюшинного узла; е – шаг 3: удаление узла с одновременным ушиванием раны на матке; ф – шаг 4: ушитая рана на матке

Figure 1

Step-by-step algorithm for performing myomectomy during pregnancy: a – step 1, assessment of the node: large leiomyoma during pregnancy 14 weeks; b – step 2, transverse incision on the uterus above the area of the myomatous node; c – step 3: removal of the retrocervical node; d – step 3: removal of the retroperitoneal node; e – step 3: removal of the node with simultaneous suturing of the wound on the uterus; f – step 4: sutured wound on the uterus



РЕЗУЛЬТАТЫ

Под наблюдением находились 120 беременных с лейомиомой матки больших размеров. Средний возраст наблюдаемых на момент родоразрешения составил 33,1 (26; 39) года. Анализ акушерско-гинекологического анамнеза показал, что среди всех пациенток с миомой матки 20,0 % (24/120) женщин были первобеременными, все остальные пациентки оказались повторнобеременными – 80 % (96/120), при этом 47,5 % (57/120) женщин были повторно-родящие. Установлено, что в анамнезе 32,5 % (36/120) женщин прерывали беременность методом медицинского абортa, при этом 10 % (12/120) пациенток прерывали беременность более одного раза, у 40,0 % (48/120) женщин анамнез был отягощен самопроизвольным выкидышем. Самостоятельно беременность наступила у 72,5 % (87/120) наблюдаемых, после использования методов ВРТ – у 27,5 % (33/120). Ранее родоразрешение операций кесарево сечение проведено у 27,5 % (33/120) женщин. Больше половины пациенток имели вегетососудистую дистонию 63,4 % (76/120), признаки железодефицитной анемии наблюдались у 43,4 % (52/120) женщин. Также к часто встречаемым относились заболевания мочевыделительной системы, которые были зарегистрированы у 33,4 % (40/120) женщин.

До наступления беременности миома матки выявлялась у 46,7 % (56/120) женщин и у 53,4 % (64/120) пациенток она была диагностирована впервые уже во время наступившей беременности. Большинство женщин (41,5 %; 51/120) имели единственный миоматозный узел, около четверти (30,8 % и 25,0 %) имели два или три узла, четыре узла встречались редко и были диагностированы только у 5 % (6/120) наблюдаемых.

Миоматозные узлы чаще локализовались по задней стенке (у 52,5 %; 63/120) и по передней стенке (у 22,5 %; 27/120). Реже наблюдалась другая локализация: перешеечная – 20 % (24/120) и в области дна – 5 % (6/120). В соответствии с классификацией FIGO, миоматозные узлы распределялись следующим образом: тип 4 диагностировали у 10 % (12/120); тип 5 у 19,2 % (23/120); шестой тип миоматозных узлов с преобладанием субсерозного компонента встречался наиболее часто – в 55,8 % (67/120); субсерозные узлы на ножке (7 тип) были выявлены у 15 % (18/120) наблюдаемых.

В среднем размер лейомиоматозного узла равнялся 108,6 мм (80-150 мм). Больше 100 мм узлы наблюдались в 57,5 % (69/120) случаев. В ходе работы был отмечен рост лейомиоматозных узлов. Так, средний размер доминантного лейомиоматозного узла в первом триместре – $92,0 \pm 1,3$ мм; во втором – $131,7 \pm 2,8$ мм, соответственно лейомиоматозный узел увеличился в 1,43 раза ($p < 0,05$) во время беременности.

При проведении УЗИ с доплерометрией в половине (50,0 %; 60/120) опухолей выявлялся активный смешанный вариант кровотока, у 14,2 % (17/120) это был периферический умеренный кровоток, реже всего (в 12,5 % (15/120) наблюдений) регистрировался периферический точечный вариант кровотока. Исследуемые группы были сопоставимы по типу, локализации, кровотоку в лейомиоматозных узлах (табл. 1).

В процессе наблюдения за течением беременности у 55 пациенток была выполнена миомэктомия. Оперативное вмешательство проводилось в 16-18 недель гестации у 47,7 % (26/55) наблюдаемых, в 19-20 недель – у 52,3 % (35/55). Показаниями к выполнению миомэктомии во время беременности явились: болевой синдром 39,7 % (22/55); размер

Таблица 1
Характеристика локализации и кровоснабжения миоматозных узлов у наблюдаемых (n = 120)
Table 1
Characteristics of localization and blood supply of myomatous nodes in observed patients (n = 120)

Группы	A1 (n = 43)		A2 (n = 17)		B1 (n = 22)		B2 (n = 38)		P A1/B1	P A2/B2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Локализация										
по передней стенке	10	23,0	4	23,5	5	22,7	8	21,1	0,3876	0,0786
по задней стенке	24	56,0	9	52,9	12	54,5	18	47,4	0,6055	0,2186
в области дна	2	5,0	1	5,9	1	4,5	2	5,3	0,4525	0,3825
перешеечные	9	21,0	3	17,6	5	22,7	7	18,4	0,0680	0,1481
Классификация FIGO										
тип 4	4	9,0	2	11,8	2	9,1	4	10,5	0,0828	0,0691
тип 5	8	19,0	4	23,5	4	18,2	7	18,4	0,5604	0,0520
тип 6	25	58,0	9	52,9	12	54,5	21	55,3	0,0704	0,3477
тип 7	7	16,0	2	11,8	3	13,6	6	15,8	0,0546	0,9700
Тип кровотока										
активный смешанный	22	51,0	9	52,9	11	50,0	18	47,4	0,1343	0,9104
периферический умеренный	6	14,0	2	11,8	3	13,6	6	15,8	0,3939	0,3891
периферический точечный	5	12,0	2	11,8	3	13,6	5	13,2	0,0948	0,5766
преходящие нарушения кровоснабжения	10	23,0	4	23,5	5	22,7	9	23,7	0,1912	0,6810

миоматозных узлов более 10 см в сочетании с симптомами угрозы прерывания 46,4 % (26/55); нарушение кровоснабжения опухоли 46,7 % (26/55); перешеечное расположение узлов, приводящее к формированию ИЦН 27,8 % (15/55).

При гистологическом исследовании все лейомиоматозные узлы характеризовались признаками гипертрофии мышечных волокон с отеком в 48,0 %, гиалинозом в 42,7 %, некрозом узла в 9,3 % случаев.

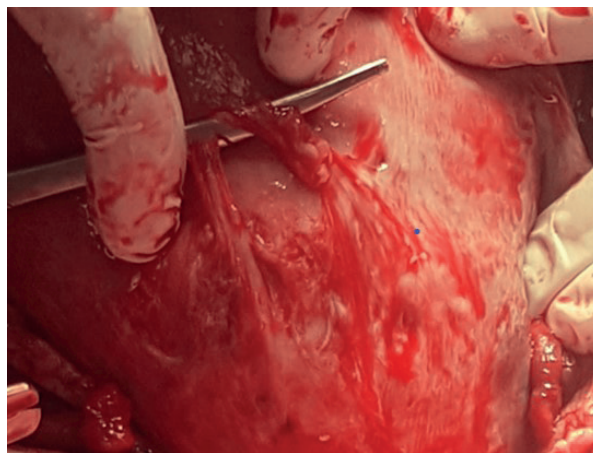
Анализ течения беременности показал, что в основной группе А число преждевременных родов было в 2,75 раза ($p = 0,0001$) реже, чем в группе сравнения В. В группе А проведенная миомэктомия позволила снизить количество преждевременных родов в 2,2 раза ($p = 0,0062$): 25,6 % (11/43) наблюдений в подгруппе А1 и 11,8 % (2/17) наблюдений в подгруппе А2. В то же время, в подгруппе В2 после миомэктомии преждевременные роды были в 5,87 раза реже, чем в подгруппе В1, в которой миомэктомия не проводилась (табл. 2).

Признаки гипотрофии плода в группе А обнаруживались в 2 раза реже ($p = 0,0043$), чем в группе В. При этом по данному признаку подгруппы А1 и А2 значимо не различались. В то же время, в подгруппе В2 число детей, рожденных с задержкой роста, было в 2,88 раза меньше ($p = 0,0097$), чем в подгруппе В1. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) происходила в 2 раза чаще в группе В по сравнению с группой А (4 против 2 наблюдений). Оба случая ПОНРП в группе А произошли в подгруппе А1. В подгруппе В2 после консервативной миомэктомии число эпизодов ПОНРП было в 5,2 раза меньше, чем в подгруппе В1.

Родоразрешение наблюдаемых пациенток осуществляли методом кесарева сечения. Объем оперативного вмешательства зависел от клинической ситуации и проведенной ранее миомэктомии. У всех пациенток, подвергшихся консервативной миомэк-

Рисунок 2
Рубец на матке после миомэктомии, доношенный срок беременности

Figure 2
Scar on the uterus after myomectomy, full-term pregnancy



томии во время беременности, рубцы были самостоятельными (рис. 2).

Проведенный анализ родоразрешения в исследуемых группах показал различия в количестве выполненных гистерэктомий. В группе В ампутацию матки проводили в 2,7 раза чаще ($p = 0,0032$), чем в группе А. При этом в подгруппе В2 ампутацию матки осуществляли в 5,2 раза реже, чем в подгруппе В1. При оценке объема кровопотери во время кесарева сечения показала, что в группе А кровопотеря составила 765,0 (480; 800) мл, и это было значимо меньше ($p = 0,00070$), чем в группе В 1200 (920; 1400) мл (рис. 3). В подгруппах В1 и В2 проведенная миомэктомия не повлияла на кровопотерю в родах ($p = 0,0647$), в отличие от подгрупп А1 и А2, в которых кровопотеря различалась статистически значимо ($p = 0,0019$).

Таблица 2
Осложнения во второй половине беременности и итог родоразрешения при наличии миомы матки больших размеров

Table 2
Complications in the second half of pregnancy and the outcome of delivery in the presence of large uterine fibroids

Осложнения	A1 (n = 43)		A2 (n = 17)		B1 (n = 22)		B2 (n = 38)		p A1/B1	p A2/B2
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Угроза прерывания в 1 триместре	16	37,2	6	35,3	9	40,9	16	42,1	0,0801	0,0214
Угроза прерывания во 2 триместре	9	20,9	1	5,6	10	45,5	17	44,7	0,0001	0,0001
Преждевременные роды	11	25,6	2	11,8	17	77,3	12	31,6	0,0001	0,0112
22-28 недель	1	2,3	0	-	3	13,6	2	15,8	0,0001	-
29-34 недели	2	4,7	0	-	6	27,3	4	31,6	0,0001	-
более 34 недель	7	16,3	2	11,8	8	36,4	6	60,5	0,0132	0,0001
Гипотрофия плода	3	6,9	1	5,9	5	22,7	3	7,9	0,0029	0,0511
ПОНРП	2	4,7	0	0,0	3	13,6	1	2,6	0,0052	-
Экстрипация матки	0	-	0	-	2	9,1	0	-	-	-
Ампутация матки	2	4,7	1	5,9	6	27,3	2	5,3	0,0002	0,3962

В группе А во время родоразрешения в 3-х случаях (5 %) была проведена ампутация матки, что значимо ($p = 0,0001$) отличалось от группы В, где ампутация матки потребовалась в 13,3 % случаев. При этом проведенная миомэктомия в группе В2 позволила снизить частоту органосохраняющих операций в 3 раза ($p = 0,0027$). Экстирпация матки потребовалась только двум пациенткам из подгруппы В1, где миомэктомия не проводилась.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Лейомиома матки является наиболее распространенной доброкачественной опухолью матки и, если она связана с беременностью, может неблагоприятно повлиять на исход беременности [13].

Большинство авторов утверждают, что течение беременности и исходы родов у беременных на фоне миомы матки больших размеров (8 см и более) относятся к группе высокого риска по невынашиванию, преждевременным родам, и требуют индивидуального подхода к ведению беременности [9, 11]. Необходимо отметить, что авторы, которые утверждают, что наличие лейомиомы матки при беременности не увеличивает риск угрозы прерывания, в своих исследованиях не сопоставляли данные риски с размером миоматозного узла [8, 14, 15]. Ряд авторов связывает риск преждевременных родов с количеством, а не размером узлов [16], при этом делается уклон на то, что множественная миома матки значительно повышает акушерские риски.

Результаты нашего исследования позволяют заключить, что наличие миомы матки больших размеров в 100 % случаев сопровождается угрозой прерывания. При этом более трех случаев (39 %)

угрожающей потери беременности приходится на I триместр беременности.

Однако, по нашему мнению, наибольшее значение в прогнозе течения беременности имеют миоматозные узлы больших размеров, особенно локализованные в области перешейка матки. Данная локализация миом большого размера способствует формированию ИЦН, а соответственно значительно повышает риск преждевременных родов.

В настоящее время возник определенный интерес к применению акушерских пессариев Dr. Arabin, которые могут использоваться как самостоятельный метод снижения числа преждевременных родов, начиная с начала второго триместра гестации у женщин группы повышенного риска (преждевременные роды в анамнезе, укорочение шейки матки до 25 мм и менее) [17, 18]. Однако дискуссионными остаются вопросы о возможности использования данного медицинского изделия при других видах акушерской патологии, способствующей повышению риска преждевременных родов, в частности при миоме матки.

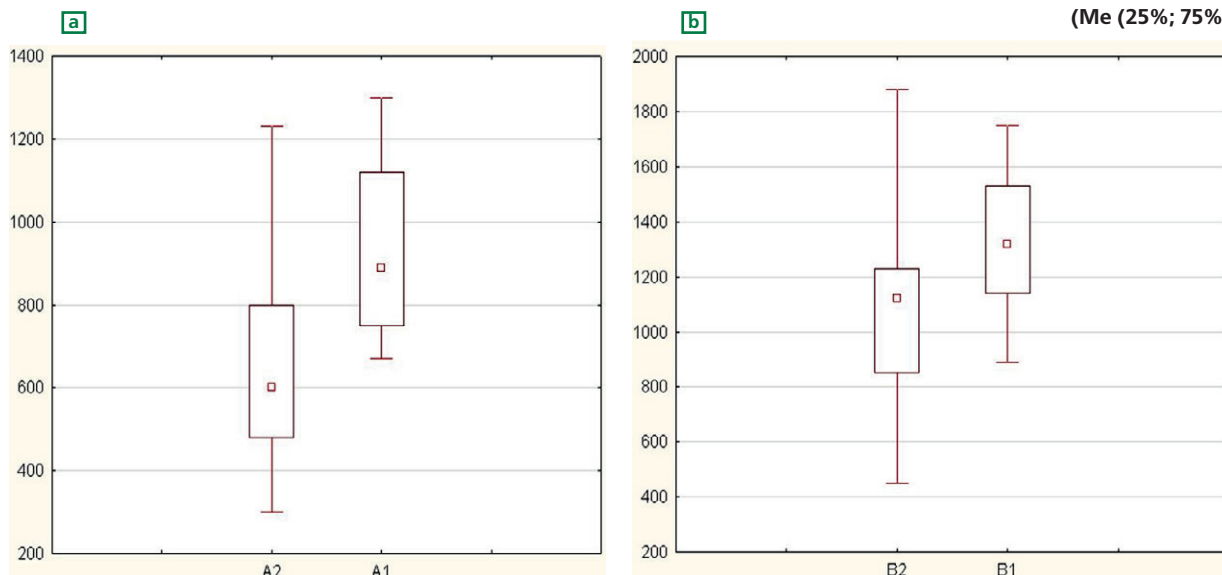
С учетом высокого риска потери беременности при наличии миомы матки больших размеров, в представленном исследовании мы применили комплексный подход ведения данной категории пациенток, а именно совместили использование акушерского пессария совместно с вагинальным назначением микронизированного прогестерона.

Пессарий позволяет создать опору для матки, уменьшает нагрузку на шейку матки и исключает ее преждевременное раскрытие. Оптимальный срок для наложения акушерского пессария доктора Арабин 14-18 недель.

Токолитический эффект прогестерона известен с 1960-х годов. Прогестерон обеспечивает функцию

Рисунок 3
Оценка кровопотери в родах у наблюдаемых пациенток: А – подгруппы А1 и А2; В – подгруппы В1 и В2 (Me (25 %; 75 %))

Figure 3
Assessment of blood loss during childbirth in the observed patients: А – subgroups А1 and А2; В – subgroups В1 and В2 (Me (25%; 75%))



нирование механизмов, участвующих в подавлении тонуса матки и ее сократительной активности. Прогестерон снижает синтез простагландинов в матке, а основным метаболитом прогестерона – 5 α -pregнандиол, блокируя окситоциновые рецепторы, снижает чувствительность миометрия к окситоцину и простагландину F2 α , уменьшает количество α -адренорецепторов в миометрии [19]. Происходит ингибирование α -адренорецепторов без одновременной их модификации, в результате чего экспрессия β -адренорецепторов доминирует. При этом затрудняется возможность генерализации сокращения отдельных мышечных волокон в сокращении всей матки [19]. Прогестерон модулирует активность калиевых каналов, что способствует подавлению сократительной активности [19].

При сравнении результатов течения беременности было отмечено, что у женщин, получавших микронизированный прогестерон совместно с использованием акушерского пессария, в 2,0 раза реже наблюдалась угроза прерывания во II триместре, в 2,75 раза ($p = 0,0001$) реже произошли преждевременные роды, в 2 раза реже отмечалась гипотрофия плода, в 2,2 раза реже потребовалось проводить миомэктомию во время беременности, и в родах объем кровопотери у этих пациенток также был существенно меньше ($p = 0,00070$).

В доступной литературе очень мало информации по вопросу проведения миомэктомии при беременности. Это связано с высоким риском интраоперационного кровотечения, несостоятельности рубца от миомэктомии при прогрессирующей беременности.

По нашему мнению, хирургическая техника выполнения миомэктомии во время беременности должна соответствовать следующим принципам: 1) бережное отношение к органу: минимизация операционного поля в пределах зоны опухоли на матке, выведение матки в рану только при наличии миоматозных узлов по задней стенке матки; 2) выполнение поперечных или косых разрезов на матке, что является более анатомичным и предотвращает травматизацию сосудистого слоя миометрия, снижая тем самым интраоперационную кровопотерю; 3) удаление миоматозного узла острым путем с одновременным лигированием кровоточащих сосудов, что позволяет уменьшить объем кровопотери; 4) ушивание ложа узла отдельными горизонтальными 8-образными викриловыми швами, что позволяет правильно сопоставить края операционной раны и сформировать полноценный рубец на матке.

Проведение миомэктомии при беременности должно решаться индивидуально, коллегиально с оценкой риска прерывания беременности, интраоперационного проникновения в полость матки и с учетом строгих показаний. В нашем исследовании проведенная миомэктомия во время беременности позволила улучшить результаты беременности и родоразрешения. В частности, при совместном использовании пессария и микронизированного прогестерона, проведенная миомэктомия позволила снизить количество преждевременных родов в 2,2 раза ($p = 0,0062$) по сравнению с женщинами, которым миомэктомия не проводилась. Даже в той группе пациенток, которые наблюдались без дополнительной лекарственной поддержки, обоснованное проведение миомэктомии снизило частоту преждевременных родов в 5,87 раз.

Согласно данным проведенного исследования, разработанный комплексный подход и хирургическая техника выполнения миомэктомии у беременных с миомой матки больших размеров позволили минимизировать риски при выполнении данной операции, формировать полноценный рубец на матке, пролонгировать беременность, снизить риск преждевременных родов и органоуносящих операций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанный комплексный подход ведения беременных с лейомиомой матки больших размеров с одновременным использованием акушерского пессария и микронизированного прогестерона позволил в 88,8 % случаев доносить беременность, в 2,7 раза уменьшить количество органоуносящих операций.

Миомэктомия при беременности является операцией выбора, решение о проведении данной операции должно выполняться с учетом толщины миометрия в зоне лейомиоматозного узла.

Разработанная техника выполнения миомэктомии при беременности позволяет минимизировать хирургические риски, способствует формированию полноценного рубца на матке, пролонгированию беременности.

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. Egbe TO, Badjang TG, Tchounzou R, Egbe EN, Ngowe MN. Uterine fibroids in pregnancy: prevalence, clinical presentation, associated factors and outcomes at the Limbe and Buea Regional Hospitals, Cameroon: a cross-sectional study. *BMC Res Notes*. 2018; 11(1): 889. doi: 10.1186/s13104-018-4007-0
2. Sobel M, Hobson S, Chan C. Uterine fibroids in pregnancy. *CMAJ*. 2022; 194(22): E775. doi: 10.1503/cmaj.211530
3. Eyong E, Okon O. Large Uterine Fibroids in Pregnancy with Successful Caesarean Myomectomy. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2020; 2020: 8880296. doi: 10.1155/2020/8880296
4. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 34: 74-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017

5. Ciavattini A, Delli Carpini G, Clemente N, Moriconi L, Gentili C, Di Giuseppe J. Growth trend of small uterine fibroids and human chorionic gonadotropin serum levels in early pregnancy: an observational study. *Fertil Steril*. 2016; 105(5): 1255-1260. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.01.032
6. Chill HH, Karavani G, Rachmani T, Dior U, Tadmor O, Shushan A. Growth pattern of uterine leiomyoma along pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 34: 74-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017
7. Vitagliano A, Noventa M, Di Spiezio Sardo A, Saccone G, Gizzo S, Borgato S, et al. Uterine fibroid size modifications during pregnancy and puerperium: evidence from the first systematic review of literature. *Arch Gynecol Obstet*. 2018; 297(4): 823-835. doi: 10.1007/s00404-017-4621-4
8. Basso A, Catalano MR, Loverro G, Nocera S, Di Naro E, Loverro M, et al. Uterine Fibroid Torsion during Pregnancy: A Case of Laparotomic Myomectomy at 18 Weeks' Gestation with Systematic Review of the Literature. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2017; 2017: 4970802. doi: 10.1155/2017/4970802
9. Ming WK, Wu H, Wu Y, Chen H, Meng T, Shen Y, et al. Health-related quality of life in pregnancy with uterine fibroid: a cross-sectional study in China. *Health Qual Life Outcomes*. 2019; 17(1): 89. doi: 10.1186/s12955-019-1153-6
10. Saleh HS, Mowafy HE, Hameid AE, Sherif HE, Mahfouz EM. Does Uterine Fibroid Adversely Affect Obstetric Outcome of Pregnancy? *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 8367068. doi: 10.1155/2018/8367068
11. Sulaimani R, Machado L, Salmi M. Do Large Uterine Fibroids Impact Pregnancy Outcomes? *Oman Med J*. 2021; 36(4): e292. doi: 10.5001/omj.2021.93
12. Levast F, Legendre G, Bouet PE, Sentilhes L. Management of uterine myomas during pregnancy. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016; 44(6): 350-354. doi: 10.1016/j.gyobfe.2016.04.007
13. Parazzini F, Tozzi L, Bianchi S. Pregnancy outcome and uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016; 34: 74-84. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2015.11.017
14. Sundermann AC, Velez Edwards DR, Bray MJ, Jones SH, Latham SM, Hartmann KE. Leiomyomas in Pregnancy and Spontaneous Abortion: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2017; 130(5): 1065-1072. doi: 10.1097/AOG.0000000000002313
15. Sundermann A, Aldridge T, Hartmann K, Jones S, Torstenson E, Edwards D. Uterine fibroids and risk of preterm birth by clinical subtypes: a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021; 21(1): 560. doi: 10.1186/s12884-021-03968-2
16. Ciavattini A, Clemente N, Delli Carpini G, Di Giuseppe J, Giannubilo SR, Tranquilli AL. Number and size of uterine fibroids and obstetric outcomes. *J Matern Fetal & Neonatal Med*. 2015; 28(4): 484-488. doi: 10.3109/14767058.2014.921675
17. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(2): 145-152. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012
18. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 42(4): 390-399. doi: 10.1002/uog.12540
19. Kan NE, Тютюнник ВЛ, Ломова НА. Natural micronized progesterone in complex therapy of threatened premature birth. *Obstetrics and gynecology: News, Opinions, Training*. 2018; 2: 83-87. Russian (Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Ломова Н.А. Натуральный микронизированный прогестерон в комплексной терапии угрожающих преждевременных родов // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2018. № 2. С. 83-87.) doi: 10.24411/2303-9698-2018-00020

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ТИРСКАЯ Юлия Игоревна

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

E-mail: yulia.tirskaya@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

БАРИНОВ Сергей Владимирович, доктор мед. наук, профессор, заведующий 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

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

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 Tatyana 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

ЧУЛОВСКИЙ Юрий Игоревич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: 89136371811@mail.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: 89136371811@mail.ru

ФРИКЕЛЬ Екатерина Александровна, соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kkrk@rambler.ru

FRIKEL Ekaterina Aleksandrovna, applicant of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kkrk@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 29.12.2023 г.

Шрамко С.В., Марченко Е.Е., Манагарова О.С., Бричев А.А., Власенко А.Е.
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России, Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
г. Новокузнецк, Россия,
Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара, Россия

АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ ПОСЛЕРОДОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В Г. НОВОКУЗНЕЦКЕ (2020–2022 ГГ.)

Среди причин материнской смертности в Российской Федерации инфекционно-воспалительные заболевания после родов и аборт занимают четвертую позицию. Систематический анализ распространенности, структуры и динамики послеродовых заболеваний необходим для принятия адекватных организационных решений.

Цель исследования – изучить частоту, структуру и динамику послеродовых заболеваний в г. Новокузнецке за период 2020–2022 гг.

Материал и методы. Анализ проведен по отчетной документации гинекологического отделения № 2 ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.Б. Курбатова г. Новокузнецка за 2020–2022 гг. Сравнение выполнялось с помощью критерия Кохрана-Мантеля-Хенселя (pgr) с расчетом обобщенного отношения шансов Мантеля-Хенселя и его 95% доверительного интервала. Различия считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Для расчетов и построения графиков использовалась статистическая среда R (v.3d.6, лицензия GNU GPL2).

Результаты исследования. Распространенность послеродовых заболеваний за изучаемый период варьирует от 6,1% до 20,1%. Чаще регистрировались инфицирование акушерско-хирургической раны (29%) и послеродовый эндометрит (16%). Значимо увеличилась частота серомы послеоперационного шва и несостоятельности швов на матке с развитием перитонита. Послеродовые заболевания чаще наблюдались у женщин старше 35 лет, с 3-ми и последующими родами и высокой морбидностью. В 45,6% случаях заболевания ассоциировались с бактериальным фактором, при этом в 7–8 раз увеличилась частота выявления микробных ассоциаций условно-патогенной флоры, *E. Faecalis* и *S. Aureus*.

Заключение. Распространенность послеродовых инфекционно-воспалительных заболеваний за исследуемый период остается стабильно высокой. Для снижения частоты осложнений послеродового периода необходим взвешенный подход к выбору метода родоразрешения и сокращение сроков пребывания в акушерском стационаре. На этапе прегравидарной подготовки необходимы своевременное выявление и санирование очагов инфекции, эффективная диагностика и лечение анемии с нормализацией веса перед наступлением беременности.

Ключевые слова: эурперальный период; послеродовые заболевания; эндометрит; инфицирование акушерской раны

Shramko S.V., Marchenko E.E., Managarova O.S., Brichev A.A., Vlasenko A.E.

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia,
Samara State Medical University, Samara, Russia

ANALYSIS OF THE STRUCTURE AND DYNAMICS OF POSTPARTUM DISEASES IN NOVOKUZNETSK (2020–2022)

Among the causes of maternal mortality in the Russian Federation, infectious and inflammatory diseases after childbirth and abortion occupy fourth position. A systematic analysis of the prevalence, structure and dynamics of postpartum diseases is necessary for making adequate organizational decisions.

The purpose of the study – to study the frequency, structure and dynamics of postpartum diseases in Novokuznetsk for the period 2020–2022.

Research methods. The analysis was carried out according to the reporting documentation of the gynecological department N 2 of the Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.B. Kurbatov for 2020–2022. Comparisons were made using the Cochran-Mantel-Haenszel test (pgr) with the calculation of the generalized Mantel-Haenszel odds ratio and its 95% confidence interval. Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$. For calculations and plotting, the statistical environment R (v.3d.6, GNU GPL2 license) was used.

Results. The prevalence of postpartum diseases during the studied period varies from 6.1% to 20.1%. Infection of an obstetric surgical wound (29%) and postpartum endometritis (16%) were more often recorded. The incidence of postoper-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-18-25



YLGUHM

Шрамко С.В., Марченко Е.Е., Манагарова О.С., Бричев А.А., Власенко А.Е. АНАЛИЗ СТРУКТУРЫ И ДИНАМИКИ ПОСЛЕРОДОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ В Г. НОВОКУЗНЕЦКЕ (2020–2022 ГГ.) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 18–25.



ative suture seroma and suture failure on the uterus with the development of peritonitis has increased significantly. Postpartum diseases were more often observed in women over 35 years of age, with 3 or subsequent births and high morbidity. In 45.6 % of cases, the diseases were associated with a bacterial factor, while the frequency of detection of microbial associations of opportunistic flora, *E. Faecalis* and *S. Aureus* increased 7-8 times.

Conclusion. The prevalence of postpartum infectious and inflammatory diseases during the study period remains consistently high. To reduce the incidence of complications in the postpartum period, a balanced approach to the choice of delivery method and a reduction in the length of stay in the obstetric hospital are necessary. At the stage of pre-pregnancy preparation, the following are necessary: timely identification and sanitation of foci of infection, effective diagnosis and treatment of anemia with normalization of weight before pregnancy.

Key words: puerperal period; postpartum diseases; endometritis; infection of obstetric wound

Ежедневно в мире умирают около 830 женщин от осложнений, связанных с беременностью и/или родами [1]. Среди причин материнской смертности в России инфекционно-воспалительные заболевания после родов и аборт на протяжении многих лет занимают лидирующее место, уступая первенство экстрагенитальной патологии, послеродовым кровотечениям и эклампсии [2, 3]. Для объективизации причин осложнений в послеродовом периоде и с целью принятия адекватных организационных решений необходим систематический анализ распространенности, структуры и динамики послеродовых заболеваний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

По отчетной документации гинекологического отделения № 2 ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова г. Новокузнецка, специализирующего на оказании помощи родильницам, нуждающимся в госпитализации, проведен анализ структуры и распространенности послеродовых заболеваний за 2020-2022 гг. На основе информации Росстата были сформированы временные ряды, характеризующие число родильниц по определенным признакам. Показатели распространённости рассчитаны по методу Клоппера–Пирсона и представлены с указанием 95% доверительного интервала. Наличие статистически значимых изменений структуры и распространенности в зависимости от года определялось с помощью критерия Кохрана–Армитажа (ptrend). Сравнение нескольких групп в динамике выполнялось с применением критерия Кохрана–Мантеля–Хенселя

(pgr) с расчетом обобщенного отношения шансов Мантеля–Хенселя и его 95% доверительного интервала. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$. Расчёты и графические построения производились с использованием статистической среды R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В Новокузнецке с 2020 г. количество родов ежегодно снижается в среднем на 500 родов, причем за счет женщин, рожавших во 2-й и более раз (рис.). Такая же тенденция к снижению количества родов прослеживается в целом по России. По данным Росстата, в 2022 году в России родились 1306162 детей, что на 6,9 % меньше, чем в 2021 году.

За исследуемый период, наибольшее количество родов наблюдалось в возрастной группе 25-29- и 30-34-летних женщин. Хотя, есть некоторое увеличение количества родов в старшей возрастной группе 40-45 лет.

Всего за 2020-2022 гг. было зарегистрировано 194 случая заболеваний в пuerпериальном периоде: 50 женщин госпитализировано в гинекологическое отделение в 2020 г., в 2021 г. и в 2022 г. – 91 и 53 пациентки соответственно. Распространённость осложнений послеродового периода (на 1000 рожениц) за 2020-2022 гг. составила: в 2020 г. 7,2 [5,3-9,4] ‰, в 2021 г. 13,9 [11,2-17,0] ‰, в 2022 г. 8,8 [6,6-11,5] ‰.

Динамика структуры послеродовых заболеваний (доля указанного заболевания от всех случаев по-

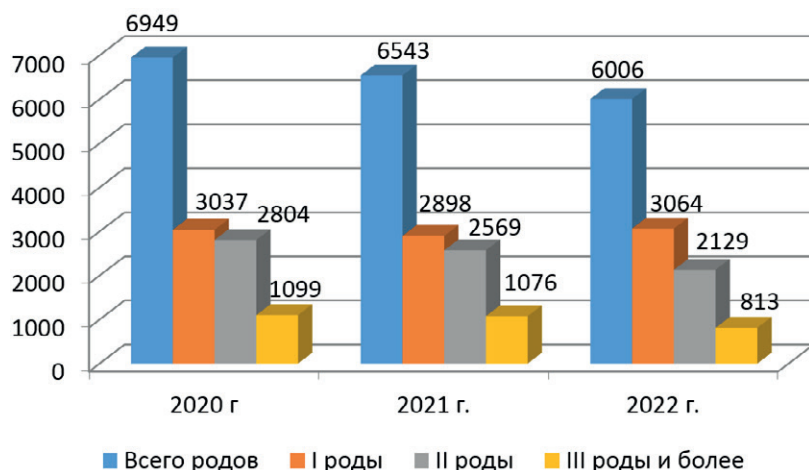


Рисунок
Характеристика рождаемости
в г. Новокузнецке за 2020-2022 гг.
Figure
Characteristics of the birth rate
in Novokuznetsk for 2020-2022

слеродовых заболеваний) и распространенность каждого из них на 1000 родов приведены в таблице 1.

Самым распространенным послеродовым заболеванием было инфицирование хирургической раны (в сумме за 3 года – 29 %, 57/194), на втором месте – послеродовый эндометрит (16 %, 31/194), на третьем – субинволюция матки, гематометра и другие осложнения 14 % (28/194). Хотя, согласно литературным данным, чаще всего послеродовый эндометрит является наиболее распространенным осложнением послеродового периода [4-6].

Было выявлено, что за 2020-2022 гг. статистически значимо увеличилась частота встречаемости серомы послеоперационного шва: с 0 до 20,8 % (11/53) ($p < 0,001$), как и ее распространенность в пересчете на 1000 родов (с 0 до 1,8 [0,9-3,3] %, $p < 0,001$).

Известно, что любая раневая поверхность неизбежно приводит к зиянию лимфатических сосудов, не способных подвергаться тромбированию столь же быстро, как кровеносные сосуды. Это и служит причиной скопления серозного отделяемого с последующим асептическим воспалением, именуемым серомой (или лимфоцеле). Ведущими патогенетическими механизмами формирования серомы считаются недостаточная кооптация кожно-подкожных лоскутов с образованием остаточных полостей после ушивания, пересечение лимфатических коллекторов, местное асептическое воспаление и избыточное применение коагуляции. Любая травма ожогового характера может вызвать некроз, который, в свою очередь, становится основой скопления экссудата. В связи с этим, данный метод должен быть использован исключительно для осуществления гемостаза [7]. Но, наличие серомы послеоперационного шва не требует госпитализации в гинекологическое отде-

ление, достаточно опорожнения серомы с последующим амбулаторным наблюдением. Так или иначе, появление такой нозологии в структуре осложнений послеродового периода у каждой 5-й родильницы (20,8 %) требует глубокого анализа и оценки разумности применения коагуляционных методик и полноценной кооптации тканей.

Динамика распределения женщин с послеродовыми заболеваниями по возрастным группам и их распространенность (на 1000 родов) в каждой из указанных групп приведены в таблице 2.

Большинство женщин с послеродовыми заболеваниями определялись в возрастной группе 25-29 лет (в сумме за 3 года 28 %, 55/194) и 30-34 лет (28 %, 55/194) без какой либо тенденции в группах и динамики за анализируемый период ($p = 0,30$). Показатели распространенности заболеваний несколько ниже в крайних возрастных группах: до 19 лет (3,3 %) и старше 40 лет (2,3 %). В остальных группах распространенность послеродовых заболеваний наблюдалась от 6,1 до 20,1 на 1000 рожениц соответствующего возраста.

Согласно данным литературы, сроки манифестации и госпитализации послеродовых заболеваний в среднем приходится на 4-12-е сутки после родов, в среднем $6,0 \pm 1,2$ суток, в зависимости от формы заболевания [8]. Большинство пациенток поступают в гинекологический стационар до 10 суток после родов (в сумме за 3 года – 47,9 %, 93/194). За исследуемый период статистически значимо ($p < 0,001$) снизилась доля женщин с госпитализацией более 20-ти суток после родов: с 24 % (12/50) до 5,7 % (3/53). При этом отмечается значимое снижение не только доли данного показателя, но и его распространенность на 1000 родов: с 1,7 [0,9-3,0] % до 0,5 [0,1-1,5] % ($p = 0,01$). Каждая 5-я

Таблица 1
Динамика структуры и распространённости послеродовых заболеваний в г. Новокузнецк 2020–2022 гг.
Table 1
Dynamics of the structure and prevalence of postpartum diseases in Novokuznetsk 2020–2022

Диагноз	Показатель	2020 г.	2021 г.	2022 г.	P
Инфицирование хирургической раны	n (%)	16 (32)	26 (28,6)	15 (28,3)	0,68
	на 1000 [95%ДИ] ²	2,3 [1,3-3,7]	4 [2,6-5,8]	2,5 [1,4-4,1]	0,78
Плацентарный полип	n (%)	2 (4)	9 (9,9)	3 (5,7)	0,77
	на 1000 [95%ДИ]	0,3 [0-1]	1,4 [0,6-2,6]	0,5 [0,1-1,5]	0,58
Несостоятельность п/о швов на коже	n (%)	7 (14)	7 (7,7)	3 (5,7)	0,14
	на 1000 [95%ДИ]	1 [0,4-2,1]	1,1 [0,4-2,2]	0,5 [0,1-1,5]	0,34
Послеродовый эндометрит	n (%)	11 (22)	11 (12,1)	9 (17)	0,50
	на 1000 [95%ДИ]	1,6 [0,8-2,8]	1,7 [0,8-3]	1,5 [0,7-2,8]	0,91
Кровотечения в послеродовом периоде	n (%)	3 (6)	7 (7,7)	2 (3,8)	0,63
	на 1000 [95%ДИ]	0,4 [0,1-1,3]	1,1 [0,4-2,2]	0,3 [0-1,2]	0,88
Несостоятельность швов на матке, перитонит	n (%)	1 (2)	3 (3,3)	5 (9,4)	0,07
	на 1000 [95%ДИ]	0,1 [0-0,8]	0,5 [0,1-1,3]	0,8 [0,3-1,9]	0,07
Серома п/о шва	n (%)	0	6 (6,6)	11 (20,8)	< 0,001
	на 1000 [95%ДИ]	0 [0-0,5]	0,9 [0,3-2]	1,8 [0,9-3,3]	< 0,001
Субинволюция матки, гематометра, другие осложнения	n (%)	8 (16)	15 (16,5)	5 (9,4)	0,34
	на 1000 [95%ДИ]	1,2 [0,5-2,3]	2,3 [1,3-3,8]	0,8 [0,3-1,9]	0,70
Гематома п/о шва	n (%)	2 (4)	7 (7,7)	0	0,32
	на 1000 [95%ДИ]	0,3 [0-1]	1,1 [0,4-2,2]	0 [0-0,6]	0,52

пациентка имеет раннюю манифестацию послеродового заболевания и переводится в гинекологическое отделение непосредственно из акушерского стационара.

Нами выявлено статистически значимое увеличение распространенности послеродовых заболеваний у женщин, рожавших в третий и более раз: с 9,1 [4,4-16,7] % до 22,1 [13,2-34,8] % ($p = 0,02$). При этом, распространенность у данной категории женщин была в 1,47 раза выше, чем у женщин с первыми родами (ОШ = 1,47 [95% ДИ 1,1-2,1]) и в 2,1 раза выше, нежели у женщин, рожавших второго ребенка (ОШ = 1,47 [95% ДИ 1,4-3,2]). В свою очередь, в группе женщин со вторыми родами распространенность послеродовых заболеваний наблюдалась в 1,48 раз ниже, нежели у пациенток, рожавших в первый раз (ОШ = 1,48 [95% ДИ 1,06-2,1]).

Структура и распространенность послеродовых заболеваний по паритету родов в динамике за 2020-2022 гг. приведена в таблице 3.

Выполнен сравнительный анализ распространенности послеродовых заболеваний в зависимости от возраста (табл. 4). Было выявлено, что за 2020-2022 гг. статистически значимо увеличилась распространенность несостоятельности шва на матке после кесарева сечения с развитием перитонита у женщин в возрасте старше 35 лет ($p = 0,05$) и распространенность серомы послеоперационного шва у пациенток 26-35 лет ($p = 0,001$).

Проведен сравнительный анализ сроков госпитализации в зависимости от возраста пациенток. Наиболее ранняя манифестация заболевания в послеродовом периоде (до 4 суток) наблюдалась в группе женщин старше 35 лет, при этом она была в 3,3 [95% ДИ 1,1-9,0] раза выше, нежели в возрастной группе пациенток до 25 лет и в 2,4 [95% ДИ 1,2-4,8] раза выше, чем в группе 26-35-летних родильниц. Наши данные полностью согласуются с данными литературы: возраст матери старше 35 лет причисляется к факторам риска развития послеродовых инфекционных заболеваний является [9].

При этом среди женщин моложе 25 лет отмечается статистически значимое снижение ($p = 0,05$) поздней госпитализации (после 20-х суток). В группе первородящих женщин статистически значимо снизилась поздняя госпитализация (более 20 суток) – с 2,6 [1,1-5,2] % до 0,3 [0-1,8] % ($p = 0,02$).

Установлена распространенность послеродовых заболеваний в зависимости от паритета родов. Оказалось, что у женщин с третьими и последующими родами плацентарный полип наблюдался в 7,7 раз чаще, нежели у пациенток, рожавших второй раз (ОШ = 7,7 [95% ДИ 1,5-33]). В свою очередь, распространенность несостоятельности швов на матке с развитием перитонита в 14 раз превышала таковую у пациенток со вторыми родами (ОШ = 14 [95% ДИ 1,8-125]) и у них в 3,4 раза чаще выявлялся послеродовый эндометрит (ОШ = 3,4 [95% ДИ 1,4-7,8]).

Таблица 2
Динамика и распространённость послеродовых заболеваний в возрастном аспекте
Table 2
Dynamics and prevalence of postpartum diseases in terms of age

Возраст	Показатель	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Ptrend
До 19 лет	n (%)	2 (2,2)	3 (5,7)	1 (2)	0,28
	на 1000 [95%ДИ]	9,6 [1,2-34,1]	15,2 [3,2-43,9]	4,4 [0,1-24,5]	0,25
20-24 лет	n (%)	11 (12,1)	6 (11,3)	12 (24)	0,07
	на 1000 [95%ДИ]	9,8 [4,9-17,4]	6,1 [2,3-13,3]	9,3 [4,8-16,2]	0,44
25-29 лет	n (%)	30 (33)	12 (22,6)	13 (26)	0,69
	на 1000 [95%ДИ]	15,5 [10,5-22]	7,3 [3,8-12,8]	6,5 [3,4-11]	0,65
30-34 лет	n (%)	23 (25,3)	17 (32,1)	15 (30)	0,80
	на 1000 [95%ДИ]	11,2 [7,1-16,8]	9 [5,2-14,3]	7,1 [4-11,7]	0,51
35-39 лет	n (%)	22 (24,2)	13 (24,5)	9 (18)	0,43
	на 1000 [95%ДИ]	20,1 [12,6-30,3]	12,2 [6,5-20,8]	8,2 [3,7-15,4]	0,40
40 лет и старше	n (%)	3 (3,3)	2 (3,8)	0	0,23
	на 1000 [95%ДИ]	13,3 [2,8-38,5]	8,5 [1-30,3]	0 [0-17,7]	0,33

Таблица 3
Динамика структуры и распространённости послеродовых заболеваний в зависимости от паритета родов
Table 3
Dynamics of the structure and prevalence of postpartum diseases depending on the parity of births

Паритет	Показатели	2020 г.	2021 г.	2022 г.	Ptrend
Первые	n (%)	22 (44)	47 (51,6)	25 (47,2)	0,76
	на 1000 [95%ДИ]	7,2 [4,5-10,9]	16,2 [11,9-21,5]	8,2 [5,3-12]	0,73
Вторые	n (%)	18 (36)	26 (28,6)	10 (18,9)	0,07
	на 1000 [95%ДИ]	6,4 [3,8-10,1]	10,1 [6,6-14,8]	4,7 [2,3-8,6]	0,59
Третьи и последующие	n (%)	10 (20)	18 (19,8)	18 (34)	0,09
	на 1000 [95%ДИ]	9,1 [4,4-16,7]	16,7 [9,9-26,3]	22,1 [13,2-34,8]	0,02

Кроме того, у женщин с 3-ми и последующими родами в 3,3 раза чаще наблюдалась ранняя манифестация заболевания (до 4-х суток) и, соответственно, госпитализация в гинекологическое отделение, в сравнении с пациентками, рожавшими второй раз (ОШ = 3,3 [95%ДИ 1,4-7,7]).

В свою очередь, у женщин с первыми и вторыми родами определялась значимо высокая встречаемость серомы послеоперационного шва – с 0 до 1,6 [0,5-3,8] % (p = 0,04) и с 0 до 1,9 [0,5-4,8] % (p = 0,01) соответственно.

За последние три года среди пациенток с послеродовыми заболеваниями отмечалось статистически значимое снижение (p < 0,001) доли женщин с ранним сексуальным дебютом (до 18 лет) – с 44 % (22/50) до 9,4 % (5/53). В свою очередь, данные других авторов, напротив, свидетельствуют о том, что каждая 3-я пациентка (29 %) с осложнениями послеродового периода отмечает ранее начало половой жизни, в том числе до 15 лет – 4 % [4]. Кроме того, значимо сократилась (p = 0,01) доля пациенток с указаниями на наличие воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) в анамнезе – с 26 % (13/50) до 7,5 % (4/53). В каждом третьем случае женщины имели медицинские аборт и в каждом четвертом – выкидыши в анамнезе, в

2/3 случаев – миомэктомии, в 3 раза увеличилась доля пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения.

Более чем в половине случаев у пациенток с послеродовыми заболеваниями диагностировалась анемия (54-66 %). При этом частота анемии во время беременности ежегодно увеличивается на 13,9 % [10]. Согласно данным литературы, анемия наиболее часто ассоциируется с послеродовыми осложнениями, увеличивая риск развития эндометрита после кесарева сечения 5,5 раз. Это причисляет анемию к факторам риска развития послеоперационных инфекционно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде [11]. В свою очередь, в Хабаровске у женщин с послеродовыми осложнениями экстрагенитальные заболевания имеют иную структуру и частоту: хронический пиелонефрит (51,4 %), ОРВИ (34,3 %), хронический ринит и тонзиллит (14,3 %) и заболевания органов дыхания (12,8 %) [12]. Наличие таких существенных различий в структуре соматической патологии у женщин с послеродовыми заболеваниями в регионах, территориально значимо отдаленных друг от друга, без глубокого анализа не представляется возможным.

Согласно данным литературы, ожирение увеличивает риск развития послеродовых осложнений в

Таблица 4
Динамика распространенности послеродовых заболеваний по возрастным группам
Table 4
Dynamics of the prevalence of postpartum diseases by age groups

Показатели	Возраст (лет)	2020 г.		2021 г.		2022 г.		Ptrend	Pgr
		абс.	на 1000	абс.	на 1000	абс.	на 1000		
Инфекция акушерско-хирургической раны	До 25	2	1,3 [0,2-4,8]	3	2,3 [0,5-6,6]	5	4,3 [1,4-9,9]	0,13	0,87
	26-35	9	2,2 [1-4,1]	17	4,3 [2,5-6,8]	8	2,3 [1-4,5]	0,88	
	> 35	5	3,8 [1,2-8,9]	6	4,5 [1,7-9,9]	2	1,5 [0,2-5,5]	0,31	
Остатки плацентарной ткани	До 25	2	1,3 [0,2-4,8]	1	0,8 [0-4,2]	0	-	0,21	0,15
	26-35	0	-	4	1 [0,3-2,6]	2	0,6 [0,1-2]	0,25	
	> 35	0	-	4	3 [0,8-7,7]	1	0,8 [0-4,3]	0,58	
Расхождение швов п/о швов	До 25	1	0,7 [0-3,7]	1	0,8 [0-4,2]	1	0,9 [0-4,7]	0,86	0,89
	26-35	5	1,2 [0,4-2,8]	5	1,3 [0,4-2,9]	1	0,3 [0-1,6]	0,20	
	> 35	1	0,8 [0-4,2]	1	0,8 [0-4,2]	1	0,8 [0-4,3]	1,00	
Послеродовый эндометрит	До 25	4	2,6 [0,7-6,7]	2	1,5 [0,2-5,4]	0	-	0,08	0,16
	26-35	5	1,2 [0,4-2,8]	6	1,5 [0,6-3,3]	4	1,1 [0,3-2,9]	0,94	
	> 35	2	1,5 [0,2-5,5]	3	2,3 [0,5-6,6]	5	3,8 [1,2-9]	0,24	
Кровотечения	До 25	1	0,7 [0-3,7]	2	1,5 [0,2-5,4]	1	0,9 [0-4,7]	0,84	0,48
	26-35	2	0,5 [0,1-1,8]	4	1 [0,3-2,6]	1	0,3 [0-1,6]	0,76	
	> 35	0	-	1	0,8 [0-4,2]	0	-	1	
Несостоятельность швов на матке, перитонит	До 25	1	0,7 [0-3,7]	1	0,8 [0-4,2]	0	-	0,47	0,19
	26-35	0	-	1	0,3 [0-1,4]	2	0,6 [0,1-2]	0,12	
	> 35	0	-	1	0,8 [0-4,2]	3	2,3 [0,5-6,7]	0,05	
Серома п/о шва	До 25	0	-	1	0,8 [0-4,2]	2	1,7 [0,2-6,1]	0,11	0,90
	26-35	0	-	3	0,8 [0,2-2,2]	8	2,3 [1-4,5]	0,001	
	> 35	0	-	2	1,5 [0,2-5,5]	1	0,8 [0-4,3]	0,48	
Субинвалюция матки, гематометра, другие осложнения	До 25	2	1,3 [0,2-4,8]	1	0,8 [0-4,2]	0	0 [0-3,1]	0,21	0,47
	26-35	5	1,2 [0,4-2,8]	10	2,5 [1,2-4,6]	3	0,8 [0,2-2,5]	0,75	
	> 35	1	0,8 [0-4,2]	4	3 [0,8-7,7]	2	1,5 [0,2-5,5]	0,64	
Гематома п/о шва	До 25	0	-	1	0,8 [0-4,2]	0	-	0,92	0,45
	26-35	2	0,5 [0,1-1,8]	3	0,8 [0,2-2,2]	0	-	0,33	
	> 35	0	-	3	2,3 [0,5-6,6]	0	-	1	

3 раза [13]. Результаты нашего исследования полностью подтверждают наличие такого риска. Нами установлено статистически значимое увеличение доли женщин, страдающих ожирением ($p = 0,04$), при возникновении осложнений послеродового периода. Кроме того, за последние три года в 3 раза чаще регистрировалась гипертоническая болезнь ($p = 0,04$) у пациенток с послеродовыми заболеваниями, что совпадает с данными литературы о наличии корреляционной зависимости ожирения беременных, гестационной гипертензии и преэклампсии [14].

Результаты нашего исследования свидетельствуют о статистически значимом снижении доли женщин с отсутствием роста микроорганизмов ($p = 0,03$) и с отсутствием посева ($p = 0,01$). В свою очередь, нами установлено, что в генезе послеродовых заболеваний отмечается значимое увеличение роли *E. Faecalis* ($p = 0,01$), *S. aureus* ($p = 0,01$) и микробных ассоциаций условно патогенных микроорганизмов ($p = 0,04$), что совпадает с результатами исследований других авторов [15]. Причем, за исследуемый период, частота выявления указанной ассоциации микробиоты увеличилась в 7-8 раз. Согласно данным литературы, в настоящее время ведущая роль, как причинных факторов воспалительных заболеваний в послеродовом периоде принадлежит именно условно-патогенной флоре, что полностью совпадает с результатами нашего исследования [16].

ВЫВОДЫ

Распространенность послеродовых заболеваний в г. Новокузнецке (2020-2022 гг.) варьирует от 6,1 до 20,1/1000 родов.

Лидирующее место в структуре послеродовых заболеваний принадлежит инфицированию акушерской раны (29 %), на втором месте – нагноение раны промежности (11,1 %), на третьем – гематометра (33,6 %). В среднем, у каждой 4-й пациентки (23,26 %) гематометра формируется на фоне остатков плацентарной ткани.

За исследуемый период статистически значимо увеличилась распространенность перитонита с несостоятельностью швов на матке и серомы послеоперационного шва.

Значимое увеличение послеродовых заболеваний наблюдается в возрастной группе женщин старше 35 лет, с 3-ми и последующими родами и высокой морбидностью (ожирение, анемия, гипертоническая болезнь).

В 45,6 % случаев послеродовые заболевания ассоциировались с бактериальным фактором: в 35,6 % – с монокультурами, в 10 % – с микробными ассоциациями условно-патогенной флоры. В 7-8 раз увеличилась частота выявления *E. Faecalis* (с 2 % до 17 %, $p = 0,01$), *S. aureus* (с 2 % до 15,1 %, $p = 0,01$) и микробных ассоциаций условно-патогенной флоры (с 2 % до 15,1 %, $p = 0,04$).

Для снижения частоты осложнений послеродового периода необходим взвешенный подход к выбору метода родоразрешения со снижением количества необоснованных оперативных родов и сокращении сроков пребывания в акушерском стационаре. На этапе прегравидарной подготовки необходимы своевременное выявление и санирование очагов инфекции, эффективная диагностика и лечение анемии с нормализацией веса перед наступлением беременности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Contro E, Jauniaux E. Puerperal sepsis: what has changed since Semmelweis's time. *BJOG*. 2017; 124(6): 936. DOI: 10.1111/1471-0528.14377
2. Davydov AI, Pashkov VM, Klindukhov IA. Acute endometritis after cesarean section. Uterine necrosis in combination with abdominal wall abscess. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(2): 129-131. Russian (Давыдов А.И., Пашков В.М., Клиндухов И.А. Острый эндометрит после кесарева сечения. Некроз матки в сочетании с абсцессом передней брюшной стенки // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 2. С. 129-131.) DOI: 10.20953/1726-1678-2019-2-129-131
3. Minnullina FF, Egamberdieva LD, Mukhametzyanova LM. Prevention and treatment of postpartum complications. *Practical medicine*. 2021; 19(4): 84-88. Russian (Миннуллина Ф.Ф., Эгамбердиева Л.Д., Мухаметзянова Л.М. Профилактика и лечение послеродовых осложнений // Практическая медицина. 2021. Т. 19, № 4. С. 84-88.) DOI: 10.32000/2072-1757-2021-4-84-88
4. Galkina DE. Clinical and anamnestic features of women with purulent-inflammatory postpartum diseases (according to Krasnoyarsk and Krasnoyarsk territory). *Tezisy VIII Obshcherossiyskogo konferents-marafona «Perinatal'naya meditsina: ot pregravidarnoy podgotovki k zdorovomu materinstvu i detstvu» (10-12 fevralya 2022 goda. Sankt-Peterburg)*. М., 2022. Р. 16-18. Russian (Галкина Д.Е. Клинико-анамнестические особенности женщин с гнойно-воспалительными послеродовыми заболеваниями (по данным Красноярска и Красноярского края) // Тезисы VIII Общероссийского конференц-марафона «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (10-12 февраля 2022 года. г. Санкт-Петербург). М., 2022. С. 16-18.)
5. Barinov SV, Blauman ES, Tirskaia Yul, Shkabarnia LL, Popova LD, Medyannikova IV. Risk factors and peculiarities of postpartum endometritis. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017; 2(69): 22-28. Russian (Баринов С.В., Блауман Е.С., Тирская Ю.И., Шкабарня Л.Л., Попова Л.Д., Медяникова И.В. Факторы риска развития и особенности течения послеродового эндометрита // Мать и Дитя в Кузбассе. 2017. № 2(69). С. 22-28.)
6. Smirnova SS, Golubkova AA, Alimov AV, Bolshakova AN, Akimkin VG. The clinical and epidemiological characteristics of risk factors for postoperative endometritis in puerperas. *Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items*. 2020; 10(1): 30-35. Russian (Смирнова С.С., Голубкова А.А., Алимов А.В., Большакова А.Н., Акимкин В.Г. Клинико-

- эпидемиологическая характеристика факторов риска послеоперационного эндометрита у рожениц // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2020. Т. 10, № 1. 30-35.) DOI: 10.18565/epidem.2020.10.1.30-5
7. Durlshcher VM, Kotelevsky EV, Ignatenko VV, Motuzenko GA. A method for preventing the formation of seromas in the surgical treatment of giant postoperative ventral hernias. *Vestnik hirurgicheskoy gastroenterologii*. 2022; 3: 34-39. Russian (Дурлештер В.М., Котелевский Е.В., Игнатенко В.В., Мотузенко Г.А. Способ профилактики образования сером при хирургическом лечении гигантских послеоперационных вентральных грыж //Вестник хирургической гастроэнтерологии. 2022. № 3. 34-39.)
 8. Apresyan SV, Dimitrova VI, Slyusareva OA. Diagnosis and treatment of postpartum purulent-septic diseases. *Doctor.Ru*. 2018; 6(150): 17-24. Russian (Апресян С.В., Димитрова В.И., Слюсарева О.А. Диагностика и лечение послеродовых гнойно-септических заболеваний //Доктор.Ру. 2018. № 6(150). С. 17-24.) DOI: 10.31550/1727-2378-2018-150-6-17-24
 9. Zhilinkova NG, Solovyeva AV, Zulumyan TN, Botasheva KE, Teplov KV, Ershova GK. Predicting the risk of postpartum infectious complications. *Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training*. 2020; 8(3). Supplement: 36-44. Russian (Жилинкова Н.Г., Соловьева А.В., Зулумян Т.Н., Боташева К.Э., Теплов К.В., Елдашова Г.К. Прогнозирование риска послеродовых инфекционных осложнений //Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2020. Т. 8, № S3(29). С. 36-44.) DOI: 10.24411/2303-9698-2020-13906
 10. Nechaeva YuV, Kozelko NA. Features of complications of the period of pregnancy and postnatal conditions. *Sakharov readings 2021: environmental problems of the XXI century: Proceedings of the 21st intern. scien. conf.* In 2 parts. Part 1. Minsk, 2021. P. 304-307. Russian (Нечаева Ю.В., Козелько Н.А. Особенности осложнений периода беременности и послеродовых состояний //Сахаровские чтения 2021 года: экологические проблемы XXI века: Материалы 21-й международной научной конференции. В 2-х частях. Часть 1. Минск, 2021. С. 304-307.) DOI: 10.46646/SAKH-2021-1-304-307
 11. Korobkov NA, Bakulina NV, Lodyagina NS. Anemia of inflammation – a predictor of the development of postoperative infection in obstetrics. *Herald of North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov*. 2022; 14(4): 53-61. Russian (Коробков Н.А., Бакулина Н.В., Лодягина Н.С. Анемия воспаления – предиктор развития послеоперационной инфекции в акушерстве //Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2022. Т. 14, № 4. С. 53-61.) DOI: 10.17816/mechnikov114844
 12. Krumm OA, Shatalova IG. Prevention of postpartum infectious complications in women at risk of infection. *Current issues of modern medicine: Materials of the III Far Eastern Medical Youth Forum*. Khabarovsk, 2019. P. 7-10. Russian (Крумм О.А., Шаталова И.Г. Профилактика послеродовых инфекционных осложнений у женщин инфекционного риска // Актуальные вопросы современной медицины: Матер. III Дальневост. мед. молод. форума. Хабаровск, 2019. С. 7-10.)
 13. Karahalis LYu, Mogilina MN. Effect of increased body weight and obesity on the incidence of gynecological pathology, during childbirth, postnatal period and the state of newborns. *Gynecology*. 2016; 18(6): 67-70. Russian (Карахалис Л.Ю., Могиллина М.Н. Влияние повышенной массы тела и ожирения на частоту гинекологической патологии, течение родов, послеродовый период и состояние новорожденных //Гинекология. 2016. Т. 18, № 6. С. 67-70.)
 14. Markelova AN, Amri MS. Evaluation of the frequency of detectability of obstetric complications in pregnant women with obesity. *International journal of applied and fundamental research*. 2020; 3: 50-54. Russian (Маркелова А.Н., Амри М.С. Оценка частоты выявляемости акушерских осложнений у беременных с ожирением //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2020. № 3. 50-54.) DOI: 10.17513/mjpf.13035
 15. Ivannikov NYu, Mitichkin AE, Dimitrova VI, Slyusareva OA, Khlynova SA, Dobrokhotova JE. Modern approaches to the treatment of postpartum purulent-septic diseases. *Medical Council*. 2019; (7): 58-69. Russian (Иванников Н.Ю., Митичкин А.Е., Димитрова В.И., Слюсарева О.А., Хлынова С.А., Доброхотова Ю.Э. Современные подходы в лечении послеродовых гнойно-септических заболеваний //Медицинский Совет. 2019. № 7. С. 58-69.) DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-58-69
 16. Blauman ES, Tirskaia YuI, Popova LD. Microbiological characteristics pathogenic microbiota in patients with postpartum endometritis. *Medical science and education of Ural*. 2017; 18(2): 7-11. Russian (Блауман Е.С., Тирская Ю.И., Попова Л.Д. Микробиологическая характеристика патогенной микробиоты у больных с послеродовым эндометритом // Медицинская наука и образование Урала. 2017. Т. 18, № 2(90). С. 7-11.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ШРАМКО Светлана Владимировна

654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 34, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

E-mail: shramko_08@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ШРАМКО Светлана Владимировна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru

<p>МАРЧЕНКО Екатерина Евгеньевна, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: e.e.marchenko@internet.ru</p>	<p>MARCHENKO Ekaterina Evgenievna, clinical resident of department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: e.e.marchenko@internet.ru</p>
<p>МАНАГАРОВА Ольга Сергеевна. клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: olgamo98@yandex.ru</p>	<p>MANAGAROVA Olga Sergeevna, clinical resident of department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: olgamo98@yandex.ru</p>
<p>БРИЧЕВ Александр Александрович, врач акушер-гинеколог, зав. гинекологическим отделением № 2, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: neclud86@gmail.com</p>	<p>BRICHEV Alexander Alexandrovich, obstetrician-gynecologist, head of the gynecological department N 2, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: neclud@gmail.com</p>
<p>ВЛАСЕНКО АННА ЕГОРОВНА, канд. техн. наук, ведущий специалист центра доказательной медицины и биостатистики, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru</p>	<p>VLASENKO ANNA EGOROVNA, candidate of medical sciences, leading specialist of the center for evidence-based medicine and biostatistics, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru</p>

Статья поступила в редакцию 8.11.2023 г.

Былым Г.В., Носкова О.В., Литвинова Е.В.

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького,
г. Донецк, Россия

ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ

Цель исследования – изучить состояние внутриутробного плода у беременных с хроническим и гестационным пиелонефритом и оценить влияние озонотерапии на основные показатели фетоплацентарной системы.

Материалы и методы. Было обследовано 98 беременных в возрасте $29,50 \pm 0,82$ лет с хроническим и гестационным пиелонефритом, находившихся на лечении в родильном отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения за период с 2020 по 2022 гг. В зависимости от проводимой терапии пациентки были разделены на две основные группы. В I группу вошли 48 беременных, которым назначалась традиционная схема лечения пиелонефрита. Во II группу вошли 50 беременных с пиелонефритом, у которых традиционная схема лечения была дополнена внутривенным введением озонированного физиологического раствора. Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин.

Результаты. До начала лечения в сроке гестации 34–35 недель у беременных исследуемых групп проведено ультразвуковое исследование системы мать–плацента–плод и выявлены кальцификаты, петрификаты, расширение межворсинчатого пространства, многоводие, маловодие, синдром задержки развития плода, двойной контур головки и живота плода.

После проведенного лечения произошло улучшение кардиотокографических показателей у женщин II группы под влиянием озонотерапии, что свидетельствует о положительных изменениях состояния фетоплацентарной системы – уменьшилось общее количество и амплитуда децелераций, а количество движений плода ($10,6 \pm 2,7$) стало более приближенным к контролю ($p > 0,05$).

Все показатели биофизического профиля плода у женщин II группы с пиелонефритом, получавших озонотерапию, достоверно не отличались от контрольных ($p > 0,05$) и приобрели статистическую разницу только в отношении показателей беременных I группы ($p < 0,05$). Применение медицинского озона в комплексном лечении пиелонефрита способствовало уменьшению в 2,0 раза по сравнению с беременными, получавшими традиционную терапию, количества преждевременных и патологических родов в 2,1 и 1,6 раза соответственно, кесарева сечения в 1,7 раза и случаев синдрома дыхательных расстройств плода в 2,1 раза ($p < 0,05$).

У новорожденных, матери которых получали озонотерапию в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности на фоне пиелонефрита, перинатальное поражение ЦНС наблюдалось в 1,6 раза реже ($p < 0,05$), реализация внутриутробного инфицирования – в 2,6 раза реже ($p < 0,05$), чем у новорожденных, матери которых получали традиционное лечение.

Выводы. Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий оказывает положительный эффект на деятельность системы мать–плацента–плод, приводит к снижению осложнений, связанных с гестацией, в среднем в 1,6–2,6 раза. Включение озонотерапии в комплексное лечение беременных с пиелонефритом способствует снижению количества перинатальных осложнений в 2,0 раза по сравнению с беременными, получавшими традиционный комплекс лечебных мероприятий ($p < 0,05$).

Ключевые слова: пиелонефрит; беременные; фетоплацентарная система; озонотерапия

Bylym G.V., Noskova O.V., Litvinova E.V.

M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia

OPTIMIZATION OF THERAPEUTIC MEASURES IN PREGNANT WOMEN WITH PYELONEPHRITIS

Objective to study the condition of the intrauterine fetus in pregnant women with chronic and gestational pyelonephritis and to evaluate the effect of ozone therapy on the main indicators of the fetoplacental system.

Materials and methods. 98 pregnant women aged 29.50 ± 0.82 years with chronic and gestational pyelonephritis who were treated in the maternity ward of the Donetsk Clinical Territorial Medical Association for the period from 2020 to 2022 were examined. Depending on the therapy, the patients were divided into two main groups. Group I included 48 pregnant women who were prescribed a traditional treatment regimen for pyelonephritis. Group II included 50 pregnant women with pyelonephritis, in whom the traditional treatment regimen was supplemented with intravenous administration of ozonated saline solution. The control group consisted of 30 healthy pregnant women.

Results. Before the start of treatment at 34–35 weeks of gestation, pregnant women in the study groups underwent an ultrasound examination of the mother–placenta–fetus system and identified calcifications, petrification, expansion of the intervillous space, polyhydramnios, oligohydramnios, fetal growth retardation syndrome, double contour of the fetal head and abdomen.

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-26-31



FKMWVP

Былым Г.В., Носкова О.В., Литвинова Е.В. ОПТИМИЗАЦИЯ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ПИЕЛОНЕФРИТОМ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 26–31.



After the treatment, there was an improvement in cardiocographic parameters in women of group II under the influence of ozone therapy, which indicates positive changes in the state of the fetoplacental system - the total number and amplitude of decelerations decreased, and the number of fetal movements (10.6 ± 2.7) became closer to the control ($p > 0.05$).

All indicators of the biophysical profile of the fetus in women of group II with pyelonephritis who received ozone therapy did not differ significantly from the controls ($p > 0.05$) and acquired a statistical difference only in relation to the indicators of pregnant women of group I ($p < 0.05$). The use of medical ozone in the complex treatment of pyelonephritis contributed to a 2.0-fold decrease in the number of premature and pathological births by 2.1 and 1.6 times, respectively, cesarean section by 1.7 times and cases of fetal respiratory disorders syndrome by 2.1 times ($p < 0.05$) compared to pregnant women receiving traditional therapy.

In newborns whose mothers received ozone therapy in the complex treatment of fetoplacental insufficiency against the background of pyelonephritis, perinatal CNS damage was observed 1.6 times less often ($p < 0.05$), the realization of intrauterine infection was 2.6 times less often ($p < 0.05$) than in newborns whose mothers received traditional treatment.

Conclusions. The proposed complex of therapeutic and preventive measures has a positive effect on the activity of the mother-placenta-fetus systems, leads on average to a decrease in complications associated with gestation by 1.6-2.6 times. The inclusion of ozone therapy in the complex treatment of pregnant women with pyelonephritis helps to reduce the number of perinatal complications by 2.0 times compared with pregnant women who received a traditional set of therapeutic measures ($p < 0.05$).

Key words: pyelonephritis; pregnant women; fetoplacental system; ozone therapy

Состояние здоровья женщины на этапе планирования беременности имеет большое значение для нормального течения беременности, родов и послеродового периода. Помимо осложнений, непосредственно связанных с репродуктивной системой беременной, немаловажную роль играют и обострения хронических воспалительных заболеваний в гестационном периоде.

Беременные женщины с хроническими заболеваниями почек относятся к группе высокого риска развития акушерских и перинатальных осложнений вне зависимости от стадии заболевания [1].

Крайне неблагоприятное влияние на состояние внутриутробного плода и новорожденного оказывают гестационный пиелонефрит или обострение хронического пиелонефрита во время беременности. По данным литературы, любая инфекция мочевыводящих путей связана, прежде всего, с увеличением относительного риска преждевременного прерывания беременности, рождения детей с низкой массой тела и недоношенностью [1-3]. Хронический и гестационный пиелонефрит у беременных женщин вызывают серьезные осложнения, вплоть до развития уросепсиса [3, 4].

Несмотря на значительные достижения современного акушерства по профилактике, диагностике и лечению пиелонефрита у беременных, данная проблема до сих пор остается актуальной. У новорожденных от матерей с пиелонефритом нарушена адаптация и заболеваемость в постнатальном периоде, что обуславливает повышение перинатальной смертности до 25-60 на 1000 родов и увеличение риска отставания в умственном развитии [5].

Пиелонефрит у беременных является не простой диагностической и терапевтической задачей. Приведенное описание клинического случая в данном исследовании показало необходимость всесторонней своевременной диагностики и лечения инфекции мочевыводящих путей у пациенток, имеющих в анамнезе хронические воспалительные заболевания мочевых путей. Такие пациентки входят в группу высокого риска по возникновению инфекции мочевых путей во время беременности [6].

Сложность выше указанной проблемы заключается в том, что современное акушерство имеет в своем арсенале огромный резерв антибактериальных, дезинтоксикационных, антисептических, иммуномодулирующих препаратов для лечения пиелонефрита и осложнений беременности. Однако при выборе антимикробного препарата для лечения инфекции мочевого тракта у беременных мы должны учитывать, в первую очередь, его безопасность и переносимость.

Некоторые группы препаратов противопоказаны при беременности, так как могут вызвать многочисленные осложнения [7, 8].

Согласно данным литературы, в комплексное лечение у беременных с наличием хронических источников инфекции в организме целесообразно включать медицинский озон [6, 9-11]. Применение озонотерапии во время беременности способствует значительному уменьшению среди новорожденных случаев перинатальной энцефалопатии гипоксического генеза, по сравнению с тем, где в аналогичные сроки гестации назначались растительные уросептики, адаптогены и витамины. Учитывая, что медицинский озон используется для лечения и профилактики фетоплацентарной недостаточности у беременных с инфекцией мочевыводящего тракта, это явилось основанием включения озонотерапии в комплекс лечебно-профилактических мероприятий у беременных с пиелонефритом [9].

Цель исследования – изучить состояние внутриутробного плода у беременных с хроническим и гестационным пиелонефритом и оценить влияние озонотерапии на основные показатели фетоплацентарной системы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были обследованы 98 беременных в возрасте $29,50 \pm 0,82$ лет с хроническим и гестационным пиелонефритом, находившихся на лечении в родильном отделении Донецкого клинического территориального медицинского объединения (г. Донецк) за период с 2020 по 2022 гг.

В зависимости от проводимой терапии, пациентки были разделены на две основные группы. Обе группы были репрезентативны по возрасту, социальному статусу, акушерско-гинекологическому и соматическому анамнезу, а также по сроку гестации. В I группу вошли 48 беременных, которым назначалась традиционная схема лечения пиелонефрита согласно Приказу № 837 от 08.05.2019 г. МЗ Донецкой Народной Республики «Ведение беременности и родов у женщин, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями почек и мочевыводящих путей». Во II группу вошли 50 беременных с пиелонефритом, у которых традиционная схема лечения была дополнена внутривенным введением озонированного физиологического раствора. Концентрация озона составила 0,4-0,6 мг/мл, доза вводимого раствора – 200,0 мл, количество сеансов – 5-7 (в зависимости от состояния пациентки, переносимости процедуры). Контрольную группу составили 30 здоровых беременных женщин.

Эхографическое исследование матки и плода проводилось на аппарате «Sanolone-1» в III триместре с определением общепринятых фетометрических параметров – бипариетального размера (БПР) и окружности головки (ОГ), диаметра живота (ДЖ) и окружности живота (ОЖ), длины бедренной кости (ДБК). Биофизический профиль плода определялся по методике А.М. Vintzileos et al. [12].

Для оценки состояния и характера сердечной деятельности плода проводилось кардиотокографическое (КТГ) исследование с использованием нестрессового теста на биомониторе «ВМТ-9141». Запись проводили в течение 30 минут со скоростью движения ленты 1 см/мин. При расшифровке кардиотокограмм учитывали следующие показатели: базальную частоту сердечных сокращений (БЧСС) плода, уд/мин; мгновенные осцилляции, амплитуду мгновенных осцилляций (АМО), уд/мин; частоту мгновенных осцилляций (ЧМО), уд/мин; акцелерации (повышение частоты сердечных сокращений плода: частоту акцелераций (ЧА), уд. за 30 мин.; амплитуду акцелераций (АА), уд/мин; среднюю продолжительность акцелераций (СПА) сек; общую продолжительность акцелераций (ОПА), сек); децелерации – временное уменьшение частоты сердцебиения плода глубиной не менее 15 ударов за 1 минуту и в течение не менее 15-20 секунд (частоту децелераций (ЧД), уд. за 30 мин.; амплитуду децелераций (АД), уд/мин.; движения плода за 30 минут).

Все клинические исследования были проведены с соблюдением этических норм, предусмотренных Хельсинкской Декларацией 1975 г., и поправками 2005 г. после полученного добровольного информированного согласия пациенток.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета анализа в табличном редакторе Excel. Вычисляли средние величины, ошибку средних, абсолютную и относительную частоту признака, порог достоверности расхождений $p < 0,05$ (критерий Стьюдента и метод углового преобразования Фишера).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До начала лечения в сроке гестации 32-33 недели у беременных исследуемых групп мы провели ультразвуковое исследование системы мать-плацента-плод и выявили признаки преждевременного созревания плаценты. Наличие кальцификатов и расширение межворсинчатого пространства в 2,8 раза чаще встречались у беременных I (13 (27,1 %)) и II групп с пиелонефритом (14 (28,0 %)) по сравнению с показателем в контрольной группе (3 (10,0 %)) ($p < 0,05$). Также на УЗИ визуализировалось патологическое состояние околоплодных вод: многоводие, маловодие (I группа 14 (29,1 %); II группа 15 (30,0 %)) и патологическое состояние внутриутробного плода: синдром задержки развития плода (I группа 4 (8,3 %); II группа – 4 (8,0 %)). В контрольной группе наблюдались единичные случаи патологического состояния околоплодных вод (2 (6,7 %)) и внутриутробного плода (1 (3,3 %)). По частоте патологии околоплодных вод разница между показателями в двух группах пациенток с пиелонефритом и в контрольной группе составила 22,8 % ($p < 0,05$), а по частоте патологии плода – 4,8 % ($p < 0,05$).

Учитывая полученные результаты, мы предположили, что использование разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий с применением озонотерапии у беременных с пиелонефритом приведет к улучшению показателей системы мать-плацента-плод.

Ультразвуковая фетометрия и исследование плаценты проводилось в 35-36 недель беременности у женщин исследуемых групп.

Как видно из таблицы 1, показатели БПР, ДЖ, ОГ, ДБК у женщин II-й и контрольной групп статистически не различались между собой. Но зафиксировано достоверное уменьшение ($p < 0,05$) показателя ОЖ у женщин I группы относительно контрольной и II группы ($p < 0,05$). Отсюда коэффициент у женщин I группы (23,0 ± 0,4) также был увеличенным ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей контрольной и II-й групп (21,4 ± 0,6 и 21,7 ± 0,3) ($p < 0,05$). При ультразвуковом исследовании у 9 (18,7 %) беременных I группы были изменения в структуре плаценты, а именно: отек – у 6 (12,5 %), варикозное расширение сосудов – у 5 (10,4 %), контрастность базальной пластины – у 7 (14,5 %), расширение чашечно-лоханочной системы плода – у 4 (8,3 %) женщин. В отличие от этого, во II-й группе подобные изменения при сонографическом исследовании наблюдались в сумме у 7 (14,0 %) пациенток.

Таким образом, в проведенных исследованиях определяется благоприятное влияние разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий у женщин II-й группы с пиелонефритом на внутриутробное состояние плода, где общие значения показателей ультразвуковой фетометрии практически не отличались от показателей контрольной группы.

Исследования функционального состояния плода по данным КТГ проводилось в сроке гестации 35-36 недель у женщин исследуемых групп.

Показатели базального ритма сердечных сокращений плода при беременности у женщин обследуемых групп приведены в таблице 2.

Показатели ЧА за 30 минут ($12,1 \pm 0,9$), АА за минуту ($21,3 \pm 1,5$), СПА ($31,2 \pm 1,9$) и ОПА ($347,7 \pm 30,3$) во II-й группе были достоверно снижены ($p < 0,05$) относительно аналогичных показателей I-й группы, а также с контрольной группой не зафиксировано статистического расхождения. Аналогичная закономерность во II-й группе наблюдалась и со стороны показателей реакций децелераций сердечно-сосудистой системы плода, которые были приближены к показателям беременных контрольной группы и были достоверно уменьшенными относительно показателей беременных I-й группы – ЧД ($0,8 \pm 0,2$) и АД ($14,5 \pm 0,9$), $p < 0,05$.

Таким образом, по данным КТГ у женщин II-й группы под влиянием предложенного комплекса лечебно-профилактических мероприятий произошло улучшение кардиотокографических показателей, что свидетельствует о положительных изменениях состояния фетоплацентарной системы – произошло уменьшение общего количества и амплитуды децелераций, а количество движений плода ($10,6 \pm 2,7$) приблизилось к показателям контрольной группы ($p > 0,05$).

Биофизический профиль плода у женщин обследуемых групп определялся при беременности 35-36 недель (табл. 3).

Как видно из таблицы 3, все показатели БПП у женщин II-й группы с пиелонефритом, получавших озонотерапию, достоверно не различались от контрольных ($p > 0,05$) и приобрели статистическую разницу только в отношении показателей беременных I-й группы ($p < 0,05$), получавших традиционное лечение.

Таблица 1
Результаты исследования ультразвуковой фетометрии у женщин обследованных групп ($M \pm m$)

Table 1
Results of the study of ultrasound fetometry in women of the examined groups ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	I группа (n = 48)	II группа (n = 50)
Бипариетальный размер	$9,3 \pm 0,7$	$9,2 \pm 0,4$	$9,2 \pm 0,6$
Диаметр живота	$10,6 \pm 1,5$	$9,8 \pm 1,3$	$10,3 \pm 1,3$
Окружность головки	$34,1 \pm 1,9$	$33,6 \pm 1,5$	$33,6 \pm 1,9$
Окружность живота	$34,5 \pm 1,2$	$31,8 \pm 0,3^*$	$33,6 \pm 0,5^\diamond$
Длина бедренной кости	$7,4 \pm 0,7$	$7,3 \pm 0,2$	$7,3 \pm 0,3$
Длина бедренной кости / Окружность живота 100%	$21,4 \pm 0,6$	$3,0 \pm 0,4^*$	$21,7 \pm 0,3^\diamond$

Примечание: * – разница с контрольной группой достоверна при $p < 0,05$; $^\diamond$ – разница между I и II группами достоверна при $p < 0,05$.

Note: * – the difference with the control group is significant at $p < 0.05$; $^\diamond$ – the difference between group I and group II is significant at $p < 0.05$.

Таблица 2
Результаты исследования функционального состояния плода по данным кардиотокографии у женщин обследованных групп ($M \pm m$)

Table 2
The results of the study of the functional state of the fetus according to cardiotocography in women of the examined groups ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n = 30)	I группа (n = 48)	II группа (n = 50)
Базальная частота сердечных сокращений, уд/мин	$135,7 \pm 5,1$	$123,2 \pm 2,5^*$	$137,2 \pm 2,9^\diamond$
Амплитуда мгновенных осцилляций, уд/мин	$12,5 \pm 1,1$	$8,3 \pm 0,9^*$	$11,9 \pm 0,7^\diamond$
Частота мгновенных осцилляций, уд/мин	$16,1 \pm 2,2$	$22,5 \pm 1,5^*$	$19,1 \pm 1,1$
Частота акцелераций, уд/мин	$10,5 \pm 1,3$	$7,2 \pm 0,2^*$	$12,1 \pm 0,9^\diamond$
Амплитуда акцелераций, уд/мин	$25,2 \pm 2,4$	$15,3 \pm 1,4^*$	$21,3 \pm 1,5^\diamond$
Средняя продолжительность акцелераций, сек	$37,4 \pm 4,7$	$21,5 \pm 1,4^*$	$31,2 \pm 1,9^\diamond$
Общая продолжительность акцелераций, сек	$437,3 \pm 47,8$	$195,3 \pm 27,2^*$	$347,7 \pm 30,3^\diamond$
Частота децелераций, уд/за 30 мин	$0,5 \pm 0,1$	$3,3 \pm 0,7^*$	$0,8 \pm 0,2^\diamond$
Амплитуда децелераций, уд/мин	$12,7 \pm 1,5$	$17,5 \pm 0,7^*$	$14,5 \pm 0,9^\diamond$
Движения плода за 30 мин	$8,7 \pm 2,2$	$14,2 \pm 1,6^*$	$10,6 \pm 2,7$

Примечание: * – разница с контрольной группой достоверна при $p < 0,05$; $^\diamond$ – разница между I и II группой достоверна при $p < 0,05$.

Note: * – the difference with the control group is significant at $p < 0.05$; $^\diamond$ – the difference between group I and group II is significant at $p < 0.05$.

Таблица 3
Биофизический профиль плода у женщин обследованных групп (M ± m)
Table 3
Biophysical profile of the fetus in women of the examined groups (M ± m)

Показатель / балл	Контрольная группа (n = 30)	I группа (n = 40)	II группа (n = 46)
Объем околоплодных вод	1,96 ± 0,07	1,63 ± 0,14*	1,97 ± 0,03 [◇]
Двигательная активность плода	1,68 ± 0,12	1,44 ± 0,11	1,68 ± 0,05 [◇]
Дыхательные движения плода	1,72 ± 0,10	1,22 ± 0,05*	1,41 ± 0,03 [◇]
Мышечный тонус плода	2,02 ± 0,11	1,65 ± 0,06*	1,82 ± 0,04 [◇]
Нестрессовый тест	1,76 ± 0,14	1,05 ± 0,11*	1,47 ± 0,09 [◇]
Степень зрелости плода III ст.	1,88 ± 0,18	1,25 ± 0,08*	1,68 ± 0,09 [◇]
Оценка степени зрелости плода / Биофизический профиль плода по А. Vintzileos	11,03 ± 0,39	8,15 ± 0,38*	10,03 ± 0,31 [◇]

Примечание: * – разница с контрольной группой достоверна при $p < 0,05$; [◇] – разница между I и II группами достоверна при $p < 0,05$.

Note: 1. * – the difference with the control group is significant at $p < 0.05$; [◇] – the difference between group I and group II is significant at $p < 0.05$.

Анализ клинического течения беременности и родов показал, что у беременных с пиелонефритом преждевременные роды состоялись у 8 (16,7 %) пациенток I группы и у 4 (8,0 %) женщин II группы ($p < 0,05$); патологические роды – у 14 (29,1 %) пациенток I группы и у 9 (18,0 %) женщин II группы ($p < 0,05$). Дистресс плода наблюдался у 8 (16,7 %) и у 4 (8,0 %) беременных I и II групп ($p < 0,05$).

Применение медицинского озона в комплексном лечении пиелонефрита, по сравнению с беременными, получавшими традиционную терапию, способствовало уменьшению количества преждевременных и патологических родов в 2,1 и в 1,6 раза соответственно, уменьшению родоразрешения путем операции кесарева сечения в 1,7 раза и случаев синдрома дыхательных расстройств плода в 2,1 раза ($p < 0,05$).

У новорожденных, матери которых получали озонотерапию в комплексном лечении фетоплацентарной недостаточности на фоне пиелонефрита, перинатальное поражение ЦНС наблюдалось в 1,6 раза реже ($p < 0,05$), реализация внутриутробного инфицирования – в 2,6 раза реже ($p < 0,05$), сравнительно с новорожденными, матери которых получали традиционное лечение.

Таким образом, включение в комплексное лечение медицинского озона беременным с пиелонефритом способствует снижению частоты преждевременных родов, синдрома дыхательных расстройств у плода, патологических родов и перинатальных осложнений.

ВЫВОДЫ

1. У беременных на фоне гестационного пиелонефрита или обострения хронического пиелонефрита

та до начала лечения при ультразвуковом исследовании системы мать-плацента-плод выявлены признаки фетоплацентарной недостаточности: преждевременное созревание плаценты, наличие в плаценте кальцификатов, расширение межворсинчатого пространства, многоводие, маловодие, синдром задержки развития плода.

2. Получено благоприятное влияние разработанного комплекса лечебно-профилактических мероприятий с использованием озонотерапии у женщин с пиелонефритом в анамнезе на состояние фетоплацентарной системы, где общие значения показателей ультразвуковой фетометрии, кардиотокографии и биофизического профиля плода практически не отличались от показателей в контрольной группе. Лечебное воздействие озонотерапии по данным КТГ способствовало нормализации БЧСС плода у беременных II группы.

3. Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий оказывает положительный эффект на деятельность систем мать-плацента-плод, приводит к снижению осложнений, связанных с гестацией, в среднем в 1,6-2,6 раза и является экономически доступным. Включение озонотерапии в комплексное лечение беременных с пиелонефритом способствует снижению количества перинатальных осложнений в 2,0 раза по сравнению с беременными, получавшими традиционный комплекс лечебных мероприятий ($p < 0,05$).

Информация о финансировании и конфликте интересов

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Grigorieva OA, Refugee VF. Chronic kidney disease and pregnancy: interdisciplinary assessment of gestational risks and complications (literature review). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2023; 72(1): 71-80. Russian (Григорьева О.А., Беженарь В.Ф. Хроническая болезнь почек и беременность: междисциплинарная оценка гестационных рисков и

- осложнений (обзор литературы) //Журнал акушерства и женских болезней. 2023. Т. 72, № 1. С. 71-80.) DOI: 10.17816/JOWD114857
2. Kurbanaliev HR, Chernetsova GS. Pyelonephritis of pregnant women. A modern view on the problems of urogynecologists (review). *Bulletin of the KRSU*. 2017; 17(7): 33-36. Russian (Курбаналиев Х.Р., Чернецова Г.С. Пиелонефрит беременных. Современный взгляд на проблемы урогинекологов (обзор литературы) //Вестник Кыргызско-Российского Славянского Университета. 2017. Т. 17, № 7. С. 33-36.)
 3. Kogan MI. Pyelonephritis during pregnancy (Opinion of the editor-in-chief about the problem). *Bulletin of Urology*. 2020; 8(2): 5-9. Russian (Коган М.И. Пиелонефрит во время беременности (Мнение главного редактора о проблеме) // Вестник урологии. 2020. Т. 8, № 2. С. 5-9) DOI: 10.21886/2308-6424-2020-8-2-5-9.
 4. Ignatenko GA, Talalaenko YuA, Prilutsky AS. Systemic inflammatory response of mother and fetus in pyelonephritis in pregnant women. *University Clinic*. 2018; 3(28): 18-25. Russian (Игнатенко Г.А., Талалаенко Ю.А., Прилуцкий А.С. Системный воспалительный ответ матери и плода при пиелонефрите у беременных //Университетская клиника. 2018. № 3(28). С. 18-25.) DOI: 10.26435/uc.v0i3(28).151
 5. Talalaenko YuA. A comprehensive program to reduce the risks of perinatal complications in pregnant women with pyelonephritis. *University clinic*. 2019; 2(31): 26-33. Russian (Талалаенко Ю.А. Комплексная программа снижения рисков перинатальных осложнений у беременных с пиелонефритом //Университетская клиника. 2019. № 2(31). С. 26-33.) DOI: 10.26435/UC.V0I2(31).312
 6. Stepankova EA, Sukhorukova AO. Pyelonephritis and pregnancy. Difficult patient. 2021; 19(1): 27-30. Russian (Степанькова Е.А., Сухорукова А.О. Пиелонефрит и беременность //Трудный пациент. 2021. № 19(1). С. 27-30.) DOI: 10.24412/2074-1995-2021-1-27-30
 7. Sinyakova LA, Laurent OB, Kosova IV, Kolbasov DN, Tsitsaev HB. The choice of the method of drainage of the urinary tract in acute gestational pyelonephritis: questions for discussion. *Bulletin of Urology*. 2019; 7(4): 35-42. Russian (Синякова Л.А., Лоран О.Б., Косова И.В., Колбасов Д.Н., Цицаев Х.Б. Выбор метода дренирования мочевых путей при остром гестационном пиелонефрите: вопросы для дискуссии //Вестник урологии. 2019. Т. 7, № 4. С. 35-42.) DOI: 10.21886/2308-6424-2019-7-4-35-42
 8. Poselyugina OB. Uncomplicated urinary tract infection in pregnant women. Modern ideas about treatment and prevention. *Lechaschi Vrach*. 2018; 9: 14-15. Russian (Поселюгина О.Б. Неосложненная инфекция мочевых путей у беременных. Современные представления о лечении и профилактике //Лечащий врач. 2018. № 9. С. 14-15.)
 9. Syundyukova EG, Medvedev BI, Sashenkov SL, Diner NM, Uzlova TV, Medvedeva OM. Ozone therapy technologies in the prevention and treatment of obstetric pathology. *Russian Bulletin of the obstetrician-gynecologist*. 2020; 20(5): 33-37. Russian (Сюндюкова Е.Г., Медведев Б.И., Сашенков С.Л., Динер Н.М., Узлова Т.В., Медведева О.М. Технологии озонотерапии в профилактике и лечении акушерской патологии //Российский вестник акушера-гинеколога. 2020. № 20(5). С. 33-37.) DOI: 10.17116/rosakush20202005133
 10. Kastueva ND, Tsallagova LV, Merdenova LA, Maisuradze LV. The role of new medical technologies in obstetrics and gynecology. *Modern issues of biomedicine*. 2018; 2(3): 132-145. Russian (Кастуева Н.Д., Цаллагова Л.В., Мерденнова Л.А., Майсурадзе Л.В. Роль новых медицинских технологий в акушерстве и гинекологии //Современные вопросы биомедицины. 2018. Т. 2, № 3. С. 132-145.)
 11. Dudareva YuA, Guryeva VA. The use of ozone therapy at the stage of pre-gravidar training in the rehabilitation program for women with chronic endometritis. *Lechaschi Vrach*. 2020; 12: 6-8. Russian (Дударева Ю.А., Гурьева В.А. Использование озонотерапии на этапе прегравидарной подготовки в программе реабилитации женщин с хроническим эндометритом //Лечащий Врач. 2020. № 12. С. 6-8.) DOI: 10.26295/OS.2020.55.19.001
 12. Safonova IN. Biophysical profile of the fetus in classical publications and modern recommendations. *SonoAce Ultrasound*. 2015; 28: 10-18. Russian (Сафонова И.Н. Биофизический профиль плода в классических публикациях и современных рекомендациях //SonoAce Ultrasound. 2015. № 28. С.10-18.) <https://www.medison.ru/si/art407.htm>

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

НОСКОВА Оксана Владимировна

283001, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России

E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

БЫЛЫМ Галина Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия. E-mail: galina-bilim@yandex.ru

BYLYM Galina Vasilyevna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia. E-mail: galina-bilim@yandex.ru

НОСКОВА Оксана Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия. E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru

NOSKOVA Oksana Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia. E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru

ЛИТВИНОВА Елена Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия. E-mail: elena.v.litvinova@inbox.ru

LITVINOVA Elena Valerievna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia. E-mail: elena.v.litvinova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 19.12.2023 г.

Салтыкова П.Е., Шрамко С.В., Чубарь Е.А., Власенко А.Е.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал РМАНПО Минздрава России, Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия
Самарский государственный медицинский университет, г. Самара, Россия

ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В ГОРОДЕ НОВОКУЗНЕЦКЕ ЗА ПЕРИОД 2012–2021 ГГ.

Цель исследования – изучить частоту и структуру врожденных пороков развития (ВПР) в городе Новокузнецке за период с 2012–2021 гг.

Материалы и методы. Проведен анализ архивных материалов гинекологического отделения городской клинической больницы № 1 им. Г.П. Курбатова, специализирующегося на прерывании беременности в сроке до 22 недель в связи с выявленными ВПР плодов по данным пренатального скрининга. Число случаев прерывания беременности представлено абсолютными и относительными значениями с указанием 95% доверительного интервала, рассчитанного методом Клоппера-Пирсона. Для определения статистически значимых изменений в структуре ВПР применялся тест Кохрана-Армитажа. Для анализа тенденции в динамике относительных показателей использовался тест Манна-Кендалла. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

Результаты. Частота прерываний беременности по причине ВПР плода за период 2012–2021 гг. в целом была стабильна ($p = 0,72$). Установлены изменения структуры ВПР: в 2,3 раза увеличилась частота пороков центральной нервной системы ($p = 0,001$), в 2,7 раза сократилась встречаемость пороков развития костей лицевого черепа ($p = 0,023$), в 3,7 раза сократилась частота пороков развития опорно-двигательного аппарата ($p = 0,049$), в 1,3 раза отмечено снижение частоты множественных пороков развития ($p = 0,001$).

Заключение. Проведение перинатального скрининга позволяет своевременно выявить врожденные пороки развития плода. Увеличение врожденных пороков развития центральной нервной системы у плодов в г. Новокузнецке за последние 10 лет (2012–2021 гг.) требует глубокого системного анализа.

Ключевые слова: плод; врожденные пороки развития; пренатальный ультразвуковой скрининг; ультразвуковые маркеры хромосомных аномалий; пренатальная диагностика

Saltykova P.E., Shramko S.V., Chubar E.A., Vlasenko A.E.

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians,
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia
Samara State Medical University, Samara, Russia

FREQUENCY AND STRUCTURE OF CONGENITAL MALFORMATIONS IN THE CITY OF NOVOKUZNETSK FOR THE PERIOD 2012–2021

The aim of the research – to study the patterns and patterns of congenital fetal malformations (CHD) in the city of Novokuznetsk for the period from 2012–2021.

Materials and methods. The analysis was carried out on the basis of a retrospective analysis of archival data from the gynecological department of the City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov. To calculate the indicators, data on the number of women of fertile age in the south of Kuzbass was used. Descriptive statistics were calculated using the Clopper-Pearson method. To determine statistically significant changes in the structure of the HF, the Cochran-Armitage test was used. To analyze the trend in the dynamics of relative indicators, the Mann-Kendall test was changed.

Results. Frequency of pregnancy terminations due to congenital malformation of the fetus for the period 2012–2021 was generally stable ($p = 0,72$). Changes in the structure of congenital malformations were established: the frequency of central nervous system defects increased 2,3 times ($p = 0,001$), the incidence of malformations of the facial bones decreased 2.7 times ($p = 0,023$), and the incidence of malformations of the musculoskeletal system decreased 3.7 times ($p = 0,049$) and there is a 1,3-fold decrease in the frequency of multiple malformations ($p = 0,001$).

Conclusion. Frequency of pregnancy terminations (per 100 thousand women of fertile age) due to congenital malformation of the fetus in general for the analyzed period 2012–2021 was stable. The structure of congenital malformations was dominated by multiple malformations. The results of the analysis indicate an increase in the proportion of central nervous system defects in the total number of congenital malformations, and the prevalence of pregnancy terminations for this reason has

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-32-39



PTCZMC

Салтыкова П.Е., Шрамко С.В., Чубарь Е.А., Власенко А.Е. ЧАСТОТА И СТРУКТУРА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ В ГОРОДЕ НОВОКУЗНЕЦКЕ ЗА ПЕРИОД 2012–2021 гг. //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 32–39.



also increased. At the same time, the number of pregnancy terminations due to malformations of the facial bones has decreased significantly.

Key words: fetus, congenital malformations; prenatal ultrasound screening; ultrasound markers of chromosomal abnormalities; prenatal diagnosis

Врожденные пороки развития (ВПР) лидируют в структуре причин перинатальной смертности, оказывая влияние на структуру общей смертности [1, 2]. В каждом 3-м случае (25-30 %) перинатальных потерь обнаруживаются анатомические дефекты различных органов и систем, в каждом 4-м (25 %) – гибель детей первого года жизни, обусловленная ВПР плода [2, 3].

По данным ВОЗ, в мире ежегодно 4-6 % рожденных детей имеют ВПР, 40 % из них погибают. В среднем 2,5-4,5 % ВПР выявляются сразу после рождения, еще 5 % нарушений выявляются в течение первого года жизни [4].

Более 30 лет в Европе действует единый европейский регистр учёта врожденных пороков и аномалий развития плода – Европейское наблюдение за врожденными аномалиями/European surveillance of congenital anomalies (EUROCAT). Согласно данным регистра, ежегодно в мире рождается 1,7 млн. детей с пороками развития, причем каждый десятый из них – на территории Евросоюза [5]. Россия не входит в число стран, которые предоставляют в EUROCAT свои данные о частоте врожденной патологии. Поэтому объективно представить современное состояние о частоте и распространенности ВПР в различных регионах России представляется сложным.

По некоторым данным, частота ВПР в России составляет от 3 % до 7 % в зависимости от региона: в 15 % случаев регистрируются пороки, несовместимые с жизнью, в 2 % – грубые аномалии [6]. У недоношенных детей общая частота ВПР регистрируется в 3 раза чаще, нежели у доношенных детей – 33,2 % и 10,9 % соответственно [6-8].

В общей структуре ВПР преобладают пороки развития ЦНС (22 %) и врожденной патологии сердца (19 %). С одинаковой частотой (9,8 % и 9,7 %) регистрируются пороки желудочно-кишечного тракта (включая дефекты передней брюшной

стенки) и мочеполовой системы, в 13,6 % отмечаются множественные пороки развития [8]. В условиях ухудшения экологической обстановки, особенно в мегаполисах, проблема ВПР приобретает особую актуальность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ структуры и частоты ВПР на базе гинекологического отделения Новокузнецкой городской клинической больницы № 1, специализирующегося на прерывании беременности по поводу ВПР в г. Новокузнецке, за период с 2012-2021 гг. (10 лет).

Выполнен ретроспективный анализ 494 медицинских карт женщин в возрасте от 16 до 47 лет. Описательная статистика числа случаев прерывания беременности по причине ВПР представлена абсолютным значением и относительным (доля, показатель распространенности на 100 тыс. женщин фертильного возраста) с указанием 95% доверительного интервала, рассчитанного методом Клоппера-Пирсона. Для определения статистически значимых изменений в структуре ВПР применялся тест Кохрана-Армитажа [9]. Для анализа тенденций относительных показателей в динамике применялся тест Манна-Кендалла [10]. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все расчеты проводились в статистической среде R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

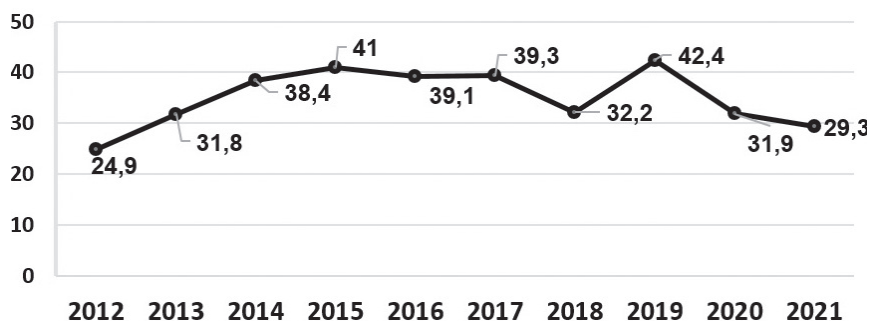
За период с 2012 года по 2021 год в гинекологическом отделении Новокузнецкой городской клинической больницы № 1 было прервано 494 беременности по причине ВПР плода. Динамика распространенности случаев прерываний беременности по причине ВПР плодов приведена на рисунке 1.

Рисунок 1

Распространенность прерываний беременности по причине ВПР плода на 100 тыс. женщин фертильного возраста

Figure 1

Prevalence of pregnancy terminations due to congenital malformation of the fetus per 100 thousand women of childbearing



Проведенный ретроспективный анализ медицинской документации показал, что распространенность прерываний беременности по причине ВПР плода за 2012-2021 гг. изменялась от 24,9 [17,5-34,3] до 29,3 [20,9-39,9] случаев на 100 тыс. женщин фертильного возраста, пик был зарегистрирован в 2019 г. – 42,4 [32,3-54,7] случая на 100 тыс. жен-

щин фертильного возраста. В целом, за весь анализируемый период рассматриваемый показатель был стабильным и не демонстрировал каких-либо тенденций ($p = 0,72$, применялся тест Манна-Кендалла).

Структура врожденных пороков развития по системам органов плода в динамике за 2012-2021 годы представлена в таблице 1. Приведено абсолютное

Таблица 1

Доля (%) пороков развития отдельных систем органов в общей структуре прерываний беременности по причине ВПР
Proportion (%) of malformations of individual organ systems in the overall structure of pregnancy terminations due to congenital birth defects

Год	Показатели	Системы органов плода						
		ВПР ЦНС	ВПР ЖКТ	ВПР ССС	ВПР МПС	ПКЛЧ	ХП	МВПР
2012	Абс.	4	0	0	0	1	1	30
	% [95%ДИ]	10,8 [3,0-25,4]	0,0 [0,0-9,5]	0,0 [0,0-9,5]	0,0 [0,0-9,5]	2,7 [0,1-14,2]	2,7 [0,1-14,2]	81,1 [64,8-92,0]
2013	Абс.	1	1	1	0	2	10	31
	% [95%ДИ]	2,2 [0,1-11,5]	2,2 [0,1-11,5]	2,2 [0,1-11,5]	0,0 [0,0-7,7]	4,3 [0,5-14,8]	21,7 [10,9-36,4]	67,4 [52,0-80,5]
2014	Абс.	2	1	0	1	2	9	39
	% [95%ДИ]	3,6 [0,4-12,5]	1,8 [0,0-9,7]	0,0 [0,0-6,5]	1,8 [0,0-9,7]	3,6 [0,4-12,5]	16,4 [7,8-28,8]	70,9 [57,1-82,4]
2015	Абс.	9	3	3	0	0	14	29
	% [95%ДИ]	15,5 [7,3-27,4]	5,2 [1,1-14,4]	5,2 [1,1-14,4]	0,0 [0,0-6,2]	0,0 [0,0-6,2]	24,1 [13,9-37,2]	50,0 [36,6-63,4]
2016	Абс.	9	0	2	1	0	10	29
	% [95%ДИ]	16,4 [7,8-28,8]	0,0 [0,0-6,5]	3,6 [0,4-12,5]	1,8 [0,0-9,7]	0,0 [0,0-6,5]	18,2 [9,1-30,9]	52,7 [38,8-66,3]
2017	Абс.	9	1	1	1	0	8	32
	% [95%ДИ]	16,4 [7,8-28,8]	1,8 [0,0-9,7]	1,8 [0,0-9,7]	1,8 [0,0-9,7]	0,0 [0,0-6,5]	14,5 [6,5-26,7]	58,2 [44,1-71,3]
2018	Абс.	4	1	1	0	1	8	30
	% [95%ДИ]	8,9 [2,5-21,2]	2,2 [0,1-11,8]	2,2 [0,1-11,8]	0,0 [0,0-7,9]	2,2 [0,1-11,8]	17,8 [8,0-32,1]	66,7 [51,0-80,0]
2019	Абс.	12	1	1	0	0	14	30
	% [95%ДИ]	20,3 [11,0-32,8]	1,7 [0,0-9,1]	1,7 [0,0-9,1]	0,0 [0,0-6,1]	0,0 [0,0-6,1]	23,7 [13,6-36,6]	50,8 [37,5-64,1]
2020	Абс.	7	0	1	2	0	10	22
	% [95%ДИ]	15,9 [6,6-30,1]	0,0 [0,0-8,0]	2,3 [0,1-12,0]	4,5 [0,6-15,5]	0,0 [0,0-8,0]	22,7 [11,5-37,8]	50,0 [34,6-65,4]
2021	Абс.	10	1	1	1	0	7	20
	% [95%ДИ]	25,0 [12,7-41,2]	2,5 [0,1-13,2]	2,5 [0,1-13,2]	2,5 [0,1-13,2]	0,0 [0,0-8,8]	17,5 [7,3-32,8]	50,0 [33,8-66,2]
Всего	Абс.	67	9	11	6	6	91	292
	% [95%ДИ]	13,6 [10,7-16,9]	1,8 [0,8-3,4]	2,2 [1,1-3,9]	1,2 [0,4-2,6]	1,2 [0,4-2,6]	18,4 [15,1-22,1]	59,1 [54,6-63,5]
	p	0,001	0,86	0,69	0,17	0,023	0,20	0,001

Примечание (Note): ЦНС – центральная нервная система (central nervous system); ЖКТ – желудочно-кишечный тракт (gastrointestinal tract); ССС – сердечно-сосудистая система (cardiovascular system); МПС – мочеполовая система (genitourinary system); ПКЛЧ – патология костей лицевого черепа (pathology of the bones of the facial skull); ОДА – опорно-двигательный аппарат (musculoskeletal system); ГМ – генетические мутации (genetic mutations); МП – множественные пороки развития (multiple developmental defects); ¹ – приведено число случаев прерываний беременности по причине ВПР плода, где в качестве причины определен порок развития указанной системы организма; приведено абсолютное число случаев и доля (%) с указанием 95% доверительного интервала от всех случаев прерывания беременности по причине ВПР плода (the number of cases of termination of pregnancy due to congenital malformation of the fetus is given, where a malformation of the specified body system is identified as the cause; the absolute number of cases and the proportion (%) are given, indicating the 95% confidence interval of all cases of termination of pregnancy due to congenital malformation of the fetus); ² – применялся тест наличия тенденции в структуре данных Кохрана-Армитажа (the test for the presence of a trend in the Cochran-Armitage data structure was used).

число случаев, доля от общего числа прерываний беременности по причине ВПР за год и 95% доверительный интервал этой доли. Кроме того, указаны результаты проверки на наличие тенденции показателей в динамике. Все данные приведены по годам и в сумме за указанные годы.

В результате установлено, что основными показателями к прерыванию беременности по причине выявленных пороков у плода на пренатальном скрининге за последние 10 лет были множественные пороки развития без объединения их в конкретные синдромы, причем без кариотипирования – 59,1 % [54,6-63,5]. Второе место по распространенности занимали генетические мутации с кариотипированием – 18,4 % [15,1-22,1], третье – системные и изолированные пороки развития центральной нервной системы – 13,6 % [10,7-16,9]. Аналогичные показания, как основные поводы к прерыванию беременности при выявлении ВПР, а именно дефекты центральной нервной системы, множественные пороки развития и хромосомные заболевания, приводят многие зарубежные и отечественные авторы [11-15].

Обращало внимание статистически значимое снижение доли случаев прерываний беременности по причине множественных пороков – с 81,1 % [64,8-92,0] до 50,0 % [33,8-66,2], $p = 0,001$. В то время как доля пороков развития центральной нервной системы, напротив, статистически значимо увеличилась – с 10,8 % [3,0-25,4] до 25,0 % [12,7-41,2] ($p = 0,001$), что совпадает с общей тенденцией в мире [16].

Кроме того, нами установлено снижение доли прерываний беременности по причине патологии костей лицевого черепа: за последние годы не было зарегистрировано ни одного случая, в то время как в 2012-2014 гг. единичные случаи встречались ($p = 0,023$) (рис. 2).

По данным ВОЗ, частота рождаемости детей с расщелиной губы и неба в среднем составляет 1 : 750 новорожденных (по России данный показатель колеблется от 1 : 1000 до 1 : 600 в разных регионах). Около 60 % из них выявляются в первые 7 дней жизни уже в родовспомогательных учреждениях. Одно из ведущих мест среди пороков развития занимают орофациальные расщелины. Стоматогигические синдромы и симптомы часто входят в симптомокомплекс наследственных заболеваний. По данным неонатологов, частота таких сочетаний составляет 30-50 % [17, 18].

Анализ литературных источников, в части структуры ВПР в других регионах РФ, выявил некоторые особенности. В частности, в Курской области в период с 2015-2019 гг., среди пороков развития лидируют врожденные аномалии сердечно-сосудистой системы (36,5 %), на втором месте оказались ВПР мозжечковой системы (12,1 %). На третьем месте по удельному весу в структуре ВПР определялись хромосомные болезни (11,0 %), на четвертом месте определялись ВПР ЦНС – 10,5 % [19]. Аналогичная структура ВПР наблюдалась в Челябинске в 2012-2017 гг.: преобладали пороки развития системы кровообращения (42,8 %), хромосомные аномалии (11,9 %) и аномалии костно-мышечной системы (10,3 %) [20]. В республике Бурятия за период 2017-2019 гг., напротив, лидировали пороки мочевыделительной системы (40,8 %), на втором месте по частоте определялись пороки сердечно-сосудистой системы (22,2 %), на третьем – пороки ЦНС (14,8 %).

Для оценки числа случаев ВПР каждой отдельной системы органов в динамике, нами были рассчитаны относительные показатели распространенности прерываний беременности по причине ВПР с разбивкой по системам органов на 100000 женщин фертильного возраста (табл. 2).

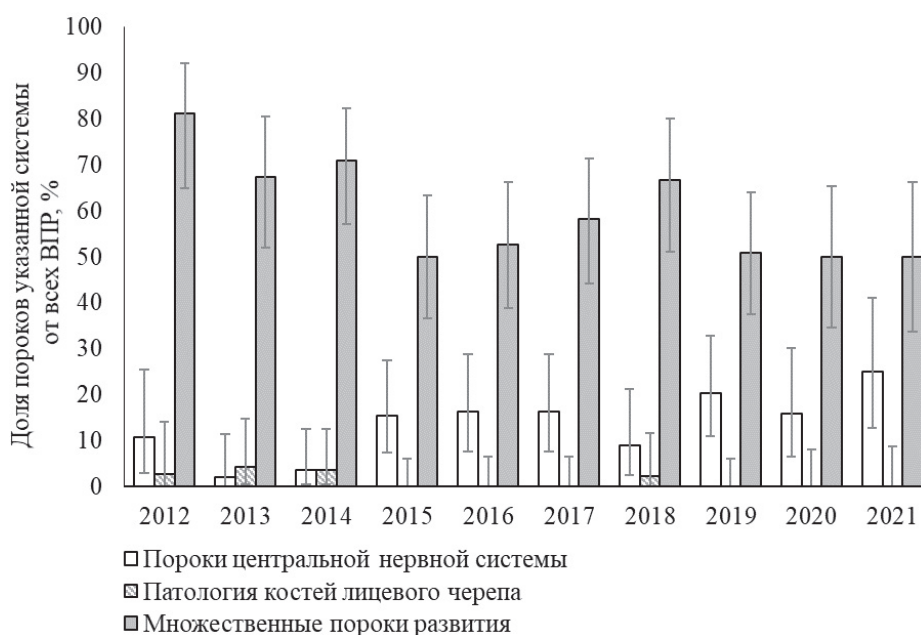


Рисунок 2
Динамика доли случаев с пороками отдельных систем органов от общего числа случаев прерывания беременности по причине ВПР
Figure 2
Dynamics of the share of cases with defects of individual organ systems from the total number of cases of termination of pregnancy due to congenital malformation

Результаты нашего анализа свидетельствуют о статистически значимом увеличении частоты ($p = 0,032$) прерываний беременности по причине ВПР центральной нервной системы, практически в 2,7 раза: с 2,7 [0,7-6,9] случаев в 2012 году до 7,3 [3,5-13,5] случаев в 2021 году (на 100 тыс. женщин фертильного возраста). Распространенность и 95% доверительный интервал количества прерываний беременности в связи с врожденными пороками ЦНС представлены на рисунке 3.

Таким образом, представленные статистические данные свидетельствуют о наличии значительных различий структуры ВПР в Новокузнецке (табл. 1) и в других регионах Российской Федерации, что подчеркивает важность проведения подобного сравнительного анализа [21]. Регулярный мониторинг ВПР представляется эффективным инструментом в изучении эпидемиологических характеристик ВПР. Определение причинно-следственных связей пороков различных локализаций с характером и уровнем

развития промышленности в регионах (предприятия ядерно-топливного цикла, угле- и нефтеперерабатывающие, металлургические, химические и другие) позволит разработать систему мероприятий, направленных на уменьшение степени антропогенной нагрузки и снижение распространенности врожденных пороков.

Проведение перинатального скрининга позволяет своевременно выявить врожденные пороки развития плода. Раннее обращение пациенток в учреждения экспертного уровня позволяет своевременно обнаружить пороки развития плодов и осуществить пренатальное консультирование пациенток с решением вопроса о целесообразности кариотипирования. Хотя, нормальный кариотип не исключает наличие микрохромосомных перестроек. При наличии курьезных пороков целесообразно проводить пренатальное консультирование со смежными специалистами (детскими хирургами, ортопедами, кардиологами) для прогнозирования исходов, оптимизации

Таблица 2
Распространенность прерываний беременности по причине ВПР с разбивкой по порокам систем органов плода на 100000 женщин фертильного возраста
Table 2
Prevalence of pregnancy terminations due to congenital malformation by defects of fetal organ systems per 100,000 women of childbearing age

Год	Системы органов плода ¹							
	ЦНС	ЖКТ	ССС	МПС	ПКЛЧ	ОДА	ГМ	МП
2012	2,7 [0,7-6,9]	0,0 [0,0-2,5]	0,0 [0,0-2,5]	0,0 [0,0-2,5]	0,7 [0,0-3,7]	0,7 [0,0-3,7]	0,7 [0,0-3,7]	20,2 [13,6-28,8]
2013	0,7 [0,0-3,8]	0,7 [0,0-3,8]	0,7 [0,0-3,8]	0,0 [0,0-2,5]	1,4 [0,2-5,0]	0,0 [0,0-2,5]	6,9 [3,3-12,7]	21,4 [14,6-30,4]
2014	1,4 [0,2-5,0]	0,7 [0,0-3,9]	0,0 [0,0-2,6]	0,7 [0,0-3,9]	1,4 [0,2-5,0]	0,7 [0,0-3,9]	6,3 [2,9-11,9]	27,2 [19,3-37,2]
2015	6,4 [2,9-12,1]	2,1 [0,4-6,2]	2,1 [0,4-6,2]	0,0 [0,0-2,6]	0,0 [0,0-2,6]	0,0 [0,0-2,6]	9,9 [5,4-16,6]	20,5 [13,7-29,4]
2016	6,4 [2,9-12,2]	0,0 [0,0-2,6]	1,4 [0,2-5,1]	0,7 [0,0-4,0]	0,0 [0,0-2,6]	2,8 [0,8-7,3]	7,1 [3,4-13,1]	20,6 [13,8-29,6]
2017	6,4 [2,9-12,2]	0,7 [0,0-4,0]	0,7 [0,0-4,0]	0,7 [0,0-4,0]	0,0 [0,0-2,6]	2,1 [0,4-6,3]	5,7 [2,5-11,3]	22,9 [15,6-32,3]
2018	2,9 [0,8-7,3]	0,7 [0,0-4,0]	0,7 [0,0-4,0]	0,0 [0,0-2,6]	0,7 [0,0-4,0]	0,0 [0,0-2,6]	5,7 [2,5-11,3]	21,5 [14,5-30,6]
2019	8,6 [4,5-15,1]	0,7 [0,0-4,0]	0,7 [0,0-4,0]	0,0 [0,0-2,7]	0,0 [0,0-2,7]	0,7 [0,0-4,0]	10,1 [5,5-16,9]	21,6 [14,6-30,8]
2020	5,1 [2,0-10,5]	0,0 [0,0-2,7]	0,7 [0,0-4,0]	1,5 [0,2-5,2]	0,0 [0,0-2,7]	1,5 [0,2-5,2]	7,3 [3,5-13,3]	16,0 [10,0-24,2]
2021	7,3 [3,5-13,5]	0,7 [0,0-4,1]	0,7 [0,0-4,1]	0,7 [0,0-4,1]	0,0 [0,0-2,7]	0,0 [0,0-2,7]	5,1 [2,1-10,6]	14,7 [9,0-22,6]
p2	0,032	0,17	0,09	0,08	0,13	0,85	0,72	0,59

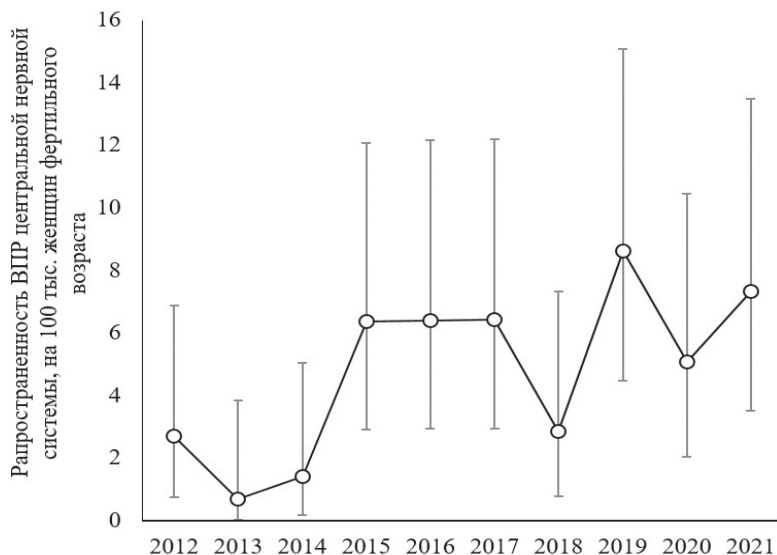
Примечание (Note): ЦНС – центральная нервная система (central nervous system); ЖКТ – желудочно-кишечный тракт (gastrointestinal tract); СССР – сердечно-сосудистая система (cardiovascular system); МПС – мочеполовая система (genitourinary system); ПКЛЧ – патология костей лицевого черепа (pathology of the bones of the facial skull); ОДА – опорно-двигательный аппарат (musculoskeletal system); ГМ – генетические мутации (genetic mutations); МП – множественные пороки развития (multiple developmental defects); ¹ – приведено число случаев прерываний беременности по причине ВПР плода, где в качестве причины определен порок указанной системы организма. Показатель представлен в пересчете на 100 000 женщин фертильного возраста с указанием 95% доверительного интервала (shows the number of cases of termination of pregnancy due to congenital malformation of the fetus, where a defect of the specified body system is identified as the cause. The indicator is presented per 100,000 women of fertile age with a 95% confidence interval); ² – применялся тест наличия тренда (the Mann-Kendall trend test was used).

Рисунок 3

Распространенность и 95% доверительный интервал количества случаев прерываний беременности по причине ВПР центральной нервной системы на 100 тыс. женщин фертильного возраста

Figure 3

Prevalence and 95% confidence interval of the number of cases of termination of pregnancy due to congenital malformation of the central nervous system per 100 thousand women of fertile age



сроков родоразрешения и составления плана ведения новорожденного. Чрезвычайно полезным выглядит налаживание системы обратной связи с женщинами после родов для отслеживания и анализа исходов.

ВЫВОДЫ

Частота врожденных пороков развития плодов в г. Новокузнецке за последние 10 лет (2012-2021 гг.) была стабильна и сопоставима с мировыми данными. В структуре ВПР установлено статистически значимое снижение частоты пороков развития костей лицевого черепа – в 2,7 раза ($p = 0,023$), пороков развития опорно-двигательного аппарата – в 3,7 раза ($p = 0,049$) и множественных пороков развития ($p = 0,001$). Доля пороков ЦНС в структуре

ВПР выросла с 10,8 % до 25,0 % (в 2,3 раза), распространенность пороков ЦНС плода (на 100 тыс. женщин фертильного возраста) выросла с 2,7 до 7,3 (в 2,7 раз). Количество случаев прерывания беременности по причине пороков центральной нервной системы увеличилась в 2,3 раза ($p = 0,001$). Увеличение пороков развития центральной нервной системы в г. Новокузнецке за последние 10 лет (2021-2021 гг.) требует глубокого системного анализа.

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. Kulakov V. Reproductive health of the Russian population. *Gynecology*. 2007; 9(1): 7-9. Russian (Кулаков В.И. Репродуктивное здоровье населения России //Гинекология. 2007. № 9(1). С. 7-9.)
2. Voevodina SM, Shemanaeva TV. Prevention of congenital malformations in the fetus (literature review). *Current problems of health care and medical statistics*. 2018; 2: 86-93. Russian (Воеводина С.М, Шеманаева Т.В. Профилактика врожденных пороков развития у плода (обзор литературы) //Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2018. № 2. С. 86-93.)
3. Demikova NS. Information and reference system on congenital malformations in medical practice and education. *Doctor and information technologies*. 2007; 6: 33-36 Russian (Демикова Н.С. Информационно-справочная система по врожденным порокам развития в медицинской практике и образовании //Врач и информационные технологии. 2007. № 6. С. 33-36.)
4. Healthcare in Russia 2021: stat. sat. /Federal government service statistics (Rosstat). Russian (Здравоохранение в России 2021: стат. сб. /Федер. служба гос. статистики (Росстат).)
5. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H; EUROCAT Project Management Committee; EUROCAT Working Group. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011; 91(Suppl.1): S16-S22. DOI: 10.1002/bdra.20776
6. Demikova NS, Lapina AS. Congenital malformations in the regions of the Russian Federation (monitoring results for 2000-2010). *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2012; 57(2): 91-98. Russian (Демикова Н.С., Лапина А.С.

- Врожденные пороки развития в регионах Российской Федерации (итоги мониторинга за 2000-2010 гг.) // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012. № 57(2). С. 91-98.)
7. Obstetrics: national guidance /ed. GM Savelyeva, GT Sukhikh, VN Serov, VE Radzinsky. M.: GEOTAR-Media, 2022. 1080 p. Russian (Акушерство: национальное руководство /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 1080 с.)
 8. Novikova SV, Zhuchenko LA. Primary prevention of congenital malformations//*RMJ*. 2015; 1: P.25. Russian (Новикова С.В., Жученко Л.А. Первичная профилактика врожденных пороков развития //РМЖ. 2015. № 1. С. 25.)
 9. Tekindal MA, Gullu O, Yazici AC, Yavuz Y. The Cochran-Armitage test to estimate the sample size for trend of proportions for biological data. *Turkish Journal of Field Crops*. 2016; 21(2): 286-297. DOI: 10.17557/tjfc.33765
 10. McLeod AI. Kendall rank correlation and Mann-Kendall trend test. *R Package Kendall*. 2005; 602: 1-10.
 11. Aslan H, Yildirim G, Онгут С, Ceylan Y. Termination of pregnancy for fetal anomaly. *Int J Gynaecol Obstet*. 2007; 99(3): 221. DOI: 10.1016/j.ijgo.2007.05.047
 12. Ozyuncu O, Orgul G, Tanacan A, Aktoz F, Guleray N, Fadiloglu E, et al. Retrospective analysis of indications for termination of pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2019; 39(3): 355-358. DOI: 10.1080/01443615.2018.1506427
 13. Krapitskaya AS, Bogoleysha AA. Analysis of the structure of congenital malformations identified during termination of pregnancy for medical reasons in women in Grodno. *Sbornik mater. respubl. nauch.-prakt. konf. studentov i molody`h ucheny`h, posvyashhennoj 95-letiyu so dnya rozhdeniya prof. Maslakova DA. Grodno, 2022. P. 425-426. Russian (Крапицкая А.С., Боголейша А.А. Анализ структуры врожденных пороков развития, выявленных при прерывании беременности по медицинским показаниям у женщин в г. Гродно //Сб. матер. респ. науч.-практ. конф. студентов и молодых ученых, посвящ. 95-летию со дня рождения проф. Маслакова Д.А. Гродно, 2022. С. 425-426.)*
 14. Karmanova VV, Yakovleva YuS. Analysis of risk factors and structure of congenital malformations of the fetus in the Udmurt Republic. *Sovremennye aspekty` mediciny` i biologii: Mater. XII Vseross. nauch.-prakt. konf. molody`h ucheny`h i studentov, posvyashhennoj 90-letiyu IGMA. Izhevsk, 2023. pp. 96 Russian (Карманова В.В., Яковлева Ю.С. Анализ факторов риска и структуры врожденных пороков развития плода в удмуртской республике //Современные аспекты медицины и биологии: Матер. XII Всерос. науч.-практ. конф. молодых ученых и студентов, посвящ. 90-летию ИГМА. Ижевск, 2023. С. 96.)*
 15. Mikhailuts OA, Fokin AP. Characteristics of the development of congenital defects based on the results of prenatal ultrasound screening in the Kemerovo region. *Medicine in Kuzbass*. 2008; 7(1): 15-18. Russian (Михайлук О.А., Фокин А.П. Характеристика врожденных пороков развития по результатам пренатального ультразвукового скрининга в Кемеровской области //Медицина в Кузбассе. 2008. Т. 7, № 1. С. 15-18.)
 16. Nagorneva SV, Prokhorova VS, Shelaeva EV, Khudovekova AM. The prevalence of congenital fetal anomalies for the past 5 years (2013-2017). *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2018; 67(3): 44-48. Russian (Нагорнева С.В., Прохорова В.С., Шелаева Е.В., Худовекова А.М. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плодов за последние 5 лет (2013-2017) //Журнал акушерства и женских болезней. 2018. Т. 67, № 3. С. 44-48.) DOI: 10.17816/JoWD67344-48
 17. Mirzarahimova KR, Nurmatamova KCh, Abdashimov ZB. Study of statistics of congenital anomalies. *International scientific journal «Bulletin of Science»*. 2019; 4(12): 208-211. Russian (Мирзарахимова К.Р., Нурмаматова К.Ч., Абдашимов З.Б. Изучение статистики врожденных аномалий //Международный научный журнал «Вестник науки». 2019. Т. 4, № 12(21). С. 208-211.)
 18. Kilim AA. Congenital malformations of the maxillofacial region. *Health worker of a preschool educational institution*. 2017; 6: 48-65. Russian (Килим А.А. Врожденные пороки развития челюстно-лицевой области //Медработник дошкольного образовательного учреждения. 2017. № 6. С. 48-65.)
 19. Solodukhina DP, Shlyaptsev II. Dynamics and structure of congenital malformations and hereditary diseases in children of the Kursk region. *Medical and Pharmaceutical Journal «Pulse»*. 2021; 23(8): 171-177. Russian (Солодухина Д.П., Шляпцев И.И. Динамика и структура врожденных пороков развития и наследственных заболеваний у детей Курской области. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2021. Т. 23, № 8. С. 171-177.) DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-8-171-177
 20. Ryazanova LA, Alferova IP, Nokhrin DYU, Efimova NV. Dynamics of the frequency of congenital malformations in children in Chelyabinsk according to the results of epidemiological monitoring in 2012–2017. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2022; 67(3): 47-53. (Рязанова Л.А., Алферова И.П., Нохрин Д.Ю., Ефимова Н.В. Динамика частоты врожденных пороков развития у детей в Челябинске по результатам эпидемиологического мониторинга в 2012-2017 гг. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2022. Т. 67, № 3. С. 47-53.) DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-3-47-53
 21. Nechunaeva AN, Botoeva EA, Zhovtun LM. Analysis of the frequency of detection of congenital malformations in the fetus over the past 3 years. *Vestnik Buryatskogo gosudarstvennogo universiteta. Medicina i farmaciya*. 2020; 1: 75-82. Russian (Нечунаева А.Н., Ботоева Е.А., Жовтун Л.М. Анализ частоты выявления врожденных пороков развития у плода за последние 3 года //Вестник Бурятского государственного университета. Медицина и фармация. 2020. Т. 1. С. 75-82.) DOI: 10.18101/2306-1995-2020-1-75-82

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

САЛТЫКОВА Полина Евгеньевна

654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 34, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

E-mail: urtika66@gmail.com

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

САЛТЫКОВА Полина Евгеньевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; акушер-гинеколог, врач ультразвуковой диагностики, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: urtika66@gmail.com

SALTYKOVA Polina Evgenevna, assistant of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians; obstetrician-gynecologist, ultrasound specialist, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: urtika66@gmail.com

ШРАМКО Светлана Владимировна, доктор мед. наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: shramko_08@mail.ru

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru

ЧУБАРЬ Екатерина Александровна, акушер-гинеколог, ГАУЗ НГКБ № 1 им. Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия. E-mail: ekaterina.chubar.96@mail.ru

CHUBAR Ekaterina Aleksandrovna, obstetrician-gynecologist, Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia. E-mail: ekaterina.chubar.96@mail.ru

ВЛАСЕНКО Анна Егоровна, канд. техн. наук, ведущий специалист центра доказательной медицины и биостатистики, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, г. Самара, Россия. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

VLASENKO Anna Egorovna, candidate of technical sciences, leading specialist of the center for evidence-based medicine and biostatistics, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: vlasenkoanna@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 4.01.2024 г.

Носкова О.В., Чурилов А.В., Былым Г.В., Литвинова Е.В.
Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького,
г. Донецк, Россия

ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МОТИВАЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Цель работы – изучение особенностей репродуктивной мотивации и эмоционального состояния беременных женщин.

Материалы и методы работы. Обследованы 42 беременных женщины в возрасте от 18 до 42 лет в условиях отделения патологии беременности Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО). В исследовании использованы следующие методики: шкала терминальных ценностей Рокича; методика «Тест отношения беременных»; «Личностная шкала проявлений тревоги» (Дж. Тейлор); опросник «Актуальное состояние», методика И.В. Добрякова «Тест отношения беременных» для определения типа психологического компонента гестационной доминанты женщины в периоде беременности.

Результаты. Высокий уровень образования у женщин (85,7 %) из полных, традиционных семей в возрасте от 26-30 лет (91,8 %) детерминируют максимально высокую ценность рождения будущего ребенка. При анализе психоэмоционального состояния беременных впервые и находящихся в III триместре беременности выявлено, что процесс вынашивания ребенка сопровождается повышенной тревожностью, связанной с рождением будущего ребенка, и предстоящие роды с преобладанием тревожного типа гестационной доминанты выявлено у 6 обследованных (40 %), оптимальный тип у 2 (13,3 %), преобладание эйфорического типа у 4 (26,6 %) женщин, гипогестогнозический тип диагностирован у 2 (13,3 %), депрессивный фон выявлен у 1 (6,7 %).

Заключение. При анализе психоэмоционального состояния беременных выявлено, что процесс вынашивания ребенка сопровождается повышенной тревожностью за будущего ребенка и предстоящие роды с преобладанием тревожного типа гестационной доминанты. Таким образом, психо-эмоциональное состояние первобеременных женщин требует более внимательного рассмотрения и проведения психо-коррекционных мероприятий.

Ключевые слова: репродуктивная мотивация; ценностные ориентации; беременность; тип гестационной доминанты; эмоциональное состояние; тревожность

Noskova O.V., Churilov A.V., Bylym G.V., Litvinova E.V.

M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, Russia

FEATURES OF REPRODUCTIVE MOTIVATION AND EMOTIONAL STATE OF PREGNANT WOMEN

The purpose of the work – studying the characteristics of reproductive motivation and emotional state of pregnant women.

Materials and methods. 42 pregnant women aged 18 to 42 years were examined in the pregnancy pathology department of the Donetsk Clinical Territorial Medical Association. The following methods were used in the study: the Rokeach Terminal Values Scale, the "Attitude Test of Pregnant Women" technique; "Personal Anxiety Scale" (J. Taylor); questionnaire "Current state", method by I.V. Dobryakova "Attitude Test of Pregnant Women" to determine the type of psychological component of a woman's gestational dominance during pregnancy.

Results. The highest value of the unborn child was recorded among women 26-30 years old (91.8 %) with a high level of education (85.7 %) from two-parent families. When analyzing the psycho-emotional state of pregnant women for the first time and those in the third trimester of pregnancy, it was revealed that the process of bearing a child is accompanied by increased anxiety for the unborn child and the upcoming birth with a predominance of the anxious type of gestational dominant was identified in 6 respondents (40 %), the optimal type in 2 (13.3 %), the predominance of the euphoric type in 4 (26.6 %) women, the hypogestognosic type was diagnosed in 2 (13.3 %) women. The severity of the depressive type was identified in 1 (6.7 %).

Conclusion. When analyzing the psycho-emotional state of pregnant women for the first time and those in the third trimester of pregnancy, it was revealed that the process of bearing a child is accompanied by increased anxiety for the unborn child and the upcoming birth with a predominance of the anxious type of gestational dominant. The data obtained indicate that the psycho-emotional state of pregnant women who have not previously given birth requires more careful consideration and psycho-corrective measures.

Key words: reproductive motivation; value orientations; pregnancy; type of gestational dominant; emotional state; anxiety

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-40-44



DLKHMR

Носкова О.В., Чурилов А.В., Былым Г.В., Литвинова Е.В. ОСОБЕННОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ МОТИВАЦИИ И ЭМОЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 40-44.



Традиционные представления женщины о роли матери и изменение репродуктивного поведения на сегодняшний день происходят благодаря урбанизации. В современном мире существует очень много исследований относительно ситуаций, в условиях которых принимается решение о рождении ребенка, а смысловая наполненность этого аспекта не имеет достаточного отражения. По словам Р. Инглхарт, для современного мира характерны изменения в представлениях поколений в виде доминирующего преваляирования при выборе ценностей в пользу выбора качества жизни, свободы выбора жизненных стилей, самовыражения [1]. Стремление каждой женщины реализовать заложенный в ней природой потенциал приводит к откладыванию реализации репродуктивных задач на более поздний возраст, что детерминирует рождение первого ребенка в более позднем возрасте, а именно старше 30 лет. Изменение традиционных представлений, касающихся института семьи, приводит к тому, что родители начинают ошибочно полагать, что у них есть неограниченное временными промежутками право на жизнь, в так называемое, «свое удовольствие», и рождение ребенка может подождать и не входит в перечень первостепенных задач [2].

Таким образом, желание «жизни для себя» становится доминирующим и открывает не изведенные до этого жизненные перспективы в виде возможности интересного общения, новых путешествий, познания мира, встреч с интересными людьми, свободе выбора, что в сравнении с возможностью появления детей ассоциируется с появлением большого количества проблем, новых скучных обязанностей, утраты прежней свободы. Родители перестают жить «для себя», что и объясняет непривлекательность этого выбора. Все это приводит к тому, что будущие родители ассоциируют появление наследника не с радостью своего продолжения из поколения в поколение и рождения новой жизни, а в первую очередь с появлением проблем и обязанностей, что меняет в корне эмоциональную окрашенность, так привычно ранее воспринимаемую как ощущение счастья.

Кроме того, многие родители считают, что появление детей возможно только при условии наличия возможности дать будущему ребенку достойное образование, хорошую и достойную материальную базу, что приводит к откладыванию срока рождения первенца на неопределенный срок. Ничтожно малая часть родителей может рассматривать возможность появления ребенка с возможностью продолжения личностного роста. Мотивационная сфера будущей матери — это важное звено в психологической сфере личности, в ней отражается вся сложность и неоднозначность современной социальной ситуации. Желание иметь ребенка и реализовать свое природное предназначение матери сегодня у многих женщин подменяется привлекательной возможностью воспользоваться в будущем материнским капиталом, то есть рождение ребенка становится предметом наживы и приобретения, решением материальных проблем.

Таким образом, каждый родившийся ребенок, появляется как бы в долг последующему. Одновременно длительный перерыв, связанный с беременностью, остановка в профессиональном росте, карьере, постоянное сравнение с успешными сверстниками, однообразие, ограниченность и монотонность жизни во время беременности, родов и всем временем по уходу за ребенком, приводит к снижению самооценки, страху перед возможностью потерять ранее интересную, важную и выгодную работу, ставит женщин перед выбором необходимости реализации репродуктивных задач. Другими словами, женщины думают о появлении ребенка как о возможности безвозвратной потери времени [3].

При выборе в пользу свободы и материального благополучия у женщин возникает чувство временной самодостаточности и свободы, формируется подмена понятий и временных промежутков, возникает ощущение, что времени еще очень много, что в еще большей степени отодвигает выполнение репродуктивных задач на неопределенное время. Постоянное напряжение, связанное с гормональной перестройкой во всем организме во время беременности, приводит к срыву адаптационно-компенсаторных возможностей, что в еще большей степени актуализирует личностный и социальный диссонанс, осложняя весь изначально физиологический процесс течения беременности. Невозможность гармоничного восприятия беременности осложняет течение беременности и негативно влияет на психическое и соматическое здоровье будущей матери.

Таким образом, теряется ощущение радостного ожидания, связанного с появлением ребенка в семье. Кризис идентичности в это время детерминирован конфликтом актуальных потребностей, фундаментом которых строится из совокупности социальных и психологических противоречий. Переизбыток внутрличностных конфликтов во время беременности объясняется пересмотром всех жизненных перспектив, маркером этих изменений является репродуктивная мотивация женщины [4]. Совокупность внешних и внутренних движущих сил, которые побуждают индивида к достижению разного рода смыслов и целей, обусловленных рождением ребенка, составляют репродуктивные мотивации [5, 6]. Ядро личности беременной женщины детерминировано системой ценностных ориентаций, которые определяются взаимозависимыми целями и мотивами [7]. Таким образом, становится понятным, что репродуктивные мотивации могут носить двоякий характер, как конструктивный, так и деструктивный [8, 9].

Созидающий характер предполагает переживание беременности как вариант идентичности и сопричастности к семейной системе; стремление дать жизнь другому человеку с учетом его уникальности; одновременным, совместным желанием супругов иметь ребенка; стремление быть матерью при условии психофизиологической готовности женщины к материнству; ощущение радости материнства при наличии постоянной потребности в заботе о ребенке.

При разрушительном варианте беременность рассматривается как способ ухода от одиночества, большого количества проблем и неудач, желание иметь ребенка, который может реализовать все мечты и фантазии, которые не удалось реализовать матери, способ манипуляции для удержания партнера в браке и стабилизации сложных, конфликтных отношений в семье [9].

Цель исследования — изучение особенностей репродуктивной мотивации и эмоционального состояния беременных женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проходило в отделении патологии беременности Донецкого клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО). В исследовании применялись следующие методики: шкала терминальных ценностей Рокича, методика «Тест отношения беременных», «Личностная шкала проявлений тревоги» (Дж. Тейлор), опросник «Актуальное состояние», методика И.В. Добрякова «Тест отношения беременных» для определения типа психологического компонента гестационной доминанты женщины во время беременности.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Ценностные ориентации исследованы в результате анкетирования 42 женщин в возрасте от 18 до 43 лет. Для проведения этого исследования использовалась шкала терминальных ценностей Рокича. В процессе анкетирования проанализированы 20 ценностей, оцененные по четырёхбалльной шкале: 4 — очень важно, 3 — важно, 2 — не очень важно, 1 — затрудняюсь ответить.

Для большей части беременных была характерна доминирующая направленность на материнство, которая проявлялась в заботе о ценности здоровья будущего ребенка у 92,3 % опрошенных, эмоциональная составляющая заняла второе место у опрошенных и проявлялась в ориентации на любимого человека у 74,7 % и любви как доминирующей ценности у 60,8 %. Ориентация на собственное здоровье отмечено у 47,1 %, а на здоровье близких — у 66 %, стремление к материальному благополучию составила обнулено у 40,2 % в виде материальной обеспеченности и у 40,1 % в виде выбора комфорта и уюта.

Различие возрастных групп, разнообразие в социальном статусе, уровне образования детерминировали неоднозначную ориентацию на ребенка. Наиболее высокая ценность будущего ребенка зафиксирована у женщин в возрасте 26-30 лет (91,8 %) с высоким уровнем образования (85,7 %) из полных семей, где семья представлена сменой нескольких поколений (100 %). Второе место пришлось на эмоциональные ценности, наиболее высоко данную группу ценностей оценили: замужние женщины (82,7 %), состоящие в гражданском браке (72,2 %)

по сравнению с незамужними (30,3 %); женщины с высоким уровнем образования (79,7 %) по сравнению со средним (65,7 %) и низким (60 %); более молодые женщины до 20 лет (76,1 %) и 21-25 лет (79,7 %) по сравнению с женщинами более зрелого возраста 31-35 лет (68 %) и 36-42 лет (44,4 %); более молодые женщины до 20 лет (76,1 %) и 21-25 лет (79,7 %) по сравнению с женщинами более зрелого возраста 31-35 лет (68 %) и 36-42 лет (44,4 %). Третье место составили ценности собственного здоровья, здоровья близких людей и будущего ребенка. Неоднозначные показатели ценности здоровья были получены у женщин с разным уровнем образования. Женщины с высоким (76,1 %) и средним (62,1 %) уровнем образования по сравнению с менее образованными (34,7 %); женщины руководящих должностей (100 %) по сравнению со студентками (42 %) и рабочими (60 %) наиболее высоко оценили значимость ценности здоровья.

На втором этапе обследования из общей группы женщин были отобраны 15 женщин, которые обследовались в третьем триместре, как наиболее тревожном в плане переживаний для женщин этапе, в связи с максимальной близостью к процессу родов. Все обследованные были первородящими, средний возраст опрошенных во втором этапе исследования составил 28 лет. По уровню образования из всех обследованных с: высшим образованием — 46,7 %; средне-специальным образованием — 20 %; средним образованием — 33,3 %. Определение типа психологического компонента гестационной доминанты женщины в периоде беременности происходило с помощью методики И.В. Добрякова «Тест отношения беременных». Преобладание тревожного типа (ТПКГД) выявлено у 40 % респонденток (6 чел.). Оптимальный тип (ОПКГД) был выявлен у 13,3 % респонденток (2 чел.). Преобладание эйфорического типа (ЭПКГД) свойственно 26,6 % женщин (4 чел.). Гипогестогнозический тип (ГПКГД) диагностирован у 13,3 % опрошенных на втором этапе исследования (2 чел.). Выраженность депрессивного типа (ДПКГД) выявлена у 6,7 % беременных (1 чел.).

Для первородящих женщин наиболее характерен тревожный тип психологического компонента гестационной доминанты (40 %). Преобладание тревожного типа ПКГД оказывает большое влияние на состояние здоровья и течение беременности. Тревога детерминирована наличием острых или хронических заболеваний, дисгармоничными отношениями в семье, плохими материально-бытовыми условиями, наличием неполной семьи, отягощенным течением беременности.

В 26,6 % случаев у беременных встречается эйфорический тип психологического компонента гестационной доминанты. Для этой группы характерны постоянные разговоры о любви к своему ребенку, при этом все окружающие должны, с их точки зрения, разделять их взгляды; при отсутствии интереса и нежелания оказать помощь все окружающие исключаются из круга общения. Таким образом,

беременность становится средством манипуляции. Достаточно часто в этой группе обследуемых рассуждения о любви к ребенку носят вычурный и преувеличенный характер. Причины конфликтных ситуаций в такой семье связаны, как правило, с несовпадением взглядов в воспитании детей [8].

Гармоничный тип психологического компонента гестационной доминанты является наиболее оптимальным и встречается в 13,3 % случаев, что возможно только при желанной для обоих супругов беременности. Женщины с гармоничным типом гестационной доминантой отличаются достаточно высоким уровнем личной и социальной ответственности, которая проявляется в виде своевременной постановки на учет в женскую консультацию в сроке до 12 недель, ответственным отношением к своей беременности, выполнением всех рекомендаций лечащих врачей без излишней суеты, тревожности и нервозности [8, 10].

Для тех групп обследуемых, которые не планируют свою беременность, а именно студентов и женщин, занятых карьерным ростом, более характерен гипогнозический тип ПКДГ. Все эти женщины, как правило безответственно относятся к своей беременности, поздно встают на учет, игнорируют рекомендации врачей, не считают необходимым бросить свои вредные привычки во время беременности в виде табакокурения, употребления спиртных напитков, не уделяют должного внимания психопрофилактическим мероприятиям [8].

У 6,7 % женщин отмечен депрессивный тип психологического компонента гестационной доминанты. Этих женщин отмечает постоянно плохой, сниженный фон настроения, вечное недовольство при отсутствии соответствующих причин, доминирует страх перед беременностью, отсутствие уверенности в возможности родить здорового ребенка, страх перед предстоящими родами.

Изучение личностной тревожности проводилось с помощью опросника «Личностная шкала проявлений тревоги» (Дж. Тейлор). Высокий уровень тревожности встречается у 40 % первородящих женщин выборки и осложняет течение беременности. Отсутствие готовности к изменениям, происходящим с женщинами во время беременности, нежелание менять привычный образ жизни, страх перед родами детерминируют высокий уровень тревожности [11]. Средний уровень тревожности с тенденцией к высокому выявлен у 20 % женщин и 20 % показали средний уровень тревожности с тенденцией к низкому. Очень высокий уровень тревожности выявлен у 13,3 % женщин. Лишь у одной женщины (6,7 %) обнаружен очень низкий уровень тревожности. При оценке результатов, полученных с помощью опросника «Актуальное состояние», выявлены следующие результаты: один (6,7 %) человек по шкале «Активация-Деактивация» имеет высокие оценки (60 и выше) и один человек (6,7 %) имеет низкие оценки (40 и ниже). Остальные 13 опрошенных (86,6 %) по этой шкале набрали средние баллы. Для высоких оценок по этой методике характерны

стремление действовать, желание преодолеть трудности и изменить ситуацию в желаемую для себя сторону, низкие баллы по шкале «Активация-Деактивация» выражаются в отсутствии инициативности при решении сложных конфликтных ситуаций.

Высокие оценки по шкале «Эмоциональное возбуждение» обнаружены в 53,3 % (8 человек), у этих женщин преобладает эмоциональное возбуждение, напряжение при реагировании на изменение жизненных ситуаций, чаще всего в виде неадекватного реагирования на них. Средние оценки обнаружены у 7 испытуемых (46,7 %), низкие оценки отсутствуют.

Оценки по шкале «Самочувствие физическое» говорят о комфортном физическом самочувствии при высоких оценках, либо дискомфортном, плохом физическом самочувствии с наличием жалоб при низких оценках. Высоких оценок по данной шкале выявлено не было, низкие оценки продемонстрировали 46,7 % (7 человек), у остальных обследованных диагностированы средние значения.

Шкала «Тонус» отвечает за ощущение физического тонуса. Высокие оценки в виде ощущения бодрости, повышенной работоспособности, прилива энергии, выявлены лишь у 1 человека (6,7 %). Низкие оценки в виде вялости, инертности, утомления, заторможенности, отсутствия аппетита, негативного фона настроения, снижения работоспособности обнаружены у 60 %, лишь у 6 обследованных тонус был отмечен в пределах нормы.

По шкале «Спокойствие-Тревога» низкие оценки в виде тревоги, неблагоприятных предчувствий, переживанием беспокойства, страхом, ощущениями возможной угрозы отмечены у 60 %. Высокие оценки в виде уверенности в благоприятном исходе беременности выявлены не были. Средние баллы опрошенных по шкале «Спокойствие-Тревога» выявлены у 40 %.

ВЫВОДЫ

Психоэмоциональное состояние первобеременных и женщин, находящихся в III триместре беременности, характеризуется повышенной тревожностью за будущего ребенка и предстоящие роды с преобладанием тревожного типа гестационной доминанты, что детерминирует необходимость более тщательного и внимательного наблюдения со стороны медицинского персонала женских консультаций, семьи, с проведением психо-коррекционных мероприятий на всех этапах сопровождения беременности, особенно в третьем триместре, перед приближением к родам.

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. Inglehart R. The Silent Revolution in Europe: Intergenerational Change in Post-Industrial Societies. *American Political Science Review*. 1971; 65(4): 991-1017. DOI: 10.2307/1953494
2. Davydova MA. Youth's commitment to the values of individualism: characteristics of terminal and instrumental values. *The Bulletin of the Adyge State University: the series "Region Studies: Philosophy, History, Sociology, Jurisprudence, Political Sciences and Culturology"*. 2012; (4): 125-131. Russian (Давыдова М.А. Приверженность молодежи ценностям индивидуализма: характеристики терминальных и инструментальных ценностей //Вестник Адыгейского государственного университета. Серия «Регионоведение: философия, история, социология, юриспруденция, политология, культурология». 2012. № 4. С. 125-131.)
3. Rodshtein MN, Rulina TK. Gender constructionism in a crisis society: transformation of social roles. *Grani poznaniya: elektronnyy zhurnal VGPU*. 2010; 2(7). Russian (Родштейн М.Н., Рулина Т.К. Гендерный конструкционизм в кризисном обществе: трансформация социальных ролей //Грани познания: электронный журнал ВГПУ 2010. № 2(7).) URL: www.grani.vspu.ru
4. Petrov VS, Avakyan MM. The concept of perinatal education for citizens of the Russian Federation. *Perinatal psychology and medicine: collection of conference materials*. St. Petersburg, 2001. P. 17-22. Russian (Петров В.С., Авакян М.М. Концепция перинатального образования граждан РФ //Перинатальная психология и медицина: сб. матер. конф. СПб., 2001. С. 17-22).
5. Stoyanova IYa, Magdenko OV. Motivations for childbearing among pregnant women from the perspective of the formation of maternal identity. *Medical psychology in Russia: electronic scientific magazine*. 2012; 14(3). Russian (Стойанова И.Я., Магденко О.В. Мотивации деторождения беременных женщин в ракурсе становления материнской идентичности //Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. 2012. № 3(14). URL: http://medpsy.ru
6. Filippova GG. Psychology of motherhood. М.: Yurayt Publishing House, 2020. 212 p. Russian (Филиппова Г.Г. Психология материнства. М.: Изд-во Юрайт, 2020. 212 с.)
7. Kovalenko-Majuga NP. Perinatal psychology: medical and social problems. Psychoprophylaxis and psychocorrection of women during pregnancy. SPb.: Petropolis, 2010. 316 p. Russian (Коваленко-Маджуга Н.П. Перинатальная психология: медико-социальные проблемы. Психопрофилактика и психокоррекция женщины в период беременности. СПб.: Петрополис, 2010. 316 с.)
8. Dobryakov IV. Perinatal psychology. St. Petersburg: Peter, 2010. 272 p. Russian (Добряков И.В. Перинатальная психология. СПб.: Питер, 2010. 272 с.)
9. Olifirovich NI, Zinkevich-Kuzemkina TA, Velenta TF. Psychology of family crises. SPb.: Speech, 2006. 360 p. Russian (Олифинович Н.И., Зинкевич-Куземкина Т.А., Велента Т.Ф. Психология семейных кризисов. СПб.: Речь, 2006. 360 с.)
10. Biosocial nature of motherhood and early childhood /AS Batuev, ON Bezrukova, AG Koshchavtsev et al.; ed. Batuev AS. SPb., 2007. 347 p. Russian (Биосоциальная природа материнства и раннего детства /А.С. Батуев, О.Н. Безрукова, А.Г. Кошавцев и др.; под ред. А.С. Батуева. СПб.: Изд-во СПбГУ, 2007. 347 с.)
11. Kotlyarova MN. Studying the influence of social relations of pregnant women on the nature of pregnancy. *Personality in a changing world: health, adaptation, development*. 2014; 6(3): 36-58. Russian (Котлярова М.Н. Изучение влияния социальных отношений беременных женщин на характер протекания беременности //Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2014. № 3(6). С. 36-58.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

НОСКОВА Оксана Владимировна

283001, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России

E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

НОСКОВА Оксана Владимировна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия.
E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru

NOSKOVA Oksana Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia.
E-mail: oksana_noskova_73@mail.ru

ЧУРИЛОВ Андрей Викторович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия.
E-mail: kafedra.gyn@yandex.ru

CHURILOV Andrey Viktorovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia.
E-mail: kafedra.gyn@yandex.ru

БЫЛЫМ Галина Васильевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия. E-mail: galina-bilim@yandex.ru

BYLYM Galina Vasilievna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia. E-mail: galina-bilim@yandex.ru

ЛИТВИНОВА Елена Валерьевна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия.
E-mail: elena.v.litvinova@inbox.ru

LITVINOVA Elena Valerievna, candidate of medical sciences, docent of the department of obstetrics and gynecology, M. Gorky Donetsk State Medical University, Donetsk, Russia.
E-mail: elena.v.litvinova@inbox.ru

Статья поступила в редакцию 28.12.2023 г.

Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А.
Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества,
г. Екатеринбург, Россия

ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА ФОЛЛИКУЛОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ЖЕНЩИН С «БЕДНЫМ» ОТВЕТОМ

Бедный овариальный ответ зависит, среди прочих факторов, от биохимического состава микроокружения фолликула. Современные исследования подчеркивают взаимосвязь между содержанием регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза, оксидативным стрессом и качеством зрелых ооцитов. Однако в литературе отсутствует единая теория, определяющая влияние регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенных факторов на овогенез и фолликулогенез, и их роль в патогенезе «бедного» ответа яичников (БОЯ).

Цель исследования – оценить содержание регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию в программах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Материалы и методы. 56 пациенток в зависимости от ответа яичников на стимуляцию в программе ЭКО разделили на две группы – с «бедным» и нормальным ответом. Отбирали образцы фолликулярной жидкости (ФЖ) преовуляторных фолликулов ($d = 16-20$ мм). В зависимости от наличия ооцит-кумулясного комплекса (ОКК) внутри фолликула, пациентки с БОЯ были определены в разные подгруппы. У пациенток с нормальным ответом ОКК обнаружены во всех образцах ФЖ. Определяли содержание эндогенного нитрита (NO_2) и нитрата (NO_3), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) и концентрацию растворимого рецептора (sVEGFR2) в фолликулярной жидкости пациенток.

Результаты. Отсутствие ОКК у пациенток с «бедным» ответом коррелирует с низким содержанием васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и его растворимого рецептора (sVEGFR2) в ФЖ. Уровень эндогенного NO_2 статистически значимо повышен в ФЖ без ооцит-кумулясного комплекса, по сравнению с ФЖ с ОКК.

Заключение. Повышение уровня продукции NO_2 в ФЖ без ОКК, вероятно, свидетельствует о возможности фолликулярного ангиогенеза и последующего развития, однако процессы васкуляризации ограничены недостаточными объемами васкуло-эндотелиального фактора роста и рецептора к нему, в результате чего замедляется кровоснабжение фолликула и поступление веществ, необходимых для формирования качественного ОКК.

Ключевые слова: овариальный резерв; фолликулярная жидкость; ооцит; оксид азота; васкулоэндотелиальный фактор роста

Dzhalilova E.R., Bashmakova N.V., Chistyakova G.N., Gazieva I.A.

Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia

PECULIARITIES OF FOLLICLE GROWTH REGULATION IN ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGY PROGRAMS IN WOMEN WITH A "POOR" OVARIAN RESPONSE

Poor ovarian response depends, among other factors, on the biochemical composition of the follicle microenvironment. Modern studies emphasize the relationship between the content of vascular tone regulators and angiogenesis, oxidative stress and the quality of mature oocytes, however, there is no unified theory in the literature determining the effect of vascular tone regulators and angiogenic factors on ovogenesis and folliculogenesis, and their role in the pathogenesis of the "poor" ovarian response.

Objective – to evaluate the content of vascular tone and angiogenesis regulators in follicular fluid in patients with a «poor» ovarian response to stimulation in IVF programs.

Materials and Methods. 56 women, depending on the ovarian response to stimulation in the IVF program, were divided into two groups – with a "poor" and a normal response, samples of follicular fluid (FF) of preovulatory follicles ($d = 16-20$ mm) were taken. Depending on the presence of the oocyte-cumulus complex (OCC) inside the follicle, the patients from the FIGHT were assigned to different subgroups. In patients with a normal response, OCS were found in all FF samples. The content of endogenous nitrite (NO_2) and nitrate (NO_3), vascular endothelial growth factor (VEGF-A) and the concentration of soluble receptor (sVEGFR2) in the follicular fluid of the patients were determined.

Results. The absence of OCC in patients with a "poor" response correlates with a low content of VEGF-A and sVEGFR2 in FF. The level of endogenous NO_2 was statistically significantly increased in FF much without the oocyte-cumulus complex as compared with FF with OCC.

Conclusions. An increase in the production of NO_2 in FF without OCC probably indicates the possibility of follicular angiogenesis and subsequent growth, however, the processes of vascularization are limited by insufficient volumes of vascular endo-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-45-50



FNEVSE

Джалилова Э.Р., Башмакова Н.В., Чистякова Г.Н., Газиева И.А. ОСОБЕННОСТИ РЕГУЛЯЦИИ РОСТА ФОЛЛИКУЛОВ В ПРОГРАММАХ ВРТ У ЖЕНЩИН С «БЕДНЫМ» ОТВЕТОМ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 45-50.



thelial growth factor and its receptor. As a result, the blood supply to the follicle is disrupted and the supply of substances necessary for the formation of high-quality OCC slows down.

Key words: ovarian reserve; follicular fluid; oocyte; nitric oxide; vascular endothelial growth factor

Несмотря на постоянное развитие новых технологий, частота наступления беременности в цикле экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) по-прежнему не превышает 30-40 %. В настоящее время возраст большинства пациенток, обращающихся в клиники вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) по причине бесплодия, составляет более 35 лет. Главной целью стимуляции функции яичников в программах ВРТ является получение адекватного количества качественных ооцитов. Отсутствие оптимального ответа на стандартные протоколы стимуляции суперовуляции называется «бедным» овариальным ответом, а доля женщин с этим состоянием составляет до 35 % в общей популяции бесплодных пар, обращающихся в отделения ВРТ [1].

Бедный овариальный ответ может быть обусловлен аутоиммунными и системными заболеваниями, генетическими факторами, ятрогенными причинами, такими как хирургические вмешательства на яичниках и химиотерапия. Доказанными факторами риска являются поздний репродуктивный возраст, преждевременное истощение яичников, эндометриоз, операции на яичниках в анамнезе и ожирение. Предиктором бедного ответа, безусловно, является сниженный в силу определенных причин овариальный резерв. В то же время, в ряде случаев феномен бедного ответа яичников, крайним проявлением которого является синдром «пустых» фолликулов, не получает должного объяснения, что диктует необходимость дальнейшего изучения патогенеза данного состояния [2].

Известно, что условия роста и созревания ооцитов в значительной степени определяются биохимическим составом и физико-химическими свойствами фолликулярной жидкости (ФЖ). Ее многокомпонентный пул формируется, прежде всего, за счет собственного синтеза биологически активных веществ клетками гранулезы, а также путем их транспорта из сосудистого русла [3]. Различные соединения, содержащиеся в антральной полости фолликула, составляют микроокружение, в котором развивается ооцит. Ключевыми факторами регуляции роста фолликулов являются гормоны (гонадотропины, стероидные гормоны), цитокины, ростовые факторы, белки, в том числе ферменты, гликопротеиды, липопротеины и др. Как избыток, так и недостаток этих соединений в фолликулярной жидкости может оказывать выраженное негативное влияние на развитие и качество яйцеклетки.

Зависимость условий роста и созревания ооцитов от биохимического состава фолликулярной жидкости подтверждается результатами многочисленных исследований, проведенных в последние десятилетия. Подавляющее большинство работ констатирует связь неоптимального ответа на стимуляцию суперовуляции в программах ВРТ с нарушением гормонального профиля фолликулярной жидкости [4-6], в ряде исследований приводятся данные о связи

«бедного» ответа с оксидативным стрессом, нарушением процессов апоптоза клеток тканевого микроокружения, изменением содержания регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза [7-9]. Немаловажную роль в созревании ооцита играет полноценная васкуляризация растущего фолликула, а нарушение этого процесса, связанное в большинстве случаев с дисфункцией эндотелия, может приводить к атрезии, либо дефектам формирования яйценосного бугорка, которые не позволяют извлечь ооцит при пунктировании фолликула.

На сегодняшний день отсутствует стройная патогенетическая концепция влияния микроокружения преовуляторного фолликула на созревание ооцита, что диктует необходимость расширения и углубления представлений о механизмах интрафолликулярной регуляции с целью дальнейшей оптимизации и повышения эффективности программ ВРТ в особенности у пациенток с бедным ответом.

Цель исследования – оценить содержание регуляторов сосудистого тонуса и ангиогенеза в фолликулярной жидкости у пациенток с «бедным» ответом яичников на стимуляцию в программах ЭКО.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. До начала исследования каждой пациенткой предварительно подписано информированное согласие на добровольное участие и разрешение использования её биологического материала в соответствии с пунктами 25-32 Хельсинкской Декларации ВМА.

Все пары, вступившие в программу вспомогательных репродуктивных технологий методом ЭКО, предварительно прошли медицинское обследование на основании следующих нормативных документов:

- Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 803н «О порядке использования вспомогательных репродуктивных технологий, противопоказаниях и ограничениях к их применению»;

- Клинические рекомендации «Женское бесплодие» от 2021 г., утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Наряду с обязательным перечнем исследований, некоторые пары на амбулаторном этапе проходили (по показаниям) расширенное обследование, необходимое для подготовки к лечению бесплодия.

В соответствии с целью исследования, проведен анализ результатов клинического и лабораторного обследования 56 пациенток, поступивших в отделение ВРТ ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ и в дальнейшем разделенных на две группы:

- основная группа – 32 пациентки с «бедным» ответом яичников на контролируемую овариальную стимуляцию (КОС);

- группа сравнения – 24 пациентки с нормальным ответом яичников на КОС. У этих женщин преобладали трубный и сочетанный факторы бесплодия (67 %).

В качестве оснований для отнесения пациенток к основной клинической группе использовались индикаторы «бедного» ответа яичников в соответствии с классификацией ESHRE (соответствие как минимум двум критериям из трех) [10]:

- количество антральных фолликулов менее пяти, или уровень антимюллера гормона (АМГ) < 1,2 нг/мл;
- возраст пациентки старше 35 лет;
- наличие в анамнезе медицинских вмешательств в репродуктивную систему (операций на яичниках, химиотерапии или лучевой терапии).

Пациентки обеих групп проходили процедуру стимуляции суперовуляции гонадотропинами (протокол с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормонами).

Забор фолликулярной жидкости осуществлялся в день трансвагинальной пункции фолликулов по завершению этапа КОС. Трансвагинальную пункцию проводили под ультразвуковым контролем с использованием аппарата HS50/HS60-RUS Samsung. Для дальнейшего лабораторного исследования отбирали образцы ФЖ преовуляторных фолликулов диаметром 16-20 мм, расценивая их в качестве зрелых. Образцы ФЖ у пациенток с «бедным» ответом яичников разделили на две подгруппы в зависимости от наличия ооцит-кумулясного комплекса (ОКК) внутри фолликула:

- 1 подгруппа – фолликул без ОКК;
- 2 подгруппа – фолликул с ОКК.

У пациенток группы сравнения (далее – 3 подгруппы) в каждом образце фолликулярной жидкости обнаружен ОКК.

Содержание эндогенного нитрита (NO₂) и нитрата (NO₃) в фолликулярной жидкости определяли спектрофотометрическим методом, основанном на ферментном превращении нитрата в нитрит с участием нитрат-редуктазы в реакции Грисса, с помощью тест-систем «R&D Systems». Содержание васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF-A) определяли с помощью коммерческих тест-систем «ВекторБест», концентрацию растворимого рецептора (sVEGFR2) – реагентами «Invitrogen». Детекцию осуществляли на иммуноферментном планшетном фотометре «ИмуноChem-2100».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием прикладных программ Statistica for Windows 7.0 и Microsoft Office Excel (StatSoft). Проверку гипотезы о соответствии распределения совокупности количественных признаков закону нормального распределения осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. В случае нормального распределения признака данные представляли в виде средней величины (M) и стандартной ошибки средней (m). При распределении признака, отличающегося от нормального, данные представляли в виде медианы (Me) и нижнего и верхне-

го квартилей (Q₁ и Q₃). Проверку статистических гипотез об отсутствии межгрупповых различий количественных признаков осуществляли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнении среднего возраста пациенток двух клинических групп не было выявлено значимых отличий: в основной группе 37,1 ± 4,6 лет, в группе сравнения 35,9 ± 2,6 лет (p = 0,26).

Средняя доза вводимого рекомбинантного фолликулостимулирующего гормона (рФСГ) у пациенток двух групп статистически значимо различалась. Так, средняя доза рФСГ в основной группе составила 2165 МЕ (506,5) МЕ, в группе сравнения – 1881 МЕ (410,4) МЕ, p = 0,02. Среднее количество фолликулов на пациентку в основной группе составило 5,6 ± 1,7, в группе сравнения – 12,9 ± 3,7 (p < 0,001). Среднее количество клеток, полученных в основной группе, составило 3,2 ± 1,6, в группе сравнения – 9,7 ± 4,3 (p < 0,001). Полученные данные подтверждают, что пациентки основной группы имеют гораздо менее выраженный ответ яичников на стимуляцию.

В результате оценки факторов, регулирующих процессы ангиогенеза, выявлены статистически значимые различия между содержанием васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A) и его растворимого рецептора (sVEGF-R2) в образцах ФЖ без ОКК (1-й подгруппы) и ФЖ с ОКК группы сравнения (табл.).

Так, уровень VEGF-A в фолликулярной жидкости 1-й подгруппы составил 2814,8 (Q₁ = 1580,18; Q₃ = 3183,14) пг/мл, группы с нормальным ответом на КОС – 3257 (Q₁ = 2267; Q₃ = 5203) пг/мл (p = 0,02). Как отмечалось выше, васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF-A) способствует запуску процессов ангиогенеза. Таким образом, отсутствие в ФЖ пациенток с «бедным» ответом ооцит-кумулясного комплекса коррелирует со сниженным содержанием VEGF-A, стимулирующим формирование сосудистой сети и полноценное питание фолликула.

Концентрация sVEGF-R2 в образцах ФЖ без ОКК (1-й подгруппы) также была существенно ниже аналогичного показателя в группе сравнения и составила 4874,5 (Q₁ = 2091,5; Q₃ = 6926,8) пг/мл против 5373,1 (Q₁ = 4126; Q₃ = 7740) пг/мл (p = 0,04). Растворимый рецептор васкуло-эндотелиального фактора роста является противоангиогенным фактором, и его снижение, очевидно, напрямую связано с пониженным содержанием одного из основных проангиогенных факторов.

При сравнении содержания VEGF-A и sVEGF-R2 в образцах ФЖ, содержащей ОКК (2-й подгруппы и группы сравнения), статистически значимых различий не выявлено.

Таблица

Уровень растворимых регуляторных факторов, содержащихся в фолликулярной жидкости пациенток с «бедным» и нормальным ответом яичников в программах ЭКО, Me (Q1; Q3)

Table

Level of soluble regulatory factors contained in the follicular fluid of patients with "poor" and normal ovarian response in IVF programs, Me (Q1; Q3)

Показатель, ед. измерения	Основная группа (32 женщины с БО на КОС)		Группа сравнения (24 женщины с нормальным ответом на КОС)	p
	ФЖ без ОКК (1 подгруппа, n = 32)	ФЖ с ОКК (2 подгруппа, n = 32)	ФЖ с ОКК (3 подгруппа, n = 24)	
	VEGF-A, пг/мл	2814,8 (1580,18;3183,14)	3346 (2256;4269)	
VEGF-R2, пг/мл	4874,5 (2091,5;6926,8)	5423,5 (3078,1; 8205,4)	5373,1 (4126;7740)	p ₁₋₃ = 0,04 p ₂₋₃ = 0,51
NO ₃ , мкмоль/л	18,18 (11,09;24,84)	16,56 (12;25,8)	16,67 (12,2;25,7)	p ₁₋₃ = 0,9 p ₂₋₃ = 0,7
NO ₂ эндогенный, мкмоль/л	3,06 (1,2; 5,02)	2,53 (1,2;5,2)	2,11 (0,7;3,9)	p ₁₋₃ = 0,049 p ₂₋₃ = 0,09
NO ₂ общий, мкмоль/л	21,08 (15,4;29,1)	21,36 (14,8;33,2)	20,56 (13,6;29,8)	p ₁₋₃ = 0,25 p ₂₋₃ = 0,31

Примечание: p₁₋₃ – уровень значимости различий между первой подгруппой и группой сравнения; p₂₋₃ – уровень значимости различий между второй подгруппой и группой сравнения.

Note: p₁₋₃ – level of significance of differences between the first subgroup and the comparison group; p₂₋₃ – level of significance of differences between the second subgroup and the comparison group.

Процессы ангиогенеза тесно взаимосвязаны с состоянием сосудистого русла, поскольку полноценная васкуляризация возможна только на фоне расслабляющего действия регуляторов сосудистого тонуса. Уровень NO₃ и общего NO₂ в ФЖ пациенток исследуемых групп/подгрупп практически не отличался, однако обнаружено статистически значимое повышение концентрации эндогенного NO₂ в образцах ФЖ 1-й подгруппы по сравнению с аналогичным показателем в группе сравнения. Содержание эндогенного NO₂ в образцах ФЖ без ОКК составило 3,06 (Q1 = 1,2; Q3 = 5,02) мкмоль/л, в ФЖ пациенток с нормальным ответом на КОС – 2,11 (Q1 = 0,7; Q3 = 3,9) мкмоль/л (p = 0,049). Необходимо отметить, что содержание эндогенного нитрита отражает внутреннюю продукцию этого соединения, обладающего вазодилатирующими свойствами. Повышение продукции эндогенного NO₂ в образцах ФЖ без ОКК может свидетельствовать о готовности сосудов к ангиогенезу, необходимому для полноценного роста фолликула, однако недостаточная выработка ведущих факторов васкуляризации, очевидно, препятствует развитию сосудистой сети, что нарушает перифолликулярное кровоснабжение и ограничивает поступление необходимых веществ для формирования качественного ОКК.

ОБСУЖДЕНИЕ

Условия роста фолликула и созревания яйцеклетки являются определяющими для эффективности программ ВРТ. Вместе с кумулюсными клетками фолликулярная жидкость образует защитную микросреду для развития ооцита, оказывая непо-

средственное влияние на его качество и потенциал развития. Формирование и рост доминантного фолликула невозможны без полноценной его васкуляризации. Стимуляция ангиогенеза и повышения проницаемости сосудов, регуляция перифолликулярного кровообращения и последующая активация антральных фолликулов осуществляются посредством васкуло-эндотелиального фактора роста VEGF (VEGF-A) и его аналогов (VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E). Их роль заключается также в улучшении всасывания питательных веществ, гонадотропинов и кислорода фолликулами яичников. Примечательно, что рост сосудистой сети инициируется почти одновременно с активным ростом и преобладанием доминантного фолликула. С увеличением в размерах фолликула концентрация VEGF в фолликулярной жидкости также увеличивается [11-12]. Таким образом, для поддержания функции фолликула необходима повышенная васкуляризация тека-клеток.

Рецепторы васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF-R) способны препятствовать действию VEGF, связывая его свободную форму. Так, в работе Ali Ranjbaran и др. [13] отмечается, что соотношение VEGF и растворимого рецептора 2 (sVEGFR-2) в фолликулярной жидкости пациенток с нормальным ответом яичников значительно выше аналогичного показателя у пациенток с «бедным» ответом яичников. Известно, что VEGFR-2 является одним из двух ключевых рецепторов, посредством которых VEGF реализует свои основные функции, оказывающие влияние на васкулогенез, ангиогенез и выживаемость клеток в процессе эмбриогенеза [14]. Результаты проведенного нами

исследования подтверждают, что отсутствие ОКК в преовуляторном фолликуле связано со снижением содержания в фолликулярной жидкости как про- так и противоангиогенных факторов.

Поддержание и регуляция тонуса сосудистой сети осуществляется сосудосуживающими (вазоконстрикторными) и сосудорасширяющими (вазодилатирующими) компонентами, среди которых наиболее изучены эндотелин-1 (ЕТ-1) и оксид азота (NO) соответственно. В ряде зарубежных и отечественных исследований рассматривается взаимосвязь между васкуло-эндотелиальным фактором, оксидом азота, эндотелином-1 и результатами программ ВРТ. Так, в отчете М. Zhao и др. [15] показано, что успешная беременность в результате ЭКО сопровождается более высоким уровнем VEGF и NO и более низким содержанием ЕТ-1 в фолликулярной жидкости, по сравнению с теми случаями, в которых беременность не наступила.

Роль NO в преимплантационном развитии эмбриона до конца не определена, и, по мнению ряда исследователей, различные уровни оксида азота могут иметь разные регуляторные эффекты. Так, добавление низких концентраций L-аргинина (донора NO) стимулировало оплодотворение и эмбриональное развитие, тогда как высокие концентрации L-аргинина ингибируют процессы оплодотворения и развития эмбриона. Это дает авторам основания предположить, что соответствующий уровень NO имеет решающее значение для правильного развития этих процессов [16]. TH Lee et al. [17] описали связь между высоким уровнем NO в фолликулярной жидкости и увеличением рисков фрагментации и остановки развития эмбрионов как последствий апоптоза до уплотнения бластомеров. В целом на сегодняшний день существует лишь небольшое количество опубликованных исследований, отражающих взаимосвязь содержания NO в ФЖ и качеством ооцита/эмбриона. Так, в работе Yalçinkaya E et al. [18] отмечено, что уровень NO в фолликулярной жидкости женщин, которые впоследствии забеременели, был значительно ниже по сравнению с аналогичным показателем в группе пациенток с неудачной беременностью ($p = 0,039$). Немногочисленность и противоречивость данных зарубежных исследователей не позволяют сделать однозначный вывод о направленности изменений уровня NO в случае успешных или неудачных

программ ВРТ. В то же время, результаты собственных исследований согласуются с наблюдениями ряда авторов и подтверждают связь повышенной концентрации эндогенного NO₂ с наличием ОКК.

На основании вышеизложенного можно заключить, что определение содержания различных регуляторных факторов в среде, которая является микроокружением созревающей яйцеклетки, позволяет расширить имеющиеся представления о патогенезе бедного ответа на контролируруемую овариальную стимуляцию, а также определить/оптимизировать тактику ведения пациенток в случаях неудачных попыток применения ВРТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в образцах ФЖ пациенток с «бедным» ответом, не содержащих ОКК, имеет место снижение уровня про- (VEGF-A), и противоангиогенных (sVEGF-R2) факторов на фоне повышенного содержания эндогенного нитрита. Концентрации вышеуказанных факторов и NO в образцах ФЖ пациенток с «бедным» ответом, содержащих ОКК, практически не отличаются от аналогичных показателей в группе с нормальным ответом на стимуляцию. На этом основании можно предположить, что отсутствие ОКК в зрелом преовуляторном фолликуле пациенток с БО является следствием нарушения процессов его васкуляризации.

Выявленные закономерности демонстрируют степень вовлеченности ангиогенных факторов и регуляторов сосудистого тонуса в процесс фолликулогенеза человека и созревания ооцита. В то же время, оценка овариального резерва в совокупности с определением уровня отдельных регуляторных факторов в различных биологических жидкостях дает возможность прогнозировать результат лечебных циклов вспомогательных репродуктивных технологий и определять дальнейшую тактику преодоления бесплодия.

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. Vanyan RE, Dolgushina NV. Risk factors of poor ovarian response in IVF practice. *Gynecology*. 2014; 5: 73-77. Russian (Ванян Р.Э., Долгушина Н.В. Клинико-анамнестические факторы риска развития «бедного» овариального ответа в программах вспомогательных репродуктивных технологий // Гинекология. 2014. № 5. С. 73-77.)
2. Revelli A, Carosso A, Grassi G, Gennarelli G, Canosa S, Benedetto C. Empty follicle syndrome revisited: definition, incidence, aetiology, early diagnosis and treatment. *Reprod Biomed Online*. 2017; 35(2): 132-138. doi: 10.1016/j.rbmo.2017.04.012
3. Basuino L, Silveira CF Jr. Human follicular fluid and effects on reproduction. *JBRA Assisted Reproduction*. 2016; 20(1): 38-40. doi: 10.5935/1518-0557.20160009
4. Kumar P, Rao S, Mundkur A, Adiga P, Ullagaddi RK, Poojari VG. Crossing the hurdle of a low oocyte yield in an in vitro fertilization cycle to obtain mature oocytes. *J Hum Reprod Sci*. 2022; 15(2): 197-199. doi: 10.4103/jhrs.jhrs_40_22
5. Demytyeva VO, Adamyan LV, Smolnikova VY, Tonoyan NM. Diminished ovarian reserve and premature ovarian insufficiency: a modern view on the problem of diagnosis, complex treatment and recovery of reproductive function, own data.

- Russian Journal of Human Reproduction*. 2022; 4: 128-136. Russian (Дементьева В.О., Адамян Л.В., Смольникова В.Ю., Тоноян Н.М. Сниженный овариальный резерв и преждевременная недостаточность яичников: современный взгляд на проблему диагностики, комплексного лечения и восстановления репродуктивной функции (собственные данные) //Проблемы репродукции. 2022. № 4. С. 128-136.) doi: 10.17116/repro202228041128
6. Burduli AG, Kitsilovskaya NA, Sukhova YV, Vedihina IA, Ivanec TY, Chagovec VV. Follicular fluid and assisted reproductive technology programs outcomes (literature review). *Gynecology*. 2019; 6: 36-40. Russian (Бурдули А.Г., Кициловская Н.А., Сухова Ю.В., Ведихина И.А., Иванец Т.Ю., Чаговец В.В. Фолликулярная жидкость и исходы программ вспомогательных репродуктивных технологий (обзор литературы) //Гинекология. 2019. № 6.С. 36-40.) doi: 10.26442/20795696.2019.6.190663
 7. Kumar S, Mishra V, Thaker R, Mansi G, Siva P, Pratiksha J. Role of environmental factors & oxidative stress with respect to in vitro fertilization outcome. *Indian J Med Res*. 2018; 148(1): 125-133. doi: 10.4103/ijmr.IJMR_1864_17
 8. Singh Abhay K, Chattopadhyay R, Chakravarty B, Chaudhury K. Markers of oxidative stress in follicular fluid of women with endometriosis and tubal infertility undergoing IVF. *Reprod Toxicol*. 2013; 42: 116-124. doi: 10.1016/j.reprotox.2013.08.005
 9. Shan W, Guolin H, Meng C. The role of antioxidant enzymes in the ovaries. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2017; 5: 1-14. doi: 10.1155/2017/4371714
 10. ESHRE consensus on the definition of poor response to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria. *Hum Reprod*. 2011; 26(7): 1616-1624. doi: 10.1093/humrep/der092
 11. Xie Q, Cheng Z, Chen X, Corrinne G, Ju L. The role of notch signalling in ovarian angiogenesis. *J Ovarian Res*. 2017; 10(1): 13. doi: 10.1186/s13048-017-0308-5
 12. Huyghe S, Verest A, Thijssen A, Ombelet W. The prognostic value of perfollicular blood flow in the outcome after assisted reproduction: a systematic review. *Facts Views Vis Obgyn*. 2017; 9(3): 153-156.
 13. Ranjbaran A, Nejabati HR, Ghasemnejad T, Ranjbaran A, Reza Nejabati H, Ghasemnejad T. Follicular fluid levels of adrenomedullin 2, vascular endothelial growth factor and its soluble receptors are associated with ovarian response during ART cycles. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2019; 79(1): 86-93. doi: 10.1055/a-0764-4765
 14. Harutyunyan IV, Konanykhina EY, Makarov AV. The role of VEGF-A165 receptors in angiogenesis. *Genes and Cells*. 2013; 1: 12-18. Russian (Арутюнян И.В., Кананыхина Е.Ю., Макаров А.В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе //Гены и клетки. 2013. № 1. С. 12-18. doi: 10.23868/gc121590
 15. Zhao M, Chang C, Liu Z, Chen LM, Chen Q. The level of vascular endothelial cell growth factor, nitric oxide, and endothelin-1 was correlated with ovarian volume or antral follicle counts: a potential predictor of pregnancy outcome in IVF. *Growth Factors*. 2010; 28(5): 299-305. doi: 10.3109/08977191003766866
 16. Budani MC, Tiboni GM. Novel insights on the role of nitric oxide in the ovary: a review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2021; 18(3): 980. doi: 10.3390/ijerph18030980
 17. Lee TH, Wu MY, Chen MJ, Chao KH, Ho HN, Yang YS. Nitric oxide is associated with poor embryo quality and pregnancy outcome in in vitro fertilization cycles. *Fertil Steril*. 2004; 82(1): 126-131. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.02.097
 18. Yaçinkaya E, Cakiroğlu Y, Doğar E, Budak O, Cekmen M, Çalışkan E. Effect of follicular fluid NO, MDA and GSH levels on in vitro fertilization outcomes. *J Turk Ger Gynecol Assoc*. 2013; 14(3): 136-141. doi: 10.5152/jtgga.2013.53323

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ДЖАЛИЛОВА Эльмира Рафиковна

620109, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 17, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России

Тел: 8 (3432) 32-55-12 E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ДЖАЛИЛОВА Эльмира Рафиковна, аспирант, врач акушер-гинеколог отделения вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru

DZHALILOVA El'mira Rafikovna, graduate student, obstetrician-gynecologist of the department of assisted reproductive technologies, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia. E-mail: vip.dzhalilova2017@mail.ru

БАШМАКОВА Надежда Васильевна, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник, заведующий отделением вспомогательных репродуктивных технологий, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: bashmakovanv@niiommm.ru

BASHMAKOVA Nadezhda Vasilievna, doctor of medical sciences, professor, chief researcher, head of the department of assisted reproductive technologies, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia. E-mail: bashmakovanv@niiommm.ru

ЧИСТЯКОВА Гузель Нуховна, доктор мед. наук, профессор, руководитель научного отдела микробиологии, иммунологии, патоморфологии и цитодиагностики, ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: chistyakovagn@niiommm.ru

CHISTYAKOVA Guzel Nukhovna, doctor of medical sciences, professor, head of the scientific department of microbiology, immunology, pathomorphology and cytodiagnosics, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Ekaterinburg, Russia. E-mail: chistyakovagn@niiommm.ru

ГАЗИЕВА Ирина Александровна, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник, ФГБУ НИИ ОММ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия. E-mail: irgaz@yandex.ru

GAZIEVA Irina Alexandrovna, doctor of biological sciences, leading researcher, Urals Scientific Research Institute for Maternal and Child Care, Yekaterinburg, Russia. E-mail: irgaz@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 17.07.2023 г.

Баринов С.В., Лазарева О.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И., Орлицкая А.Д.,
Хорошкин Е.А., Шкабарня Л.Л., Грицюк М.Н.
Омский государственный медицинский университет,
Перинатальный центр Областной клинической больницы,
г. Омск, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ

Цель исследования – выявить особенности анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с доброкачественными новообразованиями яичников различной этиологии.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное контролируемое исследование, включившее 102 пациентки с доброкачественными образованиями яичников различной этиологии: группа А (n = 48) – пациентки с морфологически подтвержденными эндометриозными кистами яичников, группа В (n = 54) – пациентки с другими доброкачественными новообразованиями яичников.

Результаты. Средний возраст обследованных пациенток составил 36,9 (6,9) лет. Выраженность болевого синдрома при оценке с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) у пациенток в группе А была значимо выше, чем у пациенток в группе В – 4 [2; 5,5] и 3 [1; 4] соответственно (U = 950,0; p = 0,028). В группе А статистически значимо чаще отмечались жалобы на бесплодие ($\chi^2 = 5,255$; p = 0,022), дисменорею ($\chi^2 = 4,410$; p = 0,036), межменструальные кровотечения ($\chi^2 = 5,255$; p = 0,022). Уровень показателя СА-125 в группе пациенток с эндометриозными кистами яичников был достоверно выше (U = 286,0; p = 0,004). У пациенток из группы А по результатам УЗИ органов малого таза достоверно чаще выявлялось: диаметр образования < 60 мм ($\chi^2 = 7,321$; p = 0,007), образование с гипоэхогенным содержимым ($\chi^2 = 71,470$; p < 0,001), гиперэхогенная взвесь ($\chi^2 = 55,800$; p < 0,001). Интраоперационно у пациенток в группе А спаечный процесс органов малого таза обнаруживался достоверно чаще, чем у пациенток из группы В ($\chi^2 = 17,761$; p < 0,001).

Заключение. У женщин с эндометриозными кистами яичников хронический болевой синдром имеет большую выраженность, пациентки чаще предъявляют жалобы на бесплодие, интраоперационно у таких пациенток чаще выявляется спаечный процесс органов малого таза в сравнении с пациентками с доброкачественными новообразованиями яичников неэндометриозной этиологии.

Ключевые слова: хроническая тазовая боль; доброкачественные новообразования яичников; эндометриоз; эндометриома; СА-125; лапароскопия; УЗИ органов малого таза

Barinov S.V., Lazareva O.V., Tirskaia Y.I., Kadsyna T.V., Tshulovskiy Y.I., Orlicskaya A.D., Khoroshkin Y.A., Shkabarnya L.L., Gritsyuk M.N.

Omsk State Medical University,
Perinatal Centre of Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia

CLINICAL AND DIAGNOSTIC CRITERIA OF CHRONIC PELVIC PAIN IN PATIENTS WITH OVARIAN BENIGN TUMORS

Aim of the study – to analyze the history, symptoms, laboratory and ultrasound data in patients with chronic pelvic pain associated with benign ovarian tumors.

Materials and methods. This retrospective controlled study included 102 patients with benign ovarian tumors: group A (n = 48) included patients with histologically approved ovarian endometriomas (OMA), group B (n = 54) included patients with non-endometrioid benign ovarian tumors.

Results. The mean age of the patients (n = 102) was 36,9 (6,9) years old. The severity of pain accessed via visual analogue scale (VAS) in patients from group A was significantly higher than in patients from group B – 4 [2; 5,5] and 3 [1; 4] respectively (U = 950,0; p = 0,028). The occurrence of infertility ($\chi^2 = 5,255$; p = 0,022), dysmenorrhea ($\chi^2 = 4,410$; p = 0,036), non-cyclic uterine bleeding ($\chi^2 = 5,255$; p = 0,022) was significantly higher in group A than in group B. The levels of CA-125 were significantly higher in patients from group A (U = 286,0; p = 0,004). The following ultrasound symptoms were found significantly more often in patients from group A: size of the tumor less than 60 mm ($\chi^2 = 7,321$; p = 0,007), hypoechoic cysts ($\chi^2 = 71,470$; p < 0,001), ground glass echogenicity ($\chi^2 = 55,800$; p < 0,001). Intraoperatively adhesions were found significantly more often in women from group A ($\chi^2 = 17,761$; p < 0,001).

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-51-58



GEQUKU

Баринов С.В., Лазарева О.В., Тирская Ю.И., Кадцына Т.В., Чуловский Ю.И., Орлицкая А.Д., Хорошкин Е.А., Шкабарня Л.Л., Грицюк М.Н. КЛИНИЧЕСКИЕ И ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ТАЗОВОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОК С ДОБРОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ЯИЧНИКОВ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 51-58.



Conclusion. Women with ovarian endometriomas have a more severe pelvic pain. Occurrence of infertility in patients with OMA is significantly higher than in patients with nonendometrioid ovarian tumors. Adhesions are found more often in patients with OMA than in patients with nonendometrioid benign tumors.

Key words: chronic pelvic pain; benign ovarian tumors; endometriosis; endometrioma; CA-125; laparoscopy; pelvic ultrasound

Хроническая тазовая боль – интермиттирующая или постоянная боль в нижней части живота или малом тазу продолжительностью не менее 6 мес., которая не связана исключительно с дисменореей или диспареунией и не сопряжена с беременностью.

Хроническая тазовая боль может быть проявлением ряда многофакторных состояний, таких как спаечный процесс в полости малого таза, внутренний и наружный генитальный эндометриоз, доброкачественные образования яичников, гипертонус мышц тазового дна, заболевания терминальных отделов кишечника, заболевания мочевого пузыря, заболевания позвоночника, межпозвоноковых нервов, других периферических нервов [1]. Хроническая тазовая боль встречается у 2-25 % женщин по всему миру, однако лишь треть из них обращается за медицинской помощью. При этом истинную причину боли не удается выявить у каждой третьей пациентки. Возможно именно поэтому в последние годы хроническую тазовую боль рассматривают как самостоятельное заболевание [1, 2].

Эндометриоз – одно из наиболее часто выявляемых доброкачественных гинекологических заболеваний у женщин с хронической тазовой болью. Среди женщин репродуктивного возраста эндометриоз встречается в 6-10 % случаев [3, 4]. У каждой второй женщины с хронической тазовой болью выявляют эндометриоз [1]. При этом 70 % женщин с эндометриозом предъявляют жалобы на хроническую тазовую боль [5]. Эндометриоидные гетеротопии могут приводить к образованию спаек, поражать соседние органы малого таза (кишечник, мочеточники, мочевой пузырь), нарушать тонус мышц тазового дна, при глубокой инвазии в ткани – поражать нервы и нервные сплетения, а при поражении яичников – уменьшать овариальный резерв и снижать качество ооцитов [6]. Хроническая тазовая боль, в том числе вызванная эндометриозом, влияя на репродуктивное здоровье и качество жизни пациенток, по сей день остается одной из самых социально и демографически значимых проблем здравоохранения.

Цель исследования – выявить особенности анамнестических, клинических, лабораторных и инструментальных данных у пациенток с хронической тазовой болью, ассоциированной с доброкачественными новообразованиями яичников различной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное контролируемое исследование, включавшее 102 пациентки с доброкачественными образованиями яичников, наблюдавшихся в Перинатальном центре БУЗОО «Област-

ная клиническая больница» за период с 2020 по 2023 годы.

В зависимости от гистологического типа новообразования пациентки были разделены на 2 группы: группа А (n = 48) – пациентки с морфологически подтвержденными эндометриоидными кистами яичников, группа В (n = 54) – пациентки с другими доброкачественными новообразованиями яичников. Критерии включения в группу А: репродуктивный возраст пациентки, наличие морфологически подтвержденной эндометриоидной кисты яичника. Критерии включения в группу В: репродуктивный возраст пациентки, доброкачественное образование яичника неэндометриоидного происхождения. Критерии исключения из исследования: наличие злокачественного новообразования яичников в анамнезе, острый инфекционный процесс органов брюшной полости на момент наблюдения, туберкулез и сифилис в анамнезе, гнойные tuboovarialные образования на момент наблюдения, беременность на момент наблюдения.

Проведена оценка акушерского и гинекологического анамнеза, жалоб, оценка выраженности боли по шкале ВАШ, соматического статуса, данных гинекологического исследования. При анализе лабораторных данных сравнивались уровни онкомаркеров СА-125, HE4, а также индекс ROMA. При анализе лабораторных показателей пациентки были разделены на 2 подгруппы: подгруппа А1 (n = 32) включала пациенток с морфологически подтвержденными эндометриоидными кистами яичников, подгруппа В1 (n = 33) включала пациенток с другими доброкачественными новообразованиями яичников. Проводилась оценка данных УЗИ органов малого таза.

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel и IBM SPSS Statistics 27. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали расчет среднего арифметического (M) и стандартного отклонения (SD) в формате M(SD), для анализа количественных данных с ненормальным распределением использовался расчет медианы (Me) и 25% и 75% квартилей в формате Me [25% квартиль; 75% квартиль].

Качественные показатели представлены в абсолютных и относительных величинах (%). Для сравнения непараметрических качественных данных в двух независимых группах проводился расчет показателя Хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса с определением р-значения, для сравнения непараметрических ранговых и количественных переменных использовался расчет критерия Манна–Уитни (U; р-значение). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате исследования были получены данные жалоб, анамнеза, физикального обследования, лабораторных и инструментальных исследований.

Обследуемые пациентки были в возрасте от 19 до 48 лет, средний возраст - 36,9 (6,9) лет: в группе А - 35,0 (7,1) лет, в группе В - 37,8 (6,7). Индекс массы тела в среднем составил 26,1 (5,6) кг/м²: в группе А - 24,6 (5,5) кг/м², в группе В - 27,4 (5,4) кг/м², что явилось статистически значимым ($U = 868,0$; $p = 0,006$).

При анализе жалоб тазовая боль отмечалась у 84/102 (82,4 %) пациенток: в группе А - 39/48 (81,3 %), в группе В - 45/54 (83,3 %) пациенток ($\chi^2 = 0,081$), $p = 0,776$. При оценке боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) медиана оценки выраженности болевого синдрома составила 3 балла: в группе А - 4 [2; 5,5] балла, в группе В - 3 [1; 4], что явилось статистически значимым ($U = 950,0$; $p = 0,028$). Данные акушерско-гинекологического анамнеза представлены в таблице 1.

При анализе данных физикального обследования оценивались результаты бимануального исследова-

ния, при этом увеличение придатков было выявлено у 99/102 (97,1 %) пациенток: в группе А - у 48/48 (100 %) пациенток, в группе В - у 51/54 (94,4 %) пациентки; увеличение матки отмечалось у 16/102 (15,7 %) пациенток: в группе А - 7/48 (14,6 %) пациенток, в группе В - 9/54 (16,7 %) пациенток.

При оценке СА-125 в группе А1 медиана данного показателя составила 31,5 [18,3; 55,2] Ед/мл, в группе В1 - 15,4 [8,0; 25,8] Ед/мл, такие различия явились статистически значимыми ($U = 286,0$; $p = 0,004$), повышенный уровень СА-125 (> 35 Ед/мл) также достоверно чаще выявлялся у пациенток с эндометриозами ($p = 0,028$). При оценке HE4 в группе А1 медиана данного показателя составила 39,1 [34,0; 43,1] пмоль/л, в группе В1 - 37,6 [30,6; 55,4] пмоль/л ($U = 101,5$; $p = 0,798$). Анализ индекса ROMA показал, что медиана данного показателя в группе А1 составила 4,6 [3,5; 6,0], в группе В1 - 3,9 [2,4; 11,6] ($U = 106,0$; $p = 0,374$).

При анализе данных УЗИ органов малого таза наших пациенток оценивался диаметр образования яичников, эхогенность содержимого, наличие взвеси, кровотока, спаек в малом тазу. Медиана диаметров образований яичников в группе А составила

Таблица 1
Данные акушерского и гинекологического анамнеза в исследуемых группах
Table 1
Obstetric and gynecological history data in the study groups

Признак	Группа А (n = 48), эндометриозидные кисты	Группа В (n = 54), доброкачественные образования	Показатель χ^2 ; р-критерий
Дисменорея	22 (45,8 %)	14 (25,9 %)	4,410; 0,036
Обильные менструации	11 (22,9 %)	12 (22,2 %)	0,007; 0,933
Межменструальные кровотечения (ММК)	1 (2,1 %)	9 (16,6 %)	6,112; 0,013
Диспареуния	1 (2,1 %)	2 (3,7 %)	0,234; 0,629
Бесплодие	14 (29,2 %)	4 (7,4 %)	5,255; 0,022
Беременность			
0	14 (29,2 %)	8 (14,8 %)	2,018; 0,155
1	15 (31,3 %)	12 (22,2 %)	0,482; 0,487
2 и более	19 (39,6 %)	34 (63 %)	3,976; 0,046
Медицинские аборты в анамнезе			
1	5 (10,4 %)	10 (18,5 %)	0,908; 0,341
2 и более	5 (10,4 %)	8 (14,8 %)	0,194; 0,660
Выкидыши			
1	4 (8,3 %)	5 (9,3 %)	0,000; 1,000
2 и более	2 (4,2 %)	3 (5,6 %)	0,005; 0,944
Внематочная беременность	1 (2,1 %)	4 (7,4 %)	1,653; 0,199
Воспалительные заболевания половых органов в анамнезе	21 (43,8 %)	29 (53,7 %)	1,442; 0,230
Аденомиоз	11 (22,9 %)	8 (16,7 %)	1,100; 0,294

Таблица 2
Данные лабораторных исследований в исследуемых группах
Table 2
Laboratory data in the study groups

Признак	Группа А1 (n = 32)	Группа В1 (n = 33)	Показатель χ^2 ; р-критерий
СА-125 > 35 Ед/мл	14/32 (43,8 %)	5/33 (15,2 %)	4,467; 0,035
HE4 > 70 пмоль/л	1/32 (3,1 %)	2/33 (6,1 %)	0,070; 0,791

Таблица 3

Данные УЗИ органов малого таза в исследуемых группах

Table 3

Ultrasound data of the pelvic organs in the study groups

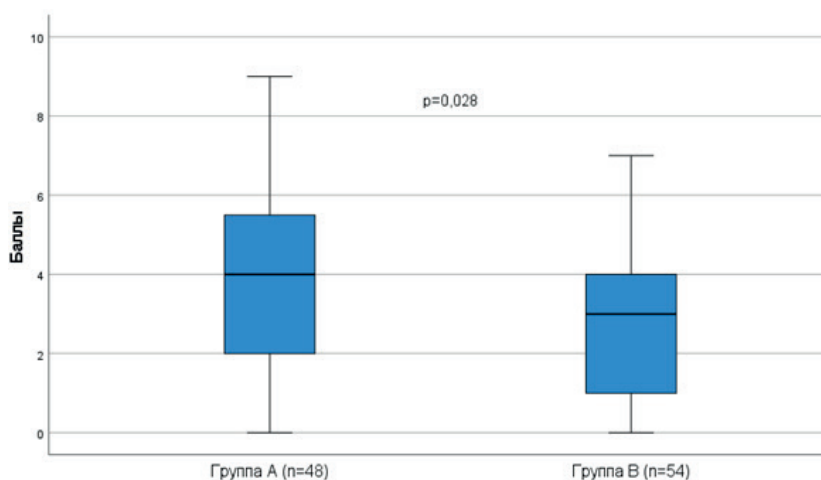
Признак	Группа А (n = 48), эндометриоидные кисты	Группа В (n = 54), доброкачественные образования	Показатель χ^2 ; р-критерий
Диаметр < 60 мм	35 (72,9 %)	24 (44,4 %)	7,321; 0,007
Эхогенность содержимого			
Гипоэхогенное	41 (85,4 %)	3 (5,6 %)	71,470; < 0,001
Гиперэхогенное	0 (0,0 %)	3 (5,6 %)	1,146; 0,284
Неоднородное	1 (2,1 %)	7 (12,9 %)	0,647; 0,421
Анэхогенное	0 (0,0 %)	40 (74,1 %)	51,833; < 0,001
Взвесь	39 (81,3 %)	4 (8,3 %)	55,800; < 0,001
Кровоток	2 (4,2 %)	3 (5,6 %)	0,119; 0,730
Спайки	11 (22,9 %)	5 (9,3 %)	2,498; 0,114

Рисунок 1

Оценка выраженности болевого синдрома по VAS у обследуемых пациенток

Figure 1

Assessment of the severity of pain according to VAS in the examined patients



57,5 [42,3; 69,3] мм, в группе В – 69 [48,0; 94,0] мм, что явилось статистически значимым ($U = 868,0$; $p = 0,006$).

По результатам УЗИ спайки в малом тазу были выявлены у 16/102 (15,7 %) пациенток, интраоперационно спаечный процесс органов малого таза описывался у 57/102 (55,9 %) пациенток ($\chi^2 = 35,859$; $p < 0,001$).

Во время стационарного лечения 98/102 (96,1 %) пациенткам было проведено оперативное лечение. Интраоперационно спаечный процесс органов малого таза был выявлен у 57/98 (58,2 %) пациенток: в группе А у 37/48 (77,1 %) пациенток, в группе В – у 20/54 (37,0 %) пациенток ($\chi^2 = 17,761$; $p < 0,001$).

При анализе данных морфологического исследования операционного материала в группе А у 48/48 (100 %) пациенток были выявлены эндометриоидные кисты яичников; в группе В у 24/54 (44,4 %) пациенток были выявлены простые и ретенционные кисты яичников, а также кисты желтого тела, у 20/54 (37,0 %) пациенток – серозные цистаденомы яичников, у 3/54 (5,6 %) пациенток – муцинозные цистаденомы яичников, у

3/54 (5,6 %) пациенток – дермоидные кисты яичников.

Во время госпитализации 98/102 (96,1 %) пациенткам было проведено хирургическое лечение: в группе А 27/48 (56,3 %) пациенткам была выполнена цистэктомия, 15/48 (31,3 %) – аднексэктомия, 3/48 (6,3 %) – экстирпация матки с придатками, 11/48 (22,9 %) – резекция яичника, при этом одной пациентке была выполнена чрескожная пункционная нефростомия справа вследствие инфильтративного эндометриоза правого мочеточника; в группе В 20/54 (37,0 %) пациенткам была выполнена цистэктомия, 5/54 (9,3 %) – тубэктомия, 21/54 (38,9 %) – аднексэктомия, 3/54 (5,6 %) – экстирпация матки с придатками, 6/54 (11,1 %) – оварэктомия, 4/54 (7,4 %) пациенткам проведено консервативное лечение.

ОБСУЖДЕНИЕ

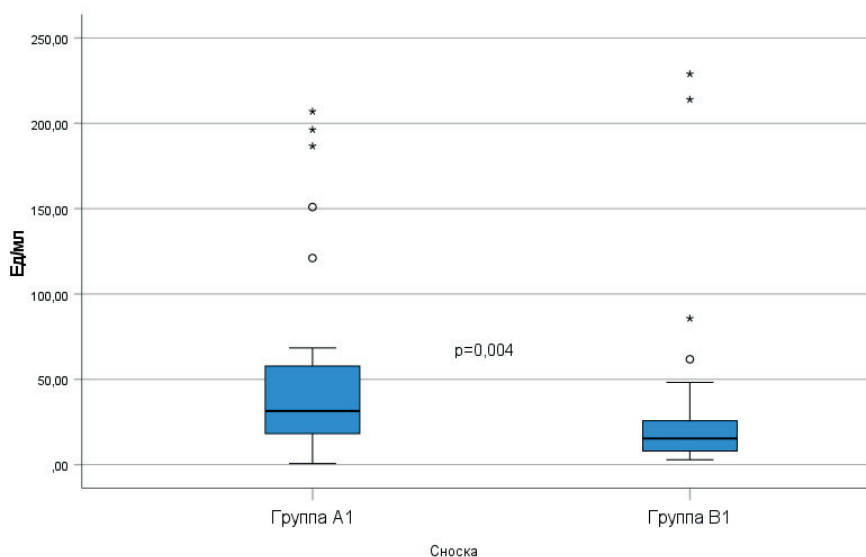
По данным различных авторов, хроническая тазовая боль, ассоциированная с эндометриозом и доброкачественными образованиями яичников, мо-

Рисунок 2

Показатель СА-125 в крови обследуемых пациенток

Figure 2

CA-125 indicator in the blood of examined patients



жет манифестировать после менархе у женщин в любом возрасте, однако наиболее часто возникает у пациенток репродуктивного возраста [7, 8]. По нашим данным, средний возраст пациенток составил 36,9 (6,9) лет.

По данным Pantelis et al. [9], эндометриоз чаще встречается у женщин с нормальным или сниженным индексом массы тела (ИМТ), а также отрицательно коррелирует с ожирением. В нашем исследовании в группе пациенток с эндометриозом ИМТ был значимо ниже ($p = 0,006$), чем в группе пациенток с неэндометриозными доброкачественными образованиями яичников. Существуют различные гипотезы, объясняющие данную особенность, однако однозначно сказать о причинно-следственной связи на данный момент нельзя. Ряд авторов считает, что такая взаимосвязь обусловлена повышенным внутрибрюшным давлением у женщин с повышенным ИМТ, что препятствует ретроградному забросу менструальной крови в брюшную полость через маточные трубы [10, 11]. Holdsworth-Carson и Rogers [12] считают, что хроническая тазовая боль, а также диарея и тошнота, часто сопровождающие эндометриоз, снижают аппетит у пациенток, приводя тем самым к снижению массы тела. Существует также ряд исследований, демонстрирующих у женщин с ожирением повышенные уровни лептина, грелина, адипонектина, стимулирующих выработку провоспалительных цитокинов и факторов роста, играющих важную роль в развитии эндометриоза, однако на данный момент ни в одном из исследований не было обнаружено значимой связи между повышенным уровнем гормонов и медиаторов, ассоциированных с ожирением, и эндометриозом [13, 14, 15].

Эндометриоз и доброкачественные образования яичников являются частой причиной хронической тазовой боли [1]. По данным ряда авторов [13],

хроническая тазовая боль у пациенток с эндометриозом встречается достоверно чаще при сочетании с эндометриозными гетеротопиями на тазовой брюшине. В нашем исследовании хроническая тазовая боль встречалась в обеих группах пациенток, при этом значимых различий выявлено не было ($p = 0,776$). Однако в группе А у пациенток при оценке боли по ВАШ отмечалась более выраженная тазовая боль в сравнении с пациентками из группы В ($p = 0,028$). Такие различия могут быть объяснены частой ассоциацией эндометриоза яичников и тазовой брюшины. Так, в исследовании Exacoustos et al. [14] лишь 38/255 (15 %) пациенток имели изолированный эндометриоз яичников без признаков эндометриоза тазовой брюшины.

Одним из важных звеньев в патогенезе развития эндометриоза является гиперпродукция провоспалительных цитокинов клетками эктопического эндометрия, таких как TNF-[alpha], интерлейкин (IL)-1, IL-6, IL-8, IL-10, цитокин синтезируемый нормальными Т-лимфоцитами (RANTES), простагландины E2 and F, которые активируют ноцирецепторы или приводят к высвобождению активирующих субстанций соседними клетками. Клетки эктопического эндометрия также способны к продукции фактора роста нервов (NGF), способного к активации болевых рецепторов и рекрутированию тучных клеток, которые при дегрануляции способствуют прогрессированию воспаления [7].

По данным Carson et al. [15], у 25-40 % пациенток с бесплодием обнаруживается эндометриоз. В нашем исследовании пациентки из группы А достоверно чаще предъявляли жалобы на бесплодие ($p = 0,022$). Эндометриоз яичников может снижать качество ооцитов, а также захват яйцеклетки фимбриями в момент овуляции [15]. В исследовании Gruber et al. [16] после экстракорпорального оплодотворения яйцеклеток, полученных от женщин с

эндометриозом яичников, эмбрионы развивались медленнее и имели более низкий показатель имплантации даже при их переносе здоровым женщинам без эндометриоза. Эндометриозы снижают овариальный резерв женщин репродуктивного возраста как за счет механического сдавления фолликулярного аппарата, так и за счет повышенной продукции провоспалительных цитокинов. Бесплодие у пациенток с эндометриозом также может быть следствием расстройств эмоциональной сферы, вызванных персистирующим болевым синдромом [16]. Хроническая тазовая боль вызывает спазм мышц тазового дна, тем самым вызывая к глубокую диспареунию, в результате чего пациентки либо снижают частоту сексуальных контактов, либо полностью исключают их, что закономерно приводит к бесплодию [1].

Дисменорея, нерегулярные межменструальные кровянистые выделения (ММК) также являются частым симптомом при эндометриозе [13]. В нашем исследовании пациентки с эндометриозом достоверно чаще предъявляли жалобы на болезненные менструации ($p = 0,036$) и ММК ($p = 0,013$), чем пациентки с другими доброкачественными образованиями яичников. Во время менструаций в эндометриозных кистах увеличивается количество содержимого за счет менструальной крови, что приводит к компрессии нервных волокон, обуславливающей боль, а также гастроинтестинальные симптомы (тошнота, диарея, метеоризм) [17]. Регулярные менструальные боли, а также хронический болевой синдром, возникающий в результате постоянной стимуляции болевых рецепторов тазовой брюшины, приводят к нарушениям в гипоталамо-гипофизарной системе, что становится причиной возникновения феномена центральной сенситизации, при котором отмечается повышение возбудимости нейронов в центральной нервной системе, приводящее к тому, что обычные по интенсивности стимулы при сниженном пороге чувствительности начинают вызывать аномальный ответ, проявляющийся возникновением болевых ощущений [17].

Ряд исследователей приводят данные о том, что у пациенток с различными формами эндометриоза достоверно чаще выявляется повышенный уровень гликопротеина СА-125 [18, 19]. В нашем исследовании у пациенток с эндометриозными кистами медиана значений СА-125 составила 31,5 [18,3; 55,2] Ед/мл и была значимо выше, чем у пациенток с доброкачественными образованиями ($p = 0,004$), а повышенные показатели (> 35 Ед/мл) данного маркера выявлялись достоверно чаще в группе А1 ($p = 0,035$). В исследовании Magalhães et al. [19] была выявлена высокая специфичность (88,37 %) ассоциации уровня СА-125 $> 34,28$ Ед/мл и СА-19,9 $> 19,12$ Ед/мл для дифференциальной диагностики эндометриоза и злокачественных образований яичников.

По данным Van den Bosch et al. [20], наиболее типичными ультразвуковыми критериями эндометриоза являются наличие кистозного образования

с гипоэхогенным содержимым и взвесью, аваскулярного при доплерографии. В нашем исследовании у 41/48 (85,4 %) женщин из группы А были выявлены образования с гипоэхогенным содержимым, в группе В гипоэхогенное содержимое было выявлено у 3/54 (5,6 %) пациенток ($p < 0,001$). Взвесь в содержимом образований яичников была выявлена у 39/48 (81,3 %) и 4/54 (8,3 %) в группах А и В соответственно ($p < 0,001$); кровоток в области образований яичников был выявлен у 2/48 (4,2 %) пациенток из группы А, и у 3/54 (5,6 %) пациенток из группы В ($p = 0,730$).

Эктопическая эндометриозная ткань способна продуцировать большое количество провоспалительных цитокинов и факторов роста, что закономерно приводит к формированию спаек в малом тазу [7, 14]. В нашем исследовании в ходе оперативного вмешательства спаечный процесс органов малого таза достоверно чаще выявлялся у пациенток с эндометриозом ($p < 0,001$) в сравнении с пациентками, госпитализированными по поводу неэндометриозных доброкачественных образований яичников.

ВЫВОДЫ

1. Хроническая тазовая боль может присутствовать у пациенток с доброкачественными образованиями яичников различной этиологии, однако при оценке по ВАШ болевой синдром у пациенток с эндометриозом выражен сильнее в сравнении с женщинами, у которых диагностированы доброкачественные новообразованиями яичников неэндометриозного происхождения.

2. Пациентки с эндометриозными кистами яичников в 4 раза чаще предъявляют жалобы на бесплодие, чем женщины с неэндометриозными доброкачественными образованиями, что еще раз указывает на важность дальнейшего изучения патогенеза эндометриоза и поиска эффективных и безопасных методов лечения;

3. Гинекологическое УЗИ является эффективным скрининговым методом дифференциальной диагностики у женщин, предъявляющих жалобы на хроническую тазовую боль, ассоциированную с доброкачественными образованиями яичников.

4. У женщин с эндометриозом яичников значимо чаще отмечается повышенный уровень гликопротеина СА-125 в сыворотке крови;

5. У пациенток с эндометриозом яичников в 2 раза чаще ($p < 0,001$) выявляется спаечный процесс органов малого таза, что объясняет большую выраженность хронического болевого синдрома и большую долю бесплодных пациенток с эндометриозом.

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. Chronic pelvic pain: versions, contraversions, outlooks /ed. Radzinsky VE, Orazov MR. M.: StatusPraesens, 2022. 184 p. Russian (Хроническая тазовая боль: версии, контраверсии, взгляды /под редакцией В.Е. Радзинского, М.Р. Оразова. М.: StatusPraesens, 2022. 184 с.)
2. Ball E, Khan KS. Recent advances in understanding and managing chronic pelvic pain in women with special consideration to endometriosis. *F1000Res*. 2020; 9. DOI: 10.12688/f1000research.20750.1
3. Chantalat E, Valera MC, Vaysse C, Noirrit E, Rusidze M, Weyl A, et al. Estrogen Receptors and Endometriosis. *Int J Mol Sci*. 2020; 21. DOI: 10.3390/ijms21082815
4. Chapron C, Marcellin L, Borghese B, Santulli P. Rethinking mechanisms, diagnosis and management of endometriosis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019; 15(11): 666-682. DOI: 10.1038/s41574-019-0245-z
5. Chronic Pelvic Pain /Dydyk AM, Gupta N. In: StatPearls Publishing; 2023
6. Bonavina G, Taylor HS. Endometriosis-associated infertility: From pathophysiology to tailored treatment. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 659-667. DOI: 10.3389/fendo.2022.1020827
7. Bulun SE, Yilmaz BD, Sison C, Miyazaki K, Bernardi L, Liu S, et al. Endometriosis. *Endocr Rev*. 2019; 40(4): 1048-1079. DOI: 10.1210/er.2018-00242
8. Aas-Eng MK, Montanari E, Lieng M, Keckstein J, Hudelist G. Transvaginal Sonographic Imaging and Associated Techniques for Diagnosis of Ovarian, Deep Endometriosis, and Adenomyosis: A Comprehensive Review. *Semin Reprod Med*. 2020; 38(2-03): 216-226. DOI: 10.1055/s-0040-1718740
9. Pantelis A, Machairiotis N, Lapatsanis DP. The Formidable yet Unresolved Interplay between Endometriosis and Obesity. *Scientific World Journal*. 2021: 6653677. DOI: 10.1155/2021/6653677
10. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 9. DOI: 10.1038/s41572-018-0008-5
11. Anderson G. Endometriosis Pathoetiology and Pathophysiology: Roles of Vitamin A, Estrogen, Immunity, Adipocytes, Gut Microbiome and Melatonergic Pathway on Mitochondria Regulation. *Biomol concepts*. 2019; 10(1): 133-149. DOI: 10.1515/bmc-2019-0017
12. Holdsworth-Carson SJ, Rogers PA. The complex relationship between body mass index and endometriosis. *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders*. 2018; 10(7): 187-189. DOI: 10.1177/2284026518810586
13. Benagiano G, Guo SW. Age-dependent phenotypes of ovarian endometriomas. *Reprod Med Biol*. 2022; 21: e12438. DOI: 10.1002/rmb2.12438
14. Exacoustos C, De Felice G, Pizzo A, Morosetti G, Lazzeri L, Centini G, et al. Isolated Ovarian Endometrioma: A History Between Myth and Reality. *Minim Invasive Gynecol*. 2018; 25(5): 884-891. DOI: 10.1016/j.jmig.2017.12.026
15. Carson SA, Kallen AN. Diagnosis and Management of Infertility: A Review. *JAMA*. 2021; 326: 65-76. DOI:10.1001/jama.2021.4788
16. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells*. 2021; 10: 1381. DOI: 10.3390/cells10061381
17. Sachedina A, Todd N. Dysmenorrhea, Endometriosis and Chronic Pelvic Pain in Adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020; 12: 7-17. DOI: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0217
18. Coutinho LM, Ferreira MC, Rocha ALL, Carneiro MM, Reis FM. New biomarkers in endometriosis. *Adv Clin Chem*. 2019; 89: 59-77. DOI: 10.1016/bs.acc.2018.12.002
19. de Souza Magalhães J, Jammal MP, Crispim PCA, Murta EFC, Nomelini RS. Role of biomarkers CA-125, CA-15.3 and CA-19.9 in the distinction between endometriomas and ovarian neoplasms. *Biomarkers*. 2021; 26(3): 268-274. DOI: 10.1080/1354750X.2021.1885490
20. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D. Ultrasound diagnosis of endometriosis and adenomyosis: State of the art. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018; 51: 16-24. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.01.013

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ХОРОШКИН Егор Андреевич

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

E-mail: drrussian@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

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

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

INFORMATION ABOUT AUTHOR

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

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

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

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 Tatyana 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
ЧУЛОВСКИЙ Юрий Игоревич, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: 89136371811@mail.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: 89136371811@mail.ru
ОРЛИЦКАЯ Анастасия Дмитриевна, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: 89136371811@mail.ru	ORLITSKAYA Anastasiya Dmitrievna, assistant of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: orlitskayaad@mail.ru
ХОРОШКИН Егор Андреевич, клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: drussian@mail.ru	KHOROSHKIN Egor Andreevich, clinical resident of the department of obstetrics and gynecology N 2, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: drussian@mail.ru
ШКАБАРНЯ Людмила Леонидовна, зав. отделением гинекологии, БУЗОО «ОКБ», г. Омск, Россия. E-mail: l_shka@mail.ru	SHKABARNYA Lyudmila Leonidovna, head of the department of gynecology, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia. E-mail: l_shka@mail.ru
ГРИЦЮК Максим Николаевич, врач акушер-гинеколог отделения гинекологии, БУЗОО «ОКБ», г. Омск, Россия. E-mail: akusheromsk@rambler.ru	GRITSYUK Maksim Nikolayevich, doctor of the department of gynecology, Regional Clinical Hospital, Omsk, Russia. E-mail: akusheromsk@rambler.ru

Статья поступила в редакцию 31.01.2024 г.

Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А., Малюга О.М., Дорохов Н.А., Пономарёв В.С.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Россия

ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПО- И ГИПЕРТОНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ

Артериальные гипо- и гипертонии занимают одно из ведущих позиций среди кардиальной патологии у детей старшего школьного возраста.

Цель исследования – провести анализ результатов объективного обследования школьников старших классов и данных генеалогического анамнеза для выявления предикторов по развитию артериальных гипо- и гипертоний и определить профилактические мероприятия для оздоровления подростков.

Материалы и методы. Проанализированы данные анкетирования и объективного осмотра 75 подростков выпускных классов города Барнаула. В общей группе обследованных детей лица женского пола преобладали над лицами мужского пола (42 девочки и 33 мальчика соответственно). Обработка статистических данных проводилась при помощи программы Statistica 6.

Результаты обследования. Проведенное обследование позволило установить, что в общей группе обследованных преобладали лица женского пола – 56 %. Наличие повышенного или сниженного АД установлено у 26,7 % подростков, в том числе у 21,4 % девушек пубертатного возраста имело место снижение АД. К факторам риска артериальных гипо- и гипертоний отнесены: отягощенная наследственность по артериальным гипертониям – 41,3 % обследованных, избыточная масса тела – 29 % подростков, нарушения сна и отдыха – 22 % подростков пубертатного возраста.

Заключение. Проведенное исследование подростков позволило выявить наличие изменения артериального давления. У детей старшего возраста отмечен высокий процент отягощенной наследственности по артериальной гипертонии. Артериальные гипо- и гипертонии достоверно чаще выявлялись у подростков в пубертатном периоде с отягощенным наследственным анамнезом по АГ и избыточной массой тела.

Ключевые слова: дети; пубертат; предикторы; артериальное давление; гипертония

Skudarnov E.V., Lobanov Yu.F., Strozenko L.A., Malyuga O.M., Dorokhov N.A., Ponomarev V.S.
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

PREDICTORS OF ARTERIAL HYPO- AND HYPERTENSION BY SCHOOLCHILDREN

Arterial hypo- and hypertension take one of the leading positions among cardiac pathologies by children of senior school age.

The study purpose is to analyze the results of an objective examination of high school students and genealogical medical history data to identify predictors for the development of arterial hypo- and hypertension and to determine preventive measures for the health of adolescents.

Materials and methods. There were analyzed data from a survey and objective examination of 75 graduate school teenagers in the city of Barnaul. In the general group of examined children females were more than males (42 girls and 33 boys, respectively). Statistical data processing was carried out using the Statistica 6 program.

Results. The study made it possible to establish that in the general group of the study females dominated – 56 %. The presence of increased or decreased blood pressure was established by 26.7 % of adolescents, including 21.4 % of pubescent girls who had a decrease in blood pressure. Risk factors for arterial hypo- and hypertension include: a family history of arterial hypertension by 41.3 % of the examined children, overweight by 29 % of adolescents, sleep and rest disorders were found by 22 % of examined adolescents.

Conclusion. The study of adolescents revealed the presence of changes in blood pressure. Elder children have a high percentage of hereditary history of arterial hypertension. Arterial hypo- and hypertension were significantly more often detected by adolescents during puberty with a family history of hypertension and overweight.

Key words: children; puberty; predictors; blood pressure; hypertension

Артериальные гипо- и гипертонии занимают одну из ведущих позиций среди кардиальной патологии у детей старшего школьного возраста. Данные синдромы могут быть обусловлены наличием разнообразных причин и факторов, в том числе и заболеваний внутренних органов и систем, что влияет на функциональное состояние организма, нарушает

работоспособность, особенно у подростков в период гормональной перестройки [1-5]. Достоверно известно, что наличие сосудистой патологии у лиц молодого возраста и подростков связаны с генетическими предикторами, а повышение или снижение артериального давления (АД) чаще выявляется у подростков с отягощенной наследственностью по артериаль-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-59-65



HXVMXW

Скударнов Е.В., Лобанов Ю.Ф., Строзенко Л.А., Малюга О.М., Дорохов Н.А., Пономарёв В.С. ПРЕДИКТОРЫ АРТЕРИАЛЬНЫХ ГИПО- И ГИПЕРТОНИЙ У ШКОЛЬНИКОВ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 59-65.



ным гипо- или гипертониям (АГ) [1, 4-6]. Нередко сердечно-сосудистые заболевания, в том числе и артериальные гипо- гипертонии, у лиц молодого возраста и старших школьников могут протекать латентно, без выраженных кардиальных симптомов, поэтому проблема диагностики сосудистой патологии у подростков является актуальной [1, 6-8].

Впервые выявленные артериальные гипо- и гипертонии у подростков, как правило, обусловлены увеличением объема учебной нагрузки и умственного напряжения в старших классах, нарушениями режима сна и отдыха, а также наличием соматических заболеваний и вредных привычек, что значительно ухудшает функциональные показатели и качество жизни подростков, особенно в пре- и пубертатный периоды [9-13]. Однако данная проблема в Российской Федерации и Сибирском федеральном округе остается малоизученной и работы, посвященные данной тематике, немногочисленны [3, 4, 6, 11, 12]. В литературе имеются сообщения, что основным триггерным механизмом развития АГ у подростков является наличие ожирения или избыточная масса тела, что значительно увеличивает риск развития заболевания у лиц молодого возраста и подростков [5, 6, 12, 14, 15].

Изменения артериального давления в сторону повышения или снижения у подростков пубертатного возраста может проявляться разнообразными жалобами, в том числе: на головную боль, головокружения, наличие обморочных состояний или ортостатической гипотензии, что влияет на успеваемость школьника, снижает его работоспособность и ухудшает качество жизни [1, 4, 8, 13, 16]. В то же время, колебания артериального давления могут спровоцировать более грозные осложнения, такие как гипертонический криз с транзиторными ишемическими атаками или инсультом, что обуславливает проведение неотложных терапевтических мероприятий и обследования в стационарных условиях для уточнения причины и прогноза заболевания [1, 2, 7, 8, 17].

Необходимо отметить, что работы, посвященные изучению АГ подростков и выявлению у них наличия предикторов развития симптоматических гипертоний являются актуальными и требуют дальнейшего изучения данной проблемы. Это, в первую очередь, обусловлено тем, что необходимо решение вопроса о дальнейшей возможности трудоустройства подростка и его профессиональной деятельности. Целесообразно учитывать и тот факт, что некоторые подростки в пубертатный период уже имеют хронические заболевания (заболевания почек, сердца, эндокринной системы), которые могут влиять на повышение АД, поэтому так важно раннее выявление сосудистых заболеваний. Это позволит проводить профилактические и оздоровительные мероприятия для улучшения прогноза течения заболевания и предупреждения возможных побочных осложнений [6, 8, 18-20].

Артериальная гипертензия (МКБ-10, I10) у детей — это состояние, при котором средний уровень

систолического артериального давления (САД) и/или диастолического артериального давления (ДАД), рассчитанный на основании трех отдельных измерений, равен или превышает 95-й перцентиль кривой распределения артериального давления (АД) в популяции для соответствующего возраста, пола и роста. Артериальная гипотензия (АГТ) — это синдром, который отражает снижение артериального давления у лиц молодого возраста (и/или лиц других возрастных групп) более чем на 20 % от нормальных значений (МКБ-10 — идиопатическая гипотензия I95.1).

Согласно данным литературы, этиологические предикторы артериальных гипо- и гипертоний у подростков разнообразны, от гормональной перестройки в пубертатном периоде до соматических и хирургических заболеваний [2, 5, 6, 12, 14], поэтому раннее выявление факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, наличие изменений артериального давления у подростков на момент осмотра врачом-специалистом, с учетом гендерных особенностей пациента, позволит установить возможные причины развития сердечно-сосудистых заболеваний и определить методы профилактики кардиальных болезней в период обучения подростка в старших классах общеобразовательной школы и решить вопрос о дальнейшем трудоустройстве.

Цель исследования — провести анализ результатов объективного обследования школьников старших классов (масса тела, рост, АД, ИМТ) и данных генеалогического анамнеза для установления предикторов по развитию артериальных гипо- и гипертоний и определить профилактические мероприятия для оздоровления подростков.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты проспективного обследования 75 подростков выпускных классов города Барнаула. Средний возраст обследованных составил $16,4 \pm 0,6$ лет. Данный возраст у лиц женского и мужского пола соответствует становлению не только физиологической, но и психологической зрелости, эта фаза пубертатного периода у подростков заканчивается завершением полового и соматического развития.

В общей группе обследованных детей лица женского пола преобладали над лицами мужского пола (42 девочки и 33 мальчика соответственно). Процедура исследований проводилась в соответствии со стандартами локального этического комитета ФГБОУ ВО «Алтайского государственного медицинского университета» Минздрава России. Критерии включения в обследование: наличие согласия школьников и их родителей на обработку полученных данных; возраст подростков до 17 лет. Критерии исключения: Отказ подростков и родителей от обследования и на обработку полученных данных.

Проведен анализ данных анкетирования и осмотра подростков, где учитывались возраст, пол, мас-

са тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), а также данные анамнеза подростков на наличие отягощенной наследственности по сердечно-сосудистым заболеваниям. Мы устанавливали наличие вредных привычек, сопутствующие соматические и хирургические заболевания, которые могут провоцировать изменение АД. Выявляли жалобы, характерные для сердечно-сосудистой патологии, такие как головная боль, головокружения, наличие обморочных состояний и/или гипертонических кризов. При осмотре подростков оценивался ряд физиологических параметров: частота сердечных сокращений (ЧСС), АД, САД, ДАД. Рассчитывали массо-ростовой индекс (индекс Кетле) с учетом возраста, пола, длины и массы тела ребенка.

Для статистической обработки данных использовался пакет программ Statistica 6. Полученные результаты представлены как Ме (Q1 – Q3), где Ме – медиана, Q1 – 25-й процентиль, Q3 – 75-й процентиль. Для количественных показателей проводился расчет средних значений и 95% ДИ. При сравнении качественных показателей применялся точный критерий Фишера (ТКФ). Критический уровень значимости различий результатов принимался при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов обследования обращено внимание, что среди обследованных подростков выпускников школ, незначительно преобладали лица женского пола, которые составили 56 %, количество мальчиков было 44 %. Средний возраст выпускников школ соответствовал пубертатному периоду для лиц обоего пола. В этом подростковом периоде отмечаются перестройка регуляторных механизмов, морфофункциональные изменения вегетативной нервной системы (ВНС) и эндокринных желез с усилением всех видов обмена, что совпадает с новыми повышенными учебными, умственными и физическими нагрузками на заключительном этапе школьного образования. Данные физиологические изменения у подростков обоего пола в сочета-

нии с наследственными и приобретенными предикторами могут приводить к напряжению деятельности ВНС и проявляться изменениями АД с наличием вагоинсулярных или симпатoadреналовых кризов. Поэтому так важно у подростков в пубертатном периоде проводить мониторинг исходных показателей ВНС и, в первую очередь, систолического и диастолического АД.

При оценке показателей АД у подростков установлено, что исходные показатели САД и ДАД у мальчиков были достоверно выше, чем у девочек ($p < 0,001$). Определено, что у девушек показатели САД составили 113 мм рт. ст. (111,1-116,5), показатели ДАД – 72 мм рт. ст. (71,4-75,5). У юношей исходные показатели САД были значительно выше и составили 121 мм рт. ст. (116,5-126,9), а исходные показатели ДАД – 78 мм рт. ст. (75,6-80,6). Таким образом, показатели САД и ДАД у юношей превышали аналогичные показатели у лиц женского пола.

Учитывая исходные показатели САД и ДАД у подростков (согласно клиническим рекомендациям по артериальным гипертониям 2020 г.) были сформированы 3 группы: первую группу составили лица женского и мужского пола, у которых САД на момент осмотра было менее 100 мм рт. ст. (группа с артериальной гипотензией), вторую группу – подростки, у которых САД не превышало 129 мм рт. ст. (группа с нормальным АД), третью группу – подростки обоего пола, у которых на момент осмотра исходные показатели САД были более 130 мм рт. ст. (в эту группу вошли подростки с нормальным высоким САД, при АД не более 139 мм рт. ст.; и подростки с АД более 140 мм рт. ст.) (табл. 1).

Проведен анализ показателей САД и ДАД в зависимости от гендерных особенностей обследованных подростков. Как видно из таблицы 1, 20 (26,6 %) подростков обоего пола имели изменение АД (повышение – у 11, снижение – у 9). Первую группу обследованных составили 9 подростков женского пола с артериальной гипотонией (САД 94,8 мм рт. ст., ДАД 64,3 мм рт. ст.). Таким образом, 21,4 % или каждая 5-я девушка пубертатного возраста име-

Таблица 1
Распределение подростков в зависимости от величины САД и ДАД
Table 1
Distribution of adolescents depending on the value of SAP and DAP

	Пониженное систолическое артериальное давление n = 9 (12 %)		Нормальное систолическое артериальное давление n = 55 (73,3 %)		Повышенное систолическое артериальное давление n = 11 (14,7 %)	
	Систолическое артериальное давление	Диастолическое артериальное давление	Систолическое артериальное давление	Диастолическое артериальное давление	Систолическое артериальное давление	Диастолическое артериальное давление
Мужской пол	-	-	118,9 (115,1-120,4)	76,8 (73,8-81,2)	143,1 (131,2-154,8)	80,5 (72,4-87,7)
Женский пол	94,8 (90,5-99,6)	64,3 (61,5-67,5)	117,6 (115,4-119,2)	75,1 (72,5-77,6)	138,1 (128,4-147,8)	80,4 (75,4-86,8)

Примечание: в скобках 95% ДИ

Note: in brackets 95% CI

ла пониженное артериальное давление. Следует отметить, что у 1/3 из них САД было ниже 90 мм рт. ст. В первой группе обследованных (с артериальной гипотонией) лиц мужского пола не было. Вторая группа обследованных с нормальным САД и ДАД (55/75 или 73,3 %) состояла из лиц как мужского, так и женского пола. Достоверных различий по САД (118,9 и 117,6 мм рт. ст., соответственно) и ДАД (76,8 и 75,1 мм рт. ст.) во второй группе между юношами и девушками не установлено ($p > 0,05$).

Повышенное САД на момент осмотра имели 11 (14,6 %) подростков. Третья группа состояла из 6 девушек и 5 юношей. При проведении анализа показателей АД у подростков с повышенным АД достоверных различий САД и ДАД у лиц мужского и женского пола не отмечено ($p > 0,05$). Так, показатели САД у юношей составили 143,1 мм рт. ст. у девушек – 138,1 мм рт. ст.; а показатели ДАД – 80,5 мм рт. ст. и 80,4 мм рт. ст. соответственно.

При сравнении исходных показателей САД у девушек подростков I и II групп (94,8 мм рт. ст. и 117,6 мм рт. ст. соответственно), I и III групп (94,8 мм рт. ст. и 138,1 мм рт. ст.), II и III групп (117,6 мм рт. ст. и 138,1 мм рт. ст.) выявлены достоверные различия ($p < 0,001$). У обследованных юношей II и III групп (116,9 и 143,1 мм рт. ст. соответственно) также выявлены достоверные различия по САД ($p < 0,001$). Исходные показатели ДАД у обследованных девушек различались в I и II группах (64,3 и 75,1 мм рт. ст. соответственно), I и III группах (64,3 и 80,4 мм рт. ст.), и во II и III группах (75,1 мм рт. ст. и 80,4 мм рт. ст.), $p < 0,001$. По показателям ДАД у юношей II и III групп достоверных различий не выявлено, $p > 0,05$. (табл. 1).

Таким образом, результаты исследования показателей АД у подростков женского и мужского пола выявили некоторые гендерные особенности изменения АД у подростков выпускников в пубертатном периоде на заключительном этапе полового созревания в виде наличия гипотонии у девушек. Так, по результатам нашего обследования, выявлено, что 26,6 % выпускников школ имели колебания АД с

сторону повышения или понижения АД, в том числе наличие гипотонии у 21,4 % девушек пубертатного возраста и повышение АД у 14,7 % подростков обоего пола.

Для установления возможных этиологических предикторов, влияющих на изменение АД у подростков в пубертатном периоде, проведен анализ результатов генеалогического анамнеза, сопутствующих заболеваний и факторов, влияющих на исходное состояние и регуляцию ВНС. Как видно из таблицы 2, более половины (52 %) обследованных (39 из 75 подростков) имели отягощенную наследственность по артериальным гипертониям. На первом месте среди возможных предикторов артериальных гипо- или гипертоний стоит наличие повышенного артериального давления у одного или двух близких родственников пробанда.

Анализ таблицы 2 показал, что отягощенный наследственный анамнез по наличию артериальной гипертензии был достоверно выше среди подростков 3-й группы по сравнению с подростками с нормальным и пониженным САД ($p = 0,029$).

В патогенезе АГ, наряду с наследственностью, большую роль играют физические, эмоциональные нагрузки, а также образ жизни и особенности питания подростка. По мнению ряда авторов, одним из основных предикторов артериальных гипертоний является повышенная масса тела или наличие ожирения, поэтому всем подросткам проводился расчет индекса массы тела. Отклонения от должествующей массы тел выявлено у 17 (22,6 %) из 75 подростков. Так, дефицит массы тела (ИМТ менее 18,5 кг/м²) выявлен у 5 (6,6 %) подростков, а избыточная масса тела была установлена у 12 из 75 подростков пубертатного возраста (ИМТ более 25 кг/м²). В том числе, ожирение диагностировано у 5 (6,6 %) из 75 подростков, при этом ИМТ соответствовал ожирению I степени у 4 школьников (ИМТ более 30 кг/м²), ожирению II ст. – у одного подростка (ИМТ 36,0 кг/м²).

При анализе массово-ростовых показателей отмечено, что нормальные показатели ИМТ чаще регистрировались в группе подростков с нормальным и пониженным САД ($p < 0,05$), однако повышенные

Таблица 2
Этиологические предикторы артериальных гипо- и гипертоний у подростков
Table 2
Etiological predictors of arterial hypo- and hypertension by adolescents

Сопутствующие заболевания	Пониженное САД	Нормальное САД	Повышенное САД	p	p	p
	n = 9 всего (%)	n = 55 всего (%)	n = 11 всего (%)			
Отягощенная наследственность по АГ	2 (22,2)	29 (52,7)	9 (81,8)	0,149	0,029	0,322
Заболевание почек	0	2(3,6)	1 (9,1)	1,000	1,000	0,426
Нормальное значения ИМТ	7 (77,8)	50 (90,9)	7 (63,6)	0,253	0,642	0,035
Высокие значения ИМТ	0	7 (12,7)	5 (45,4)	0,580	0,037	0,022
Низкие значения ИМТ	2 (22,2)	3 (5,5)	0	0,141	1,000	1,000
Заболевание щитовидной железы	0	1 (1,8)	0	1,000	-	1,000
Длительность ночного сна менее 7 часов	3 (33,3)	15 (27,3)	4 (36,4)	0,702	1,000	0,716

Примечание: статистика в скобках – %; p – двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ) $p < 0,05$

Note: statistics in brackets – %; p – two-sided Fisher's exact test (F-test) $p < 0.05$

значения ИМТ достигали уровня статистической значимости в группе подростков с повышенным САД ($p < 0,05$). В I группе с артериальной гипотонией подростков с избыточной массой тела не было, высокие значения ИМТ или ожирение достоверно чаще выявлялись у детей III группы, $p < 0,001$. По нашим данным, избыточная масса тела выявлена у 22,6 % школьников и установлена взаимосвязь ИМТ с исходными показателями АД у подростков пубертатного возраста, что соответствует данным других исследователей.

Высокие психоэмоциональные и учебные нагрузки у школьников выпускных классов нередко сопровождаются нарушениями режима сна и отдыха, как правило, с нарушениями длительности ночного сна, что отрицательно сказывается на состоянии вегетативной нервной системы (ВНС) и исходных вегетативных показателях, в том числе АД. Следует отметить, что более половины школьников посещали дополнительные занятия по отдельным дисциплинам для подготовки к выпускным экзаменам, поэтому было проведено исследование продолжительности ночного сна у подростков. При сборе анамнеза зафиксировано, что у 22 (29,3 %) подростков обоего пола, в связи с высокой учебной нагрузкой, длительность ночного сна не превышала 7 часов. Снижение продолжительности ночного сна отмечено во всех группах обследованных, но достоверно чаще недосыпание отмечалось у детей со сниженным и/или повышенным САД ($p < 0,05$), что свидетельствует о возможной вегетативной дисрегуляции с преобладанием симпатического или парасимпатического отдела ВНС с характерными сердечно-сосудистыми изменениями (колебаниями АД) у 1/3 обследованных школьников.

При анкетировании отмечено, что подростки нередко предъявляли жалобы на: головную боль, боли в области сердца, головокружения или эпизоды ортостатической гипотензии, что характерно для сосудистой патологии. Как правило, наличие жалоб связывали с переутомлением и большими психоэмоциональными и учебными нагрузками. У незначительной части подростков отмечалось наличие эпизодов носовых кровотечений или кровоизлияний в

склеры, которые также могут быть связаны с наличием повышенного АД.

Как видно из таблицы 3, наиболее частой жалобой в общей группе подростков была головная боль, которая отмечалась у 28 (37,3 %) из 75 обследованных, но достоверно чаще она регистрировалась в I и III группах ($p < 0,05$). В то же время, жалобы на головокружения чаще отмечались в группе подростков с пониженным САД ($p < 0,05$). Наличие эпизодов обмороков и/или ортостатической гипотензии достоверно чаще отмечено в I группе подростков состоявшей только из лиц женского пола с наличием гипотонии, при сравнении с группами подростков, имеющих нормальное или высокие показатели САД ($p < 0,05$).

Эпизоды болей в области сердца, характерные для кардиальной патологии, зарегистрированы у 11 (14,7 %) подростков обоего пола, боли отмечены во всех группах детей, но достоверно чаще у подростков с пониженным или повышенным САД, чем у подростков с нормальным САД ($p < 0,001$). Случаи носовых кровотечений у 5 подростков и кровоизлияний в склеры у 2 подростков отмечены во всех трех группах обследованных и могли быть как проявлениями текущей АГ, так и обусловлены нарушениями сосудисто-тромбоцитарного или коагуляционного звеньев гемостаза. Наличие кардиальных болей и ортостатической гипотензии у обследованных подростков могут быть симптомами первичной вегетативной дисрегуляции на фоне пубертатного периода или дисфункции синусового узла, поэтому этим подросткам показано обследование у кардиолога с проведением холтеровского мониторирования ЭКГ и суточного контроля АД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное проспективное исследование подростков пубертатного возраста позволило выявить наличие изменения САД у 20 (26,7 %) из 75 школьников выпускных классов, в том числе у 11 (14,7 %) повышенного САД, а у 9 (12 %) подростков пониженного САД. У подростков старших классов отмечен высокий процент отягощенной наследствен-

Таблица 3
Проявления артериальных гипо- и гипертензий
Table 3
Manifestations of arterial hypo- and hypertension

Клинические проявления	Пониженное	Нормальное	Повышенное	p 1-2	p 1-3	p 2-3
	систолическое АД n = 9 всего (%)	систолическое АД n = 55 всего (%)	систолическое АД n = 11 всего (%)			
Головная боль	6 (66,6)	15 (27,3)	7 (63,6)	0,048	1,000	0,033
Головокружения	5 (55,5)	5 (9,1)	3 (27,3)	0,003	0,361	0,121
Обмороки	3 (33,3)	2 (3,6)	0	0,017	0,073	0,476
Боли в сердце	3 (33,3)	5 (9,1)	3 (27,3)	0,076	1,000	0,121
Носовые кровотечения	1 (11,1)	2 (3,6)	2 (18,2)	0,370	1,000	0,126
Кровоизлияния в склеру глаз	0	1 (1,8)	1 (9,9)	1,000	1,000	0,307

Примечание: в скобках – %; p – двусторонний точный критерий Фишера (ТКФ)

Note: in brackets – %; p – two-sided Fisher's exact test (F-test)

ности по АГ, который составил 52 %. Артериальные гипо- и гипертензии достоверно чаще ($p < 0,001$) выявлялись у подростков в пубертатном периоде с отягощенным генеалогическим анамнезом по АГ и избыточной массой тела. Впервые выявленное повышение или снижение АД у подростков обуславливает необходимость проведения мониторинга АД, коррекции и/или устранения возможных управляемых факторов риска развития АГ, таких как избыточная масса тела, нормализация длительности ночного сна, учебных и психо-эмоциональных нагрузок. Проводимые профилактические мероприя-

тия и контроль мониторинга АД способствуют улучшению состояния здоровья подростков пубертатного возраста, снижают риск сердечно-сосудистых осложнений и улучшают показатели качества жизни.

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. Aleksandrov AA, Kislyak OA, Leontyeva IV. Clinical guidelines on arterial hypertension diagnosis, treatment and prevention in children and adolescents. *Systemic Hypertension*. 2020; 17(2): 7-35. Russian (Александров А.А., Кисляк О.А., Леонтьева И.В. от имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков //Системные гипертензии. 2020. Т. 17, № 2. С. 7-35.) DOI: 10.26442/2075082X.2020.2.200126
2. Shalnova SA, Deev AD, Vikhireva OV, Gavrilova N.E., Oganov R.G. Prevalence of arterial hypertension in Russia. Awareness, treatment, control. *The Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health*. 2001; 4(2): 3-7. Russian (Шальнова С.А., Деев А.А., Вихирева О.В., Гаврилова Н.Е., Оганов Р.Г. Распространенность артериальной гипертензии в России. Информированность, лечение, контроль //Профилактика заболеваний и укрепление здоровья. 2001. Т. 4, № 2. С. 3-7.)
3. Bunina EG, Minyailova NN, Sundukova EL, Korchagina NV, Rovda Yul. Risk factors for primary arterial hypertension in children and adolescents. *Doctor*. 2010; 1: 40-43. Russian (Бунина Е.Г., Миняйлова Н.Н., Сундукова Е.Л., Корчагина Н.В., Ровда Ю.И. Факторы риска развития первичной артериальной гипертензии у детей и подростков //Врач. 2010. № 1. С. 40-43.)
4. Shupina MI, Turchaninov DV. Prevalence of hypertension and cardiovascular risk factors in young people. *The Siberian Medical Journal*. 2011; 26(3(2)): 152-156. Russian (Шупина М.И., Турчанинов Д.В. Распространенность артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых факторов риска у лиц молодого возраста //Сибирский медицинский журнал. 2011. Т. 26, № 3(2). С. 152-156.)
5. Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract*. 2013; 7(5): e330-e341. DOI: 10.1016/j.orcp.2013.05.004
6. Bunina EG, Minyailova NN, Rovda Yul, Sundukova EL, Korchagina NV. Metabolic disorders as risk factors for the progression of arterial hypertension in children and adolescents. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2010; 89(3): 6-9. Russian (Бунина Е.Г., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Сундукова Е.Л., Корчагина Н.В. Метаболические нарушения как факторы риска прогрессирования артериальной гипертензии у детей и подростков //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2010. Т. 89, № 3. С. 6-9.)
7. Aleksandrov AA, Bubnova MG, Kislyak OA, Kon IYa, Leontyeva IV, Rozanov VB, Shcherbakova MYu. Prevention of cardiovascular diseases in childhood and adolescence. *Atherosclerosis*. 2013; 9(1): 99-140. Russian (Александров А.А., Бубнова М.Г., Кисляк О.А., Конь И.Я., Леонтьева И.В., Розанов В.Б., Щербаклова М.Ю. Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний в детском и подростковом возрасте //Атеросклероз. 2013. Т. 9, № 1. С. 99-140.)
8. Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension in children and adolescents. Russian recommendations (second revision)//*Cardiovascular therapy and prevention*. 2009; 8(4S1): 1-32.) Russian (Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Российские рекомендации (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009. Т. 8, № 4S1. С. 3-32.) DOI: 10.15829/1728-8800-2009-4S1-3-32
9. Barnett MP, Bangalore S. Cardiovascular risk factors: It's time to focus on variability! *J Lipid Atheroscler*. 2020; 9(2): 255-267. DOI: 10.12997/jla.2020.9.2.255
10. Lurbe E, Agabiti-Roseic E, Cruickshank JK, Dominiczak A, Erdine S, Hirth A, et al. 2016 European Society of Hypertension guidelines for the management of high blood pressure in children and adolescents. *J Hypertens*. 2016; 34(10): 1887-1920. DOI: 10.1097/HJH.0000000000001039
11. Skudarnov EV, Balyuga OM, Dorokhov NA, Zenchenko OA, Ponomarev VS. Risk factors for vascular dystonia in schoolchildren. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics*. 2023; 68(S4): 216-217. Russian (Скударнов Е.В., Малуга О.М., Дорохов Н.А., Зенченко О.А., Пономарев В.С. Факторы риска сосудистых дистоний у школьников //Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023. Т. 68. № S4. С. 216-217.)
12. Sundukova EL, Minyailova NN, Rovda Yul, Bunina EG, Stroeve VP. Characteristics of the daily blood pressure profile in children and adolescents with overweight and obesity. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2012; 2(49): 43-49. Russian (Сундукова Е.Л., Миняйлова Н.Н., Ровда Ю.И., Бунина Е.Г., Строева В.П. Характеристика суточного профиля

- артериального давления у детей и подростков с избыточной массой тела и ожирением //Мать и Дитя в Кузбассе. 2012. №2(49). С. 43-49.)
13. Strozenko LA, Ponomarev VS, Lobanov YuF, Dorokhov NA, Skudarnov EV, Sanina OO. Changes in the quality of life in teenagers studying in closed general educational institutions. *Russian Pediatric Journal*. 2023; 26(5): 347-352. Russian (Строзенко Л.А., Пономарёв В.С., Лобанов Ю.Ф., Дорохов Н.А., Скударнов Е.В., Санина О.О. Изменения качества жизни подростков, обучающихся в общеобразовательных учреждениях закрытого типа //Российский педиатрический журнал. 2023. Т. 26, № 5. С. 347-352.) DOI: 10.46563/1560-9561-2023-26-5-347-352
 14. Kelishadi R, Mirmoghtadaee P, Najafi H, Keikha M. Systematic review on the association of abdominal obesity in children and adolescents with risk factors. *J Res Med Sci*. 2015; 20(3): 294-307.
 15. Belik SN, Zhukova TV, Svintukhovskiy OA, Kharagurgieva IM, Avetisyan ZE. Dependence of adaptation potential on body mass index in students. *Sborniki konferencij NICz Sociosfera*. 2016; 23: 58-60. Russian (Белик С.Н., Жукова Т.В., Свинтуховский О.А., Харагургиева И.М., Аветисян З.Е. Зависимость адаптационного потенциала от индекса массы тела у студентов //Сборники конференций НИЦ Социосфера. 2016. № 23. С. 58-60.)
 16. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
 17. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017; 140(3): e20171904. DOI: 10.1542/peds.2017-1904
 18. Zenchenko OA, Skudarnov EV, Vykhodtseva GI, Volkova YuV, Novikova LM, Malyuga OM. Malignant arterial hypertension in a child with atypical hemolytic-uremic syndrome. *Mother and a Baby in Kuzbass*. 2022; 3(90): 164-168. Russian (Зенченко О.А., Скударнов Е.В., Выходцева Г.И., Волкова Ю.В., Новикова Л.М., Малуяга О.М. Злокачественная артериальная гипертензия у ребенка с атипичным гемолитико-уремическим синдромом //Мать и дитя в Кузбассе. 2022. № 3(90). С. 164-168.) DOI: 10.24412/2686-7338-2022-3-164-168
 19. Flechtner-Mors M, Neuhauser H, Reinehr T, Roost H-P, Wiegand S, Siegfried W, et al. Blood pressure in 57,915 pediatric patients who are overweight or obese based on five reference systems. *Am J Cardiol*. 2015; 115(11): 1587-1594. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.02.063
 20. Parker ED, Sinaiko AR, Kharbanda EO, Margolis KL, Daley MF, Trower NK, et al. Change in weight status and development of hypertension. *Pediatrics*. 2016; 137(3): e20151662 DOI: 10.1542/peds.2015-1662

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

СКУДАРНОВ Евгений Васильевич

656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России

Тел: 8 (3852) 56-68-88 E-mail: sev310@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

СКУДАРНОВ Евгений Васильевич, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: sev310@mail.ru ORCID 0000-0003-3727-5481	SKUDARNOV Evgeniy Vasilievich, doctor of medical sciences, professor of the department of faculty pediatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: sev310@mail.ru ORCID 0000-0003-3727-5481
ЛОБАНОВ Юрий Федорович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики детских болезней, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: ped2@agmu.ru ORCID 0000-0001-6284-1604	LOBANOV Yuri Fedorovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of propaedeutics of childhood diseases, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: ped2@agmu.ru ORCID 0000-0001-6284-1604
СТРОЗЕНКО Людмила Анатольевна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры пропедевтики детских болезней; директор Института педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: strozen@mail.ru ORCID 0000-0002-8586-1330	STROZENKO Lyudmila Anatolyevna, doctor of medical sciences, professor of the department of propaedeutics of childhood diseases; director of the Institute of Pediatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: strozen@mail.ru ORCID 0000-0002-8586-1330
МАЛЮГА Ольга Михайловна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: malugaolga@mail.ru ORCID 0000-0002-6919-7687	MALYUGA Olga Mikhailovna, candidate of medical sciences, docent of the department of faculty pediatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: malugaolga@mail.ru ORCID 0000-0002-6919-7687
ДОРОХОВ Николай Алексеевич, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: nik-dorokhov@mail.ru ORCID 0000-0002-3823-6276	DOROKHOV Nikolay Alekseevich candidate of medical sciences, docent, head of the department of faculty pediatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: nik-dorokhov@mail.ru ORCID 0000-0002-3823-6276
ПОНОМАРЁВ Виктор Сергеевич, ассистент кафедры факультетской педиатрии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: ponomarev280294@gmail.com ORCID 0000-0002-7794-8129	PONOMAREV Viktor Sergeevich, assistant of the department of faculty pediatrics, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: ponomarev280294@gmail.com ORCID 0000-0002-7794-8129

Статья поступила в редакцию 21.01.2024 г.

Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В.

Донецкий государственный медицинский университет имени М. Горького,
Республиканская детская клиническая больница,
г. Донецк, Россия

ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Цель исследования – оценить уровень молекул средней массы в плазме крови, как показатель эндогенной интоксикации, в качестве предиктора развития гломерулонефрита у детей с геморрагическим васкулитом.

Материал и методы. Обследованы 74 ребенка с геморрагическим васкулитом. Пациенты разделены на 3 группы. В I группу вошли 53 больных с абдоминальной формой, во II группу – 21 с суставной формой васкулита. III группа была сформирована ретроспективно в количестве 21 пациента из числа больных I группы, когда у них на 3-5-й неделе от начала заболевания развились клинико-лабораторные признаки гломерулонефрита. Содержание молекул средней массы определяли методом прямой спектрометрии депротенинизированного супернатанта после осаждения белков раствором трихлоруксусной кислоты при длине волны 254 нм. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстника.

Результаты. Основные отклонения показателя молекул средней массы, свидетельствующие об уровне эндогенной интоксикации, отмечены у детей с абдоминальной формой васкулита и, особенно, у больных с развившимся гломерулонефритом. Более высокий уровень эндогенной интоксикации коррелировал с тяжестью состояния пациентов. Установленные в подобных случаях показатели молекул средней массы статистически значимо превышали таковые, зарегистрированные не только среди здоровых детей контрольной группы, но и в группе пациентов с суставной формой заболевания. Среди причин развития синдрома эндогенной интоксикации необходимо учитывать наличие текущего, распространенного воспалительно-деструктивного процесса в тканях сосудов микроциркуляторного русла «шоковых» органов, а также интоксикации, связанной с часто переносимым накануне васкулита инфекционным процессом.

Заключение. Определение показателя молекул средней массы целесообразно использовать в качестве дополнительного критерия тяжести геморрагического васкулита и прогностического фактора развития гломерулонефрита.

Ключевые слова: геморрагический васкулит; гломерулонефрит; молекулы средней массы

Pshenichnaya E.V., Astaf'eva E.V.

Donetsk State Medical University named after M. Gorky,
Republican Children's Clinical Hospital, Donetsk, Russia

THE SIGNIFICANCE OF THE LEVEL OF AVERAGE WEIGHT MOLECULES IN BLOOD PLASMA, AS AN INDICATOR OF ENDOGENOUS INTOXICATION, IN PREDICTING GLOMERULONEPHRITIS IN CHILDREN WITH HEMORRHAGIC VASCULITIS

Purpose of the study – to assess the level of molecules of average mass in blood plasma, as an indicator of endogenous intoxication, as a predictor of the development of glomerulonephritis in children with hemorrhagic vasculitis.

Material and methods. 74 children with hemorrhagic vasculitis were examined. Patients are divided into 3 groups. Group I included 53 patients with the abdominal form, group II included 21 patients with the articular form of vasculitis. Group III was formed retrospectively in the amount of 21 patients from patients in group I, when they developed clinical and laboratory signs of glomerulonephritis at 3-5 weeks from the onset of the disease. The content of molecules of average mass was determined by direct spectrometry of the deproteinized supernatant after precipitation of proteins with a solution of trichloroacetic acid at a wavelength of 254 nm. The control group consisted of 23 healthy peers.

Results. The main deviations in the indicator of molecules of average mass, indicating the level of endogenous intoxication, were noted in children with the abdominal form of vasculitis and, especially, in patients with developed glomerulonephritis. A higher level of endogenous intoxication correlated with the severity of the patients' condition. The indicators of average mass molecules established in such cases were statistically significantly higher than those recorded not only among healthy children of the control group, but also in the group of patients with the articular form of the disease. Among the reasons for the

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-66-72



ILANXR

Пшеничная Е.В., Астафьева Е.В. ЗНАЧИМОСТЬ УРОВНЯ МОЛЕКУЛ СРЕДНЕЙ МАССЫ В ПЛАЗМЕ КРОВИ, КАК ПОКАЗАТЕЛЯ ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ С ГЕМОРРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 66-72.



development of endogenous intoxication syndrome, it is necessary to take into account the presence of a current, widespread inflammatory-destructive process in the tissues of the microvasculature of the "shock" organs, as well as intoxication associated with the infectious process often suffered on the eve of vasculitis.

Conclusion. It is advisable to use the determination of the indicator of molecules of average mass as an additional criterion for the severity of hemorrhagic vasculitis and a prognostic factor for the development of glomerulonephritis.

Key words: hemorrhagic vasculitis; glomerulonephritis; molecules of average mass

Поражение почек при геморрагическом васкулите (ГВ) рассматривается как важный прогнозирующий фактор, т.к. от 20 % до 80 % заболевших детей проявляют признаки гломерулонефрита (ГНГВ) [1-4]. В долгосрочной перспективе последствия ГНГВ включают в себя хроническую болезнь почек и прогрессирование процесса до терминальной стадии почечной недостаточности у 1-7 % детей [5]. Естественно, что к сегодняшнему дню разработан ряд демографических, клинических и лабораторных, потенциально значимых, биомаркеров гломерулонефрита [3]. Однако, ввиду отсутствия достаточно высокого уровня их информативности, поиск и разработка прогностических критериев риска развития ГНГВ продолжают. В этом свете заслуживает внимание изучение состояния эндогенной интоксикации и ее значимость в качестве возможного предиктора развития ГНГВ.

Необходимо заметить, что в последние годы широко изучается синдром эндогенной интоксикации (СЭИ), как важная составляющая патогенеза ряда заболеваний детского возраста [6-8]. В частности, показано, что эрозивно-язвенные заболевания желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированные с НР, протекают на фоне развития эндотоксической агрессии и угнетения гуморального звена антиэндотоксического иммунитета, как компонента формирования СЭИ [7]. Установлено также что показатель СЭИ, определяемый по содержанию молекул средней массы (МСМ), наряду с интенсивностью перекисного окисления липидов и активностью антиоксидантных ферментов, могут быть дополнительными критериями оценки тяжести кислото-зависимых заболеваний [6]. В работе С.С. Шевченко и А.И. Грековой [8] отмечено, что у детей раннего возраста с пневмонией и ОРВИ выявлены закономерные изменения уровня молекул средней и низкой массы в сыворотке крови, зависящие от степени токсикоза и нозологической формы заболевания, что определяет их дифференциально-диагностическое и прогностическое значение.

Согласно мнению К.М. Kaukonen et al. [9], СЭИ, как процесс, реализуется в рамках SIRS (systemic inflammatory response syndrome) – синдрома системного воспалительного ответа. Совершенно обосновано, что такие заболевания как сепсис, перитонит, пневмония, хронические болезни почек, печени и др., сопровождающиеся токсемией, тканевой деструкцией или выраженной гипоксией тканей, рассматриваются и как одно из проявлений SIRS или СЭИ [9-10]. Развивающаяся в подобных случаях эндотоксемия, обусловленная повышенным катаболизмом или блокадой детоксикационных систем организма, рассматривается, таким образом, как результат дисбаланса между поступлением токсинов

в кровь и их элиминацией [11, 12]. В итоге происходит накопление токсичных веществ, конечных продуктов обмена и их проникновение в неизмененные клетки с последовательным нарушением внутриклеточного обмена, повреждением биологических мембран и цитолизом [11]. При этом субстратом, определяющим развитие патологических эффектов эндогенной интоксикации (ЭИ), называют белково-содержащие токсины – молекулы средней массы [8, 10, 12].

В этой связи представляется актуальным изучение механизмов развития и причин формирования ЭИ, степень выраженности которой может являться дополнительным критерием тяжести заболевания и рассматриваться в качестве предиктора неблагоприятного течения и прогноза ГВ, – наиболее часто встречающегося первичного системного васкулита у детей [3, 13]. Примечательно, что в доступной специальной литературе отсутствуют сведения об изучении ЭИ при первичных системных васкулитах у детей.

Цель исследования – оценка уровня МСМ в плазме крови, как показателя ЭИ, в качестве предиктора развития гломерулонефрита у детей с ГВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научно-практическая работа основана на результатах обследования 74 детей в возрасте от 2 до 14 лет с ГВ, находившихся на лечении в Республиканской детской клинической больнице г. Донецка (ДНР).

Критериями включения в исследование явились дети обоих полов в возрасте от 2 до 14 лет с диагнозом ГВ, формулируемый в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2015 г.), подписанное информированное согласие родителей либо законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии исключения: дети до 2 и старше 14 лет, страдающие IgA-нефропатией, вторичным гломерулонефритом, не связанным с ГВ, другим первичным системным или вторичным васкулитом. К критериям досрочного исключения из исследования относили присоединение интеркуррентной инфекции, перевод ребенка в стационар по месту жительства. При обследовании больных детей соблюдены деонтологические аспекты в соответствии с требованиями Европейской конвенции, принятой в г. Страсбурге (1986), директивами Совета Европейского экономического сотрудничества в г. Страсбурге (1986), норм ИСН 138Р (2002).

Пациенты разделены на 3 группы. В I группу вошли 53 пациента со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом (СмФАС). II-ю группу

составили 21 ребенок с суставной формой (СФ) васкулита. III-я группа была сформирована ретроспективно в количестве 21 пациента из числа больных I группы, когда у них на 3-5-й неделе от начала заболевания развились клинико-лабораторные признаки ГНГВ. Исследование проводилось при поступлении ребенка в клинику, как правило, на 2-3-й день, что соответствовало периоду выраженных абдоминальных и суставных проявлений ГВ.

Для определения содержания МСМ использовали скрининговый метод Н.Г. Габриелян и соавт. [14], основанный на прямой спектрометрии депротенинизованного супернатанта, полученного после осаждения белков раствором трихлоруксусной кислоты при длине волны 254 нм, как интегрального критерия содержания токсической фракции УФ-поглощающих МСМ от 500 до 5000 Да [5, 15]. Оптическую плотность исследовали с помощью спектрофотометра СФ-2000 со спектральным диапазоном 190-1100 нм. Уровень фракции МСМ выражали в условных единицах (у.е.) оптической плотности. Контрольную группу составили 23 здоровых сверстника.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Каждому показателю проверяли соответствие распределения нормальному закону с использованием критерия Шапиро-Уилка. Формат представления количественных данных в таблицах, рисунках и тексте следующий: средняя арифметическая (М), стандартное отклонение (Sd), медиана (Me), 25 % квартиль – 75 % квартиль, а также при необходимости указывались минимальные и максимальные значения показателей по группам. Качественные признаки представлены в виде $P \pm m$ (в %), и для них указывалось абсолютное число (n), относительная величина (P) и m – ошибка репрезентативности.

Проверку гипотезы о равенстве средних в двух сравниваемых группах проводили с помощью U-критерия Манна-Уитни для независимых выборок, который является наиболее мощной непараметрической альтернативой t-критерию Стьюдента [16]. Сопоставление частотных характеристик каче-

ственных показателей (долей) проводилось с помощью непараметрических методов χ^2 Пирсона, χ^2 с поправкой Йетса (для малых групп). Доверительные интервалы (95% ДИ) строились для доверительной вероятности $p = 95\%$. Оценка значимости корреляционной зависимости осуществлялась в соответствии со стандартными методами статистического анализа. Для непараметрических показателей, измеряемых в шкалах наименований, и анализа малых размеров выборок применяли методы порядков, а также показателей, не соответствующих нормальному закону распределения. Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели МСМ₂₅₄ у детей с СмФАС и СФ васкулита представлены в таблице 1.

Как следует из материалов таблицы, основные отклонения показателя МСМ₂₅₄ в плазме крови отмечены у детей с СмФАС. В частности, в этой группе показатель (249,6 у.е., Sd = 5,6), Me = 218 (203,0 – 309,0), статистически значимо ($p < 0,05$) превышал соответствующий показатель, установленный не только среди здоровых детей контрольной группы ($192,4 \pm 3,1$ у.е.), но и в группе пациентов с СФ заболевания (212,0 у.е. Sd = 10,8), с Me = 213 (202,0 – 218,0; $p < 0,001$).

Выяснение причины повышенного уровня МСМ₂₅₄ у детей со СмФАС и СФ в дебюте васкулита позволило связать этот факт с рядом позиций. В первую очередь, обращало внимание, что высокий уровень ЭИ сопутствовал пациентам с более выраженной тяжестью состояния. Так, практически 2/3 детей с СмФАС (40 из 53 – 75,5 %) поступили в клинику в тяжелом состоянии, обусловленном проявлениями абдоминального синдрома в виде различной степени выраженности боли, диспепсических расстройств, у некоторых желудочно-кишечного кровотечения, признаков обезвоженности, интоксикации. Напротив, дети с СФ васкулита в подавляющем большинстве случаев (17 из 21 – 80,9 %) поступали в состоянии средней тяжести, связанным

Таблица 1

Исходные показатели МСМ₂₅₄ у детей со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом и суставной формой геморрагического васкулита (M ± m)

Table 1

Initial indicators of MSМ254 in children with a mixed form and leading abdominal syndrome and articular form of hemorrhagic vasculitis (M ± m)

Показатель, единица измерения	Группы обследованных детей		
	Контрольная группа (n = 23)	Дети с СмФАС (n = 53)	Дети с СФ (n = 21)
МСМ ₂₅₄ , (у. е.)	192,4 ± 3,1	249,6 (5,6) ¹ Me = 218,0 (203,0 – 309,0)	212,0 (10,8) 213,0 (202 – 218)

Примечание: 1 – различие от показателя группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$); 2 – различие от показателя группы детей с суставной формой статистически значимо ($p < 0,05$).

Note: 1 – the difference from the control group is statistically significant ($p < 0,05$); 2 – the difference from the group of children with articular form is statistically significant ($p < 0,05$).

с суставными изменениями (увеличение в объеме, признаки локального воспаления, боли, ограничение подвижности), без выраженных признаков интоксикации. Представляется также, что зарегистрированные проявления СЭИ, определенно негативно влияющие на тяжесть состояния детей при ГВ, тесно связаны с текущим, распространенным воспалительно-деструктивным процессом в тканях сосудов микроциркуляторного русла, особенно желудочно-кишечного тракта. Кроме того, необходимо иметь в виду сопутствующие, свойственные данному процессу, оксидативный стресс и интенсификацию протеолиза [11, 17]. Наконец, нельзя не учитывать неблагоприятное влияние интоксикации, связанной с инфекционным процессом, часто предшествующим ГВ.

Лечение ГВ строилось в соответствии с Федеральными клиническими рекомендациями (2015 г.). Больные, наряду с гипоаллергенной диетой, получали нефракционированный гепарин в дозе 100-250 ЕД/кг/сут. под контролем АЧТВ, антиагреганты (дипиридамол в дозе 5 мг/кг/сут., за 2-3 приема на протяжении 4, реже 6 недель с постепенной отменой). Глюкокортикостероиды назначали 4 пациентам по показаниям, обусловленным тяжелым поражением ЖКТ, в частности, в виде обструкции, связанной с явлениями динамической кишечной непроходимости, а также кровотечением. Преднизолон в подобных случаях применяли внутрь в дозе 1,2 мг/кг/сут, до наступления терапевтического эффекта, как правило, в течение 4-7 дней.

Однако, несмотря на проводимую терапию, у 21 из 53 детей с СмФАС заболевания (39,6 %), в среднем через $36,8 \pm 3,2$ дней, возникли клинико-лабораторные признаки ГНГВ. Примечательно, что ни в одном случае гломерулонефрит не возник у пациентов с СФ болезнью. В подобных условиях возникла возможность выяснить prognostическую значимость исходного уровня МСМ₂₅₄ в качестве

предиктора развития гломерулонефрита путем отдельного рассмотрения показателя, во-первых, у детей с СмФАС и развившимся ГНГВ и, во-вторых, в случаях, когда поражение почек среди пациентов с данной формой васкулита не возникло. Показатели для данного анализа представлены в таблице 2.

Как явствует из табличных данных, у детей с СмФАС и развившимся ГНГВ зарегистрированы наиболее высокие уровни изучаемого показателя, составившего $314,5 \pm 4,41$ у.е.; Me = 317 (306,0 – 326,0). Различие среднего содержания показателя МСМ₂₅₄ оказалось статистически значимо выше по отношению к соответствующему показателю, установленному у детей контрольной группы ($192,4 \pm 3,1$ у.е.; $p < 0,001$), больных с СмФАС, в целом ($249,6 \pm 5,6$ у.е.; $p < 0,001$) и, что важно, у пациентов данной группы без признаков ГНГВ ($207,3 \pm 19,7$ у.е.; $p < 0,001$). Изменения в виде снижения уровня МСМ₂₅₄ в последней группе детей можно объяснить обратным развитием к этому времени проявлений абдоминального синдрома и нормализацией показателей активности процесса. В то же время, установленные высокие значения показателя в группе больных с СмФАС и развившимся ГНГВ, вероятно, можно связать с тем, что в подобных случаях образующиеся МСМ продолжают поступать в кровотоки из очагов повреждения сосудов «шоковых» органов, действуя в качестве вторичных эндотоксинов с последовательным повреждением мембран клеток [18].

Установленные изменения представлены как на диаграмме размаха уровня МСМ₂₅₄ (рис. 1), так и на диаграмме по группам в зависимости от наличия у больных гломерулонефрита и без такового (рис. 2).

Адекватность математической модели, проанализированная путем распределение остатков (рис. 3), свидетельствует о том, что распределение остатков соответствует закону нормального распределения

Таблица 2
Показатели МСМ₂₅₄ у детей со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом геморрагического васкулита с гломерулонефритом и без такового (M ± m)

Table 2
Indicators of MSM₂₅₄ in children with a mixed form and leading abdominal syndrome of hemorrhagic vasculitis with and without glomerulonephritis (M ± m)

Показатель, единица измерения	Группы обследованных детей			
	Контрольная группа (n = 23)	Дети с СмФАС (n = 53)	Дети с СмФАС и ГНГВ (n = 21)	Дети с СмФАС без ГНГВ (n = 32)
МСМ ₂₅₄ (у. е.)	$192,4 \pm 3,1$	$249,6 (5,6)1$ Me = 218,0 (203,0 – 309,0)	$314,5 (24,4)1,2,3$ Me = 317 (306,0 – 326,0)	$207,3 (19,7)$ Me = 206,0 (195,0 – 216,0)

Примечание: 1 – различие от показателя группы контроля статистически значимо ($p < 0,05$); 2 – различие от показателя группы детей со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом статистически значимо ($p < 0,05$); 3 – различие от показателя группы детей со смешанной формой и ведущим абдоминальным синдромом без гломерулонефрита статистически значимо ($p < 0,05$).

Note: 1 – the difference from the control group is statistically significant ($p < 0,05$); 2 – the difference from the group of children with a mixed form and leading abdominal syndrome is statistically significant ($p < 0,05$); 3 – the difference from the group of children with a mixed form and leading abdominal syndrome without glomerulonephritis is statistically significant ($p < 0,05$).

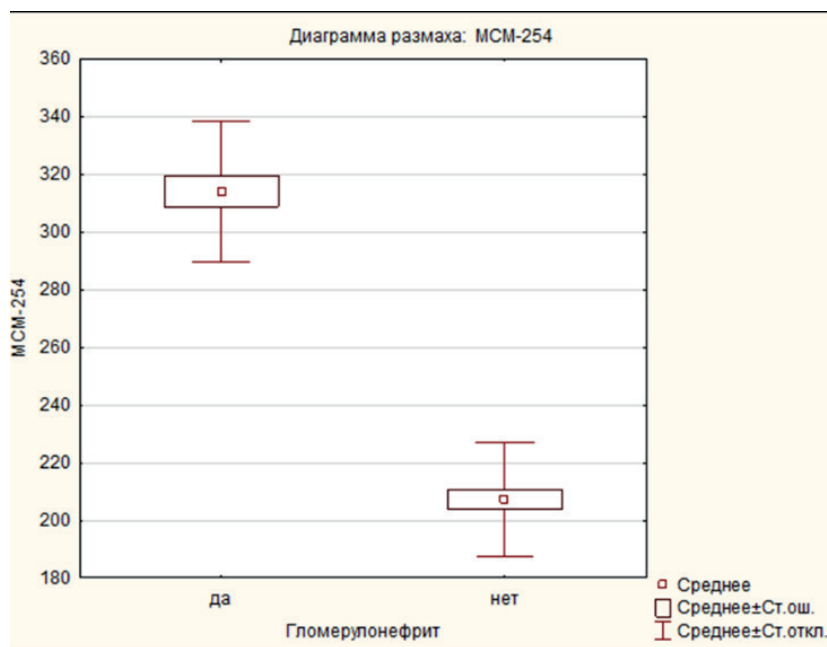


Рисунок 1
Размах уровня MCM254
у обследованных пациентов
Figure 1
Range of MSM254 level in the exam-
ined patients

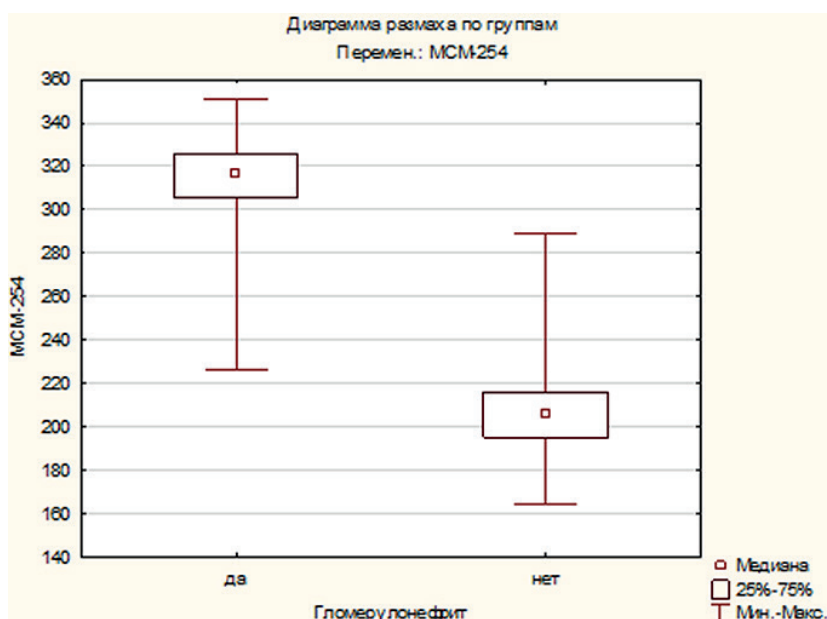


Рисунок 2
Распределение уровня MCM254
у больных с гломерулонефритом
и без такового
Figure 2
Distribution of MSM254 levels
in patients with and without
glomerulonephritis

и, соответственно, о математической адекватности разработанной модели. Настоящий вывод подтверждается также и величиной коэффициента χ -квадрат, равного 59,3; $p = 0,0001$.

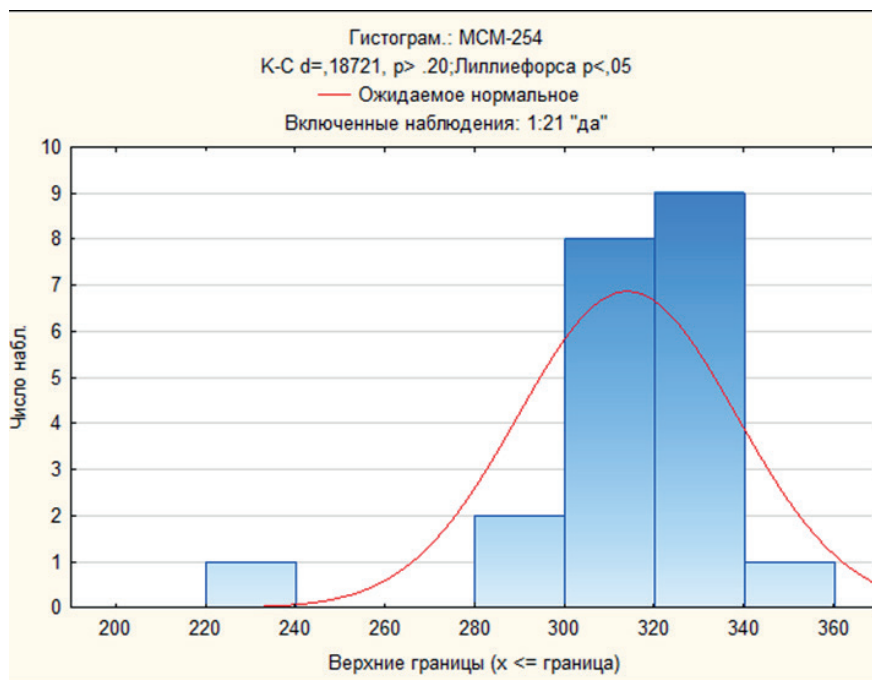
Полученные спецификационные таблицы позволили оценить дискриминирующую способность математической модели (диагностические характеристики): чувствительность — 95,2 %; специфичность — 96,9 %; эффективность — 96,1 %; прогностическая ценность положительного результата — 95,2 %; прогностическая ценность отрицательного результата — 96,9 %. Таким образом, все полученные диагностические характеристики достаточно высокие, что подчеркивает целесообразность ис-

пользования настоящей модели в качестве информативного диагностического теста.

ВЫВОДЫ

1. Важной патофизиологической составляющей ГВ, оказывающей неблагоприятное влияние на тяжесть состояния детей, особенно с СмФАС, следует считать проявления эндогенной интоксикации, определяемой по уровню MCM 254 в плазме крови.

2. Среди причин СЭИ у детей с ГВ необходимо иметь в виду наличие текущего, распространенного воспалительно-деструктивного процесса в тканях сосудов микроциркуляторного русла, особенно же-



лудочно-кишечного тракта, а также интоксикации, связанной с часто переносимым накануне васкулита инфекционным процессом.

3. Исследование показателя МСМ₂₅₄, ввиду его высоких диагностических характеристик, определяет целесообразность использования данного метода в качестве прогностического фактора развития гломерулонефрита у детей с СмФАС васкулита.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Работа выполнена в рамках Научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО ДонГМУ Минздрава России.

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

Информация о соблюдении этических норм при проведении исследования

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 ДонГМУ Минздрава России. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Lyiskina GA, Kikinskaya EG, Zinoveva GA, Frolkova EV. Porazhenie pochek pri bolezni Shenlejna-Genoxa u detej. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2005; 84(5): 22-28. Russian (Лыскина Г.А., Кикинская Е.Г., Зиновьева Г.А., Фролкова Е.В. Поражение почек при болезни Шенлейна-Геноха у детей //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2005. Т. 84, № 5. С. 22-28.)
- Podchernjaeva NS, Kudrjashova MA, Frolkova EV, Korotkova EA. Does early glucocorticoid therapy reduce risk for nephritis in children with Henoch-Schönlein purpura? *Doktor.ru*. 2014; 11(99): 31-35. Russian (Подчерняева Н.С., Кудряшова М.А., Фролкова Е.В., Короткова Е.А. Снижает ли ранняя терапия глюкокортикоидами риск развития нефрита при болезни Шенлейн-Геноха у детей? //Доктор.ру. 2014. № 11(99). С. 31-35.)
- Xu L, Li Y, Wu X. IgA vasculitis update: Epidemiology, pathogenesis, and biomarkers. *Front Immunol*. 2022; 13: 921864. DOI: 10.3389/fimmu.2022.921864
- Dyga K, Szczepańska M. IgA vasculitis with nephritis in children. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29: 513-519. DOI: 10.17219/acem/112566
- Jauhola O, Ronkainen J, Koskimies O, Ala-Houhala M, Arikoski P, Holtta T, et al. Clinical Course of Extrarenal Symptoms in Henoch-Schonlein Purpura: A 6-Month Prospective Study. *Arch Dis Child*. 2010; 95: 871-876. DOI: 10.1136/adc.2009.167874
- Dudnikova JeV, Harlamova AV. Endogenous intoxication in children with chronic gastroduodenitis and gastroesophageal reflux disease. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2011; 2(125): 42-45. Russian (Дудникова Э.В., Харламова А.В. Эндогенная интоксикация у детей с хроническим гастродуоденитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью //Кубанский научный медицинский вестник. 2011. № 2(125). С. 42-45.)
- Naletov AV, Guz NP, Masjuta DI. Dynamics of indicators of endogenous intoxication when using various options of anti-Helicobacter therapy in children with erosive and ulcerative pathology of the duodenum. *Gastrojenterologija Sankt-*

- Peterburga*. 2016; 1-2: 24-27. Russian (Налетов А.В., Гуз Н.П., Масюта Д.И. Динамика показателей эндогенной интоксикации при использовании различных вариантов антихеликобактерной терапии у детей с эрозивно-язвенной патологией двенадцатиперстной кишки //Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. 2016. № 1-2. С. 24-27.)
8. Shevchenko SS, Grekova AI. Estimation of molecules of average and low mass, peptides of serum in infants with pneumonia and ARVI. *Children infections*. 2015; 14(1): 9-12. Russian (Шевченко С.С., Грекова А.И. Оценка уровня молекул средней и низкой массы у детей раннего возраста при пневмонии и ОРВИ //Детские инфекции. 2015. № 14(1). С. 9-12.) DOI: 10.22627/2072-8107-2015-14-1-9-12
 9. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015; 372(17): 1629-1638. DOI: 10.1056/NEJMoa1415236
 10. Tychiboeva MN. The estimation of modern methods of laboratory researches of toxic components of blood in diagnostics of degree of the intoxication of endotoxemic patients. *Herald of institute of postgraduate education in health sphere*. 2011; 2: 46-49. Russian (Туйчибоева М.Н. Оценка современных методов лабораторных исследований токсичных компонентов крови в диагностике степени интоксикации больных эндотоксикозами //Вестник института последипломного образования в сфере здравоохранения. 2011. № 2. С. 46-49.)
 11. Kuznesov PL, Borzunov VM. Syndrome of endogenous intoxication in the pathogenesis of viral hepatitis. *Experimental & clinical gastroenterology*. 2013; 4: 44-50. Russian (Кузнецов П.Л., Борзун В.М. Синдром эндогенной интоксикации в патогенезе вирусного гепатита //Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2013. № 4. С. 44-50.)
 12. Massy ZA, Liabeuf S. Middle-Molecule Uremic Toxins and Outcomes in Chronic Kidney Disease. *Contrib Nephrol*. 2017; 191: 8-17. DOI: 10.1159/000479252
 13. Breda L, Carbone I, Casciato I, Gentile C, Grasso EA, di Donato G, et al. Epidemiological and clinical aspects of immunoglobulin A vasculitis in childhood: a retrospective cohort study. *Ital J Pediatr*. 2021; 47(1): 237. DOI: 10.1186/s13052-021-01182-6
 14. Gabrijeljan NI, Dmitriev AA, Kulakov GP. Diagnosticheskaya cennost` opredeleniya srednix molekul v plazme krovi pri nekroticheskix zabolevaniyax. *Klinicheskaja medicina*. 1981; 10: 38-42. Russian (Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при некротических заболеваниях //Клиническая медицина. 1981. Т. 59, № 10. С. 38-42.)
 15. Karyakina EV, Belova SV. Medium mass molecules as an integral indicator of metabolic disorders (literature survey). *Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2004; 3: 3-8. Russian (Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) //Клиническая лабораторная диагностика. 2004. № 3. С. 3-8.)
 16. Halafjan AA. Modern statistical methods of medical research. М., 2008. 316 p. Russian (Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. Москва, 2008. 316 с.)
 17. Yefiantseva NN, Borshchikova TI, Churlyayev YuA, Ratkin IK, Nikiforova NV, KlochkovaAbelyants SA, Kheringson LG. Oxidant-Antioxidant Balance in Severe Brain Injury. *General Reanimatology*. 2010; 6(1): 22-27. Russian (Епифанцева Н.Н., Борщикова Т.И., Чурляев Ю.А., Раткин И.К., Никифорова Н.В., Клочкова-Абелянц С.А., Херингсон Л.Г. Состояние оксидантно-антиоксидантного равновесия при тяжелой черепно-мозговой травме //Общая реаниматология. 2010. Т. 6, № 1. С. 22-27.) DOI: 10.15360/1813-9779-2010-1-22
 18. Krutikova MS, Choloh BG, Fedoseeva VM, Hrenov AA, Naumova NV, Kacev AM. Proteinuria and endogenous intoxication in patients with liver cirrhosis. *Tavrisheskiy mediko-biologicheskiy vestnik*. 2022; 23(3): 61-66. Russian (Крутикова М.С., Чолах Б.Г., Федосеева В.М., Хренов А.А., Наумова Н.В., Кацев А.М. Протеинурия и эндогенная интоксикация у больных циррозом печени //Таврический медико-биологический вестник. 2022. № 23(3). С. 61-66.) DOI: 10.37279/2070-8092-2020-23-3-61-66

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ПШЕНИЧНАЯ Елена Владимировна
283001, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России
E-mail: pshenichnayaL@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

ПШЕНИЧНАЯ Елена Владимировна, доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры педиатрии № 1, ФГБОУ ВО ДонГМУ им. М. Горького Минздрава России, г. Донецк, Россия.
E-mail: pshenichnayaL@yandex.ru

АСТАФЬЕВА Елена Васильевна, врач-нефролог, РДКБ МЗ ДНР, г. Донецк, Россия. E-mail: l.astafeva_1974@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHOR

PSHENICHNAYA Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent, professor of the department of pediatrics N 1, Donetsk State Medical University named after M. Gorky, Donetsk, Russia.
E-mail: pshenichnayaL@yandex.ru

ASTAFYEVA Elena Vasilievna, nephrologist, Republican Children's Clinical Hospital, Donetsk, Russia. E-mail: l.astafeva_1974@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.12.2023 г.

Кравченко Е.Н., Кудымова Т.Н., Лисица Е.В., Ульянова И.О.
Омский государственный медицинский университет, г. Омск, Россия,
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА 2В В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ И СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГИНЕКОЛОГИИ, ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ, РЕЦИДИВОВ И РЕАБИЛИТАЦИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

В литературном обзоре представлены данные по применению препарата Интерферон- α 2b в лечении вирусных и сочетанных инфекций. Представленные данные показывают пользу иммуностимулирующих препаратов, используемых для лечения инфекций, вызванных вирусной этиологией. Представленный материал свидетельствует о высокой клинической эффективности и безопасности препарата, содержащего Интерферон- α 2b с антиоксидантами, при инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса, вирусом папилломы человека, при цервиците, аногенитальных бородавках и других заболеваниях. Отражено, что препарат, содержащий Интерферон- α 2b, может использоваться в комбинации с другими методами лечения: консервативными, хирургическими и физиотерапевтическими. Препарат Интерферон- α 2b с антиоксидантами применяется в подростковой и детской гинекологии, в акушерской практике с целью профилактики перинатальных осложнений.

Ключевые слова: интерферон-альфа 2b; лечение вирусных инфекций в гинекологии; профилактика осложнений и реабилитация

Kravchenko E.N., Kudymova T.N., Lisitsa E.V., Ulyanova I.O.

Omsk State Medical University, Omsk, Russia,
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

APPLICATION OF INTERFERON-ALPHA 2B IN THE TREATMENT OF VIRAL AND COMBINED INFECTIONS IN GYNECOLOGY, PREVENTION OF COMPLICATIONS, RECURRENCES AND REHABILITATION. LITERATURE REVIEW

The literature review presents data on the use of the drug Interferon- α 2b in the treatment of viral and co-infections. The data presented show the benefit of immunostimulating drugs used to treat infections caused by viral etiology. The presented material indicates the high clinical effectiveness and safety of the drug containing Interferon- α 2b with antioxidants for infections caused by the herpes simplex virus, human papillomavirus, cervicitis, anogenital warts and other diseases. It is reflected that the drug containing Interferon- α 2b can be used in combination with other treatment methods: conservative, surgical and physiotherapeutic. The drug Interferon- α 2b with antioxidants is used in adolescent and pediatric gynecology, in obstetric practice to prevent perinatal complications.

Key words: interferon-alpha 2b; treatment of viral infections in gynecology; prevention of complications and rehabilitation

В последние десятилетия отмечен рост инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), повсеместно, что, безусловно, значительно ухудшает репродуктивное здоровье населения, при этом заболевания в большей степени подвержены люди возраста до 35 лет. В гинекологической практике особое значение придают герпетической и папилломной вирусной инфекции, имеющих большое распространение, вызывающих серьезные последствия для женского здоровья, перинатальные осложнения.

Значительное увеличение по распространенности получил вирус простого герпеса (ВПГ), характери-

зующийся пожизненной персистенцией в организме человека, большим разнообразием клинических проявлений с рецидивами, прогрессивным течением, неуправляемостью возбудителей к назначаемым медикаментам. В акушерской практике ВПГ связывают с неразвивающейся беременностью, самопроизвольными выкидышами, тератогенным эффектом [1]. ВПГ 2 типа способствует распространению в большей степени вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) среди ИППП, развитию дисплазии и рака шейки матки. ВПГ может проникать к плоду и вызывать внутриутробные инфекции (ВУИ) [2].

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-73-81



NQUTFJ

Кравченко Е.Н., Кудымова Т.Н., Лисица Е.В., Ульянова И.О. ПРИМЕНЕНИЕ ИНТЕРФЕРОНА-АЛЬФА 2b В ЛЕЧЕНИИ ВИРУСНЫХ И СОЧЕТАННЫХ ИНФЕКЦИЙ В ГИНЕКОЛОГИИ, ПРОФИЛАКТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ, РЕЦИДИВОВ И РЕАБИЛИТАЦИИ. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 73-81.



Широко распространенной является и папилломавирусная инфекция (ПВИ), обладающая высокой степенью контагиозности и значительным онкогенным риском. ПВИ может приводить к образованию папиллом, цервикальным поражениям и новообразованиям. Вирус папилломы человека (ВПЧ) может проходить через мощный барьер, которым является плацента, поражая слой трофобластических клеток, проникать к эмбриону, вызывать неразвивающуюся беременность, выкидышы, приводить к папилломатозу гортани в детском возрасте. ПВИ нередко сопровождается иными болезнями: бактериальным вагинозом, ВПГ, хламидийной инфекцией, кандидозом вульвы и вагины, гонореей. ВПЧ у молодых инфицированных женщин могут исчезать в течение первых лет после заражения, в более старшем возрасте персистенция ВПГ наблюдается продолжительнее по времени [3].

За последние десятилетия был получен новый опыт в области биологии, медицине, клинической иммунологии, благодаря чему появилась возможность иначе рассмотреть вопросы этиологии и патогенеза некоторых болезней, в частности, изменений, затрагивающих представления о врожденном иммунитете, открытии системы интерферона, идентификации иммунорегуляторных клеток и субпопуляций лимфоцитов, синтезирующих оппозитно действующие цитокины, их роли в аутоиммунной патологии [4].

Для акушеров-гинекологов важно мнение иммунологов о включении иммуномодулирующих препаратов в комплексное лечение пациенток с инфекциями. Лекарственные средства с иммуномодулирующим эффектом оказывают влияние на фагоцитарное звено иммунитета у пациенток с обнаруженными и не выявленными нарушениями иммунного состояния организма на основании клинических симптомов. Препараты с иммуномодулирующим действием восстанавливают функцию регуляторов и медиаторов иммунной системы. Действие таких препаратов зависит от исходного положения иммунитета в организме и способны уменьшать повышенные и увеличивать пониженные показатели. Иммуномодуляторы делят на стимуляторы с усилением параметров иммунитета, увеличивающие сниженные значения до нормальных цифр, и депрессанты, которые подавляют иммунный ответ. К медикаментам с выраженными иммуномодулирующими характеристиками относятся интерфероны (ИФН) и их индукторы [5].

Интерфероны относятся к естественным факторам иммунной защиты, образуются в организме при встрече с вирусами, бактериями или грибами. Система ИФН имеет одно из важных значений в иммунорегуляции, включая механизмы врожденного и адаптивного иммунного ответа, является первой линией защиты от вирусных и других внутриклеточных возбудителей, определяет поддержание гомеостаза организма в целом [6].

Структура интерферонов и ее система сразу же включаются в пусковые защитные механизмы, на-

правленные на уничтожение чужеродных молекул патогенных микроорганизмов, в том числе вирусов, бактерий и злокачественных клеток. При соприкосновении с вирусами развивается мгновенная активация интерфероновой системы, которая обладает мощнейшим противовирусным действием. Формируется «интерфероновый статус», который считают «краеугольным камнем» противовирусной защиты. Выделяют три вида ИФН (α , β и γ): α – вирусный (его еще называют лейкоцитарным), так как он вырабатывается лейкоцитами, Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами, эпителиальными и другими клетками; β – фибробластный, который продуцируется фибробластами; γ – регуляторный, вырабатываемый Т-лимфоцитами и естественными клетками киллерами. И среди ИФН выделяют два типа I и II: к I типу относят ИФН- α и ИФН- β , ко II – ИФН- γ . Помимо этого, к I типу ИФН относят дополнительные виды: ρ , k , ω , ν . В последнее время выделен ИФН III типа – ИФН- λ , проявляющий активность и свойства ИФН I типа, но в то же время действующие через другие рецепторные комплексы [7].

Действие интерфероновой структуры осуществляется с помощью распознавания и уничтожения разнообразной генетически чужой информации (возбудителей инфекции). При этом имеющиеся в организме рецепторы врожденного иммунитета распознают попадающие в организм хозяина болезнетворные бактерии и включают так называемый транскрипционный ответ. Одно из главных мест в противовирусной защите отводят интерферонам I типа, индуцирующим образование протеинкиназы, фосфорилирующей пусковые факторы трансляции. С терапевтическими целями используется ИФН- $\alpha 2$, обладающий универсальным действием уничтожения чужеродной ДНК и РНК [8, 9].

Вмешательство интерферона на этапы транскрипции и трансляции приводят к завершению репликации вирусов и замедлению размножения неопластических клеток. Вне зависимости от разнообразия генетического вирусного материала, ИФН оказывает влияние на этапы цикла, характерного для всех вирусов: ингибция начала трансляции, выработка вирусспецифических белков, при этом они отличаются вирусные мРНК от белков клеток хозяина. Интерфероны относятся к семейству регуляторных цитокинов с прямым и опосредованным противовирусным действием, обладающим и другими характеристиками: противоопухолевое, антипролиферативное и иммуномодулирующее действие [7].

Одним из значимых показателей, характеризующих фармацевтическое качество и фармакологическую эффективность препаратов ИФН- α , является специфическая противовирусная активность [10]. Наиважнейшим качеством в работе интерфероновой структуры является быстрота включения в противовирусную защиту (в течение первых часов после внедрения патогенов) и способность поддерживать это свойство еще двое суток после начала действия, в то время как естественные клетки киллеры всту-

пают в силу лишь на второй день после инфицирования, к тому же специфические свойства адаптивного иммунитета приходят в действие значительно позже.

Противоопухолевая направленность ИФН- α основана на замедлении или подавлении развития опухолевых клеток и активации противоопухолевой системы иммунной структуры. Антипролиферативное действие ИФН проявляется в возможности действовать как цитостатики [11].

Интерферон альфа-2b. Специалисты клинической медицины в своей практике чаще всего применяют ИФН- α 2b при хронических вирусных гепатитах, онкологических заболеваниях, при респираторных вирусных инфекциях, урогенитальных инфекциях, заболеваниях женских половых органов. В РФ зарегистрированы 33 медикаментозных средства, имеющих в составе человеческий рекомбинантный ИФН- α 2b. Проведено большое количество исследований с применением препаратов человеческого лейкоцитарного ИФН- α , при этом используются разные формы выпуска: крем, гель, раствор, суппозитории [12].

Следовательно, интерфероны относят к естественным факторам неспецифической защиты организма и медиаторам иммунитета, обладающим разнообразным ассортиментом действия. В Российской Федерации медикаменты с ИФН- α 2 зарегистрированы как препараты, имеющие следующие действия: противовирусное, иммуномодулирующее, антипролиферативное, противоопухолевое. Препараты человеческого лейкоцитарного ИФН- α и рекомбинантного ИФН- α 2b для местного применения в быстрые сроки оказывают лечебное действие. Локальное использование препаратов интерферона считается безопасным: неблагоприятные побочные явления в различных клинических исследованиях были отмечены редко [13].

ИФН- α 2b с антиоксидантами. Применение рекомбинантных цитокинов в виде лекарственных средств приводит к биологическим эффектам, связанным с выработкой эндогенных цитокинов в организме, в связи с чем их использование относят к патогенетическому лечению иммунного заместительного механизма действия. Вызывая активацию выработки всех цитокинов, эти лекарственные средства вызывают активацию иммунитета [14]. Широко известными лекарственными средствами с интерфероном являются продукты генов ИФН- α 2, ИФН- β и ИФН- γ . Сочетание интерферонов с витаминами E и C, иммуноглобулинами, ацикловиром, лидокаином, метронидазолом и флуконазолом способствует повышению его способности оказывать терапевтическое действие [15]. Известным препаратом с активными компонентами является лекарственное средство ИФН- α 2b с антиоксидантами (Виферон®).

Благодаря комбинированному препарату ИФН- α 2b с антиоксидантами появилась возможность снизить дозировки лекарственных средств и длительность курса антибактериального или противовирусного лечения, уменьшить токсический эффект хи-

миопрепаратов. Интерферон альфа-2b назначают при вирус-ассоциированных заболеваниях (респираторных инфекциях, вирусных пневмониях, лабиальном, генитальном герпесе (ГГ), цитомегаловирусной инфекции, ассоциированных с вирусом гломеруло-нефритах, менингеальных формах клещевого энцефалита, эпидемическом паротите). Препарат можно назначать пациентам различных возрастов, в том числе недоношенным младенцам (за исключением мази, назначаемой после первого года жизни); беременным пациенткам назначение препарата возможно со срока 14 недель, родильницам – в период лактации [16].

Использование препарата ИФН- α 2b с антиоксидантами имеет клинически подтвержденное этиологическое и патогенетическое обоснование у больных с частыми респираторными вирусными инфекциями, хроническими гепатитами, упорно рецидивирующими герпетическими вирусными инфекциями (ГВИ), вирусом опоясывающего лишая, хроническими поражениями вируса Эпштейн-Бара, цитомегаловирусной инфекции. У этих категорий больных отмечаются выраженные нарушения в интерфероновой системе, которые выражаются в нарушениях образования ИФН- α и ИФН- γ , требующего применения интерферонотерапии с использованием оптимальных схем лечения и регламентирующими инструкцией дозами препарата Виферон®. Показано, что применение у таких пациентов индукторов ИФН не дает достаточного долговременного положительного эффекта и нередко дает сбой в работе интерфероновой системы [10].

Лечение папилломавирусной инфекции в сочетании с ИФН- α 2b с антиоксидантами. К принципам сочетанной терапии кондилом и атипически измененного эпителия относят хирургическое вмешательство, заключающееся в удалении разрастаний ткани методами деструкции, и лечение сопутствующих воспалительных болезней влагалища, шейки матки, коррекцию нарушений микробиоценоза вагины [17].

Было отмечено большое количество рецидивов папилломавирусных поражений цервикса после проведения лечения без применения иммуностимулирующих препаратов, что связано с нарушением в структуре местного иммунитета. Ведение больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (ЦИН) I и II сопровождается назначением комбинированных препаратов (противовоспалительных и иммуностимулирующих) с последующей радиохирургической биопсией, особенно при выявлении высокоонкогенных типов ВПЧ. Больным с ЦИН II-III рекомендуется проведение иммуномодулирующей терапии с санацией вагины с последующей конизацией (или ампутацией) влагалищной части цервикса и последующим лечением препаратом, содержащим интерферон альфа-2-b с антиоксидантами для предупреждения рецидивов болезни [18]. В настоящее время ИФН занимают прочную позицию в терапии больных с инфекциями, вызванными ВПГ и ВПЧ [19].

Еще одна нозологическая форма, вызываемая ВПЧ, — аногенитальные бородавки. Несмотря на доброкачественное течение, эта патология также требует комплексного подхода, особенно в случаях длительно текущих процессов. Разными исследователями были доказаны высокая клиническая эффективность и безопасность препарата, содержащего интерферон альфа-2b с антиоксидантами. Иммуностимулирующая терапия в сочетании с хирургическими и консервативными методами является ведущим трендом в тактике ведения больных с аногенитальными бородавками [20].

Применяется и сочетанное лечение высокими дозами ИФН- α 2b с физиотерапевтическими методами воздействия. Так, были доказаны эффективность и безопасность комбинированной терапии высокими дозами ИФН и красного света для лечения ВПЧ в сочетании с вагинитами и цервицитами. В качестве физиотерапевтического воздействия при этом использовался красный свет. В одной группе местно были использованы умеренные дозы рекомбинантного ИФН- α 2b (1 млн МЕ), в другой группе — высокие дозы ИФН- α 2b (по 9 млн МЕ в сутки). Контроль титра ВПЧ после лечения с целью определения скорости элиминации вируса показали, что более высокие дозы препарата приводят к быстрейшему выздоровлению. Важно то, что более высокие дозы интерферона и, в целом, комбинированная терапия показали лучшую эффективность против ВПЧ-инфекции низкого и высокого риска онкогенности [21].

Другими исследователями оценивалась клиническая эффективность криотерапии в сочетании с ИФН в лечении хронического цервицита (ХЧ), осложненного ВПЧ-инфекцией. Работа проводилась с целью изучения клинического лечебного эффекта и побочных эффектов криотерапии в сочетании с ИФН при лечении ХЧ, осложненного ВПЧ-инфекцией. Для исследования были отобраны 100 больных с диагнозом «хронический цервицит, осложненный ВПЧ-инфекцией», которые случайным образом были разделены на группу наблюдения (50 случаев) и контрольную группу (50 случаев). В ходе исследования наблюдали предоперационные и послеоперационные изменения ДНК ВПЧ, сравнивали выделения из влагалища, время удаления корки и гемостаза, коэффициент негативной конверсии ВПЧ и клиническую эффективность для регистрации побочных реакций во время лечения. Спустя 3 месяца после лечения коэффициент конверсии ВПЧ-негатив в группе наблюдения был значительно выше, чем в контрольной группе; общая эффективность группы наблюдения была выше, чем у контрольной группы, со статистической достоверностью ($p < 0,05$). О серьезных побочных явлениях в обеих группах во время лечения не сообщалось. Эффективность лечения цервицита, осложненного ВПЧ-инфекцией, при лечении криотерапией в сочетании с ИФН оказалась более достоверной. Следовательно, методика позволяет эффективно снизить нагрузку ВПЧ, способствовать выздоровле-

нию пациентов с патологическими изменениями [22].

Лечение хронического цервицита смешанной этиологии в сочетании с ИФН- α 2b. Лечение нарушений микробиоценоза влагалища и купирование хронических рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов шейки матки включаются в программы лечения заболеваний шейки матки. Терапия с включением препарата ИФН- α 2b с антиоксидантами дает возможность оптимизировать ведение больных с воспалительной болезнью шейки матки, что обосновывается улучшением состояния вагинального влагалища, показателями местного иммунитета, результатами кольпоскопических картин и цитологических мазков, что сопровождается уменьшением необходимости радикального лечения шейки матки, числа процента рецидивов воспаления шейки матки [23].

Лечение герпесвирусной инфекции. При ВПГ 2 типа рекомендуется проведение базисного антивирусного лечения и терапия сопутствующей гинекологической патологии. После проведения базисного лечения с применением нуклеозидов, в зависимости от результатов исследования параметров иммунного и интерферонового состояния у пациентов, рекомендуется локальное использование специфических мазей [1]. Применение противовирусных ациклических нуклеозидов (валацикловир, фамцикловир) в комбинации с препаратами, содержащими интерферон, блокирует репликацию ВПГ 1 и 2 типов. Этиотропная терапия назначается после появления первых признаков заболевания [3]. Из-за продолжительной персистенции ГГ происходит формирование вторичной недостаточности различных звеньев иммунитета, и, для повышения эффективности проводимой терапии, в схемы комплексного лечения назначают иммуностимулирующие медикаментозные средства. Использование ИФН- α 2b с антиоксидантами имеет эффект у пациенток в комплексном лечении хронических воспалительных заболеваний органов малого таза вирусно-бактериальной этиологии [24].

Иммунотерапия ПВИ и ГВИ половых органов у гинекологических больных обусловлена выраженностью клинических и иммунологических нарушений: авторы предлагают при легких вариантах течения (бессимптомном носительстве ВПЧ, стихающем течении ГВИ) назначать раздельное применение лекарственных средств (ИФН и их индукторов), при более тяжелых формах ПВИ (первом проявлении, рецидиве кондиломатоза) и ГВИ назначать комбинированную терапию препаратом ИФН и индуктором ИФН [25].

Интерфероны в урологической практике у женщин. Проблему рецидивов инфекций нижних мочевыводящих путей (ИМВП) у женщин связывают с высокой распространенностью заболевания и ростом резистентности возбудителей против антибиотиков. Поэтому на сегодняшний день альтернативные методики терапии инфекционно-воспалительного процесса мочевых путей все чаще при этом используют и иммуномодулирующие лекарственные средства.

ИФН- α 2b применялся исследователями у больных с нарушением проницаемости слизистой оболочки мочевого пузыря в тех случаях, когда необходимы антиоксидантный и регенеративный эффекты. После окончания терапии проводился анализ клинической и лабораторной эффективности, показавший снижение числа рецидивов. На основании этого был сделан вывод, что применение ИФН- α 2b с антиоксидантами в сочетании с традиционным лечением женщин с рецидивирующим течением цистита дает возможность получить значительно выраженный клинический эффект. Иммуномодулирующее действие заключается в стимуляции пониженных и ингибции увеличенных показателей гуморального и фагоцитарного звеньев системы иммунитета, стимуляции образования эндогенных ИФН. Таким образом, профилактика рецидивов ИМВП у больных заключается в комплексном подходе, способном уменьшить число рецидивов болезни, с чем и связано преимущество терапии против моно лечения антибактериальными средствами [26]. Сочетанную противовирусную терапию с применением комбинации аналогов нуклеозида (валацикловир) и препарата ИФН- α 2b с антиоксидантами в форме ректальных суппозиториев по 3 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней, далее по схеме при хроническом простатите, синдроме хронической тазовой боли, рекомендуют проводить и мужчинам половым партнерам [27].

ИФН в подростковой гинекологической практике. В настоящее время имеется значительный клинический опыт применения ИФН в подростковой гинекологической практике. Так, авторами предлагается сочетанная терапия девушек с аногенитальными кондиломами, включающая ИФН- α 2b с антиоксидантами в суппозиториях ректально и местно в виде геля. Локальное применение ИФН приводит к исчезновению кондилом у 40 % юных пациенток, при комбинации с деструктивными методами лечения – у 93,3 % [28]. Другими авторами было показано, что применение ИФН- α 2b с антиоксидантами в суппозиториях в схемах терапии хронических вульвовагинитов, ассоциированных с уреамикоплазменной в виде моно- и микст-инфекции, у девушек-подростков является этиологически и патогенетически оправданным, позволяющим в 2,2 раза снизить симптоматику заболевания, нормализовать микробиом преддверия влагалища, создать условия для колонизационной резистентности влагалища, в 2,6 раза снизить количество рецидивов болезни, в отличие от традиционного лечения [29].

ИФН в детской гинекологической практике применяется для лечения девочек, имеющих рецидивирующее течение хронического неспецифического вульвовагинита. Так, исследователи наблюдали 25 девочек в возрасте 3-4 лет, и показали, что после проведенной комбинированной иммунотерапии частота обострений хронического неспецифического вульвовагинита сократилась в 3,4 раза, в то время как продолжительность обострений снизилась от двух недель до одной [30].

ИФН в акушерской практике. Достижения последних лет дают основание применять препараты с ИФН у пациентов не только с гинекологическими заболеваниями, но и у беременных, достигших срока беременности 14 недель [31, 32]. ИФН не проникает через гематоплацентарный барьер и не оказывает неблагоприятных эффектов на иммунную систему плода [2].

Медикаментозные средства, в состав которых входит ИФН, часто применяются в акушерской практике, позволяют уменьшить число случаев невынашивания беременности, внутриутробной инфекции. Их применение у женщин во время гестации проводится согласно методическим рекомендациям МЗ РФ и МОНИАГ «Прогностические критерии и алгоритм интерферонкорректирующей терапии при вирусных и бактериальных инфекциях у беременных и новорожденных» [33]. На протяжении продолжительного времени создаются программы интерферонотерапии отечественным препаратом – рекомбинантным человеческим ИФН- α 2b в комбинации с антиоксидантами [34]. Клиническая значимость определения факторов риска в патогенезе невынашивания беременности дает возможность обосновать индивидуальный подход к терапии женщин с включением в комплекс малоинвазивной и противовирусной терапии свечей (ИФН- α 2b с антиоксидантами) ректально и геля локально [35, 36].

Профилактика гнойно-воспалительных заболеваний у пациенток после *abrasion cavi uteri* в связи с самопроизвольным выкидышем, неразвивающейся беременностью. Включение ИФН- α 2b с антиоксидантами в дозе 500000 МЕ в виде ректальных суппозиториев 2 раза в день в течение 10 суток совместно с традиционными методами лечения и профилактикой гнойно-септических заболеваний у больных после выскабливания полости матки по поводу самопроизвольного выкидыша и неразвивающейся беременности сокращает интенсивность кровянистых выделений из половых путей, снижает болевой синдром, инволюцию размеров матки, способствует улучшению лабораторных показателей и сосудистого кровотока в матке [37].

Профилактика инфицирования новорожденных. После получения результатов многих исследований о возможностях вертикальной передачи ВПЧ, особое значение стали иметь методы лечения, позволяющие профилактировать инфицирование новорожденных. Для инфицированных беременных были разработаны различные схемы лечения с использованием ИФН- α 2b с антиоксидантами, начиная с 14 недель, что сопровождается рождением здоровых неинфицированных младенцев [36, 38]. Применение комбинированного лечения препаратами Виферон® ректальными суппозиториями и аналогичным гелем дает возможность достичь клинического выздоровления, заключающегося в полной элиминации кондилом без использования деструктивных методик терапии [39].

С целью доказательств положительного влияния рекомбинантного ИФН- α 2b с антиоксидантами про-

водилось морфометрическое исследование плаценты от рожениц с ПВИ. Цикловое лечение препаратом Виферон® в суппозиториях во II и III триместрах беременности способствует достоверному снижению объема воспаления, межворсинчатых кровоизлияний, незрелых ворсин и возникновению хронической плацентарной недостаточности за счет активизации адаптационных возможностей плаценты, в частности ангиоматоза. Было показано, что вес новорожденных достигал физиологических значений, благодаря чему получены морфометрические доказательства эффективности препарата рекомбинантного ИФН- $\alpha 2b$ с антиоксидантами при ранних профилактических мероприятиях развития плацентарной недостаточности вирусной этиологии [40, 41]. По результатам многих исследований побочных эффектов и нежелательных реакций на препарат ИФН- $\alpha 2b$ в комбинации с антиоксидантами суппозитории или гель не выявлено [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный литературный обзор демонстрирует пользу использования иммуностимулирующих препаратов в гинекологии при лечении инфекций,

вызванных вирусной этиологией (при инфекциях, вызванных вирусом простого герпеса, вирусом папилломы человека, при цервиците, аногенитальных бородавках и других заболеваниях). Большое число исследователей отмечают высокую клиническую эффективность и безопасность препарата, содержащего ИФН- $\alpha 2b$ и антиоксиданты. Также препарат, содержащий Интерферон- $\alpha 2b$ и аскорбиновую кислоту с витамином Е, может использоваться в комбинации с другими методами лечения для профилактики осложнений, рецидивов, реабилитации (консервативными, хирургическими и физиотерапевтическими). Препарат Интерферон- $\alpha 2b$ с антиоксидантами применяется в подростковой и детской гинекологии, в акушерской практике с целью профилактики перинатальных осложнений, реабилитации после выкидышей и неразвивающейся беременности.

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. Posiseeva LV. Modern approaches to the treatment of viral infections in gynecology. *Gynekology*. 2015; 17(2): 27-31. Russian (Посисеева Л.В. Современные подходы к терапии вирусных инфекций в гинекологии //Гинекология. 2015. Т. 17, № 2. С. 27-31.)
2. Budanov PV. Pathogenetic, immunological and clinical goals of treatment of urogenital infections during pregnancy. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(4): 77-87. Russian (Буданов П.В. Патогенетические, иммунологические и клинические цели лечения урогенитальных инфекций во время беременности //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 4. С. 77-87.) DOI: 10.20953/1726-1678-2018-4-77-87
3. Rogovskaja SI. Shield, Sword and HPV: about cervicology, HPV, screening and the health of every doctor. *Status Praesens*. 2014; 4(21): 19-25. Russian (Роговская С.И. Щит, меч и ВПЧ: о цервикологии, ВПЧ, скрининге и здоровье каждого врача //Status Praesens. 2014. № 4(21). С. 19-25.)
4. Malinovskaya VV, Suskova VS, Vyzhlova EN, Shuvalov AN, Suskov SI. Mechanisms and effectiveness of apoptosis regulation with Viferon®. *Effective Pharmacotherapy*. 2018; 15: 22-31. Russian (Малиновская В.В., Сускова В.С., Выжлова Е.Н., Шувалов А.Н., Сусков С.И. Механизмы и эффективность регуляции апоптоза препаратом Виферон® //Эффективная фармакотерапия. 2018. № 15. С. 22-31.)
5. Haitov R.M. Immunomodulators: myths and reality. *Immunologiya*. 2020; 41(2): 1-6. Russian (Хайтов Р.М. Иммуномодуляторы: мифы и реальность //Иммунология. 2020. Т. 41, № 2. С. 1-6.)
6. Ershov FI, Pronin AV, Sanin AV, Narovljanskij AN. Combination of traditional genital herpes therapy with immunotherapy: experience of using domestic immunotherapeutic drugs. *Uspehi sovremennoj biologii*. 2020; 140(3): 263-277. Russian (Ершов Ф.И., Пронин А.В., Санин А.В., Наровлянский А.Н. Сочетание традиционной терапии генитального герпеса с иммунотерапией: опыт использования отечественных иммунотерапевтических препаратов //Успехи современной биологии. 2020. Т. 140, № 3. С. 263-277.) DOI: 10.31857/S0042132420030047
7. Nesterova IV. Targeted immunotherapy for secondary immunodeficiency with infectious syndrome. *Russian Journal of Immunology*. 2019; 22(4): 1512-1516. Russian (Нестерова И.В. Таргетная иммунотерапия при вторичных иммунодефицитах с инфекционным синдромом //Российский иммунологический журнал. 2019. Т. 22, № 4. С. 1512-1516.) DOI: 10.31857/S102872210007074-6
8. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016; 8(8): 959-970. DOI: 10.2217/imt-2016-0020
9. Van Ton AMP, Cox M, Abdo WF, Pickkers P. Precision Immunotherapy for Sepsis. *Front Immunol*. 2018; 9: 1926. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01926
10. Bajkova ML, Shherbachenko IM, Gajderova LA, Ustinnikova OB, Movsesjanc AA. Features of the methodological approach to determining the specific activity of interferon alpha type. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2020; 20(1): 68-73. Russian (Байкова М.Л., Щербаченко И.М., Гайдерова Л.А., Устинникова О.Б., Мовсесянц А.А. Особенности методического подхода к определению специфической активности интерферона

- альфа типа //БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2020. Т. 20, № 1. С. 68-73.) DOI: 10.30895/2221-996X-2020-20-1-68-73
11. Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA, Lomtadidze LV, Shinkareva ON, Malinovskaya VV. Efficacy and safety of drug Viferon® in monotherapy and combined immunotherapy of immunocompromised children with recurrent respiratory infections. *Pharmateka*. 2017; 4: 54-62. Russian (Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Шинкарева О.Н., Малиновская В.В. Эффективность и безопасность ВИФЕРОНа в моно- и комбинированной иммунотерапии иммунокомпрометированных детей с возвратными респираторными инфекциями //Фарматека. 2017. № 4. С. 54-62.)
 12. Zhuk IE, Krivykh MA, Ivanov VB, Merkulov VA, Bondarev VP. Interchangeability of medicinal preparations based on human recombinant interferon alpha-2b. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2018; 81(4): 33-37. Russian (Жук И.Е., Кривых М.А., Иванов В.Б., Меркулов В.А., Бондарев В.П. Взаимосвязь лекарственных препаратов интерферона альфа-2b человеческого рекомбинантного //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018. Т. 81, № 4. С. 33-37.) DOI: 10.30906/0869-2092-2017-81-4-33-37
 13. Zhiltsov IV, Zanko JuV, Golubev SA, Brukhnov AV, Shnipov AS. Evidence base for the use of alpha-interferon preparations in viral infections of female genital organs. *Dermatovenerologiya. Kosmetologiya*. 2021; 7(4): 337-347. Russian (Жильцов И.В., Занько Ю.В., Голубев С.А., Брухнов А.В., Шнипов А.С. Доказательная база применения препаратов альфа-интерферонов при вирусных инфекциях женских половых органов //Дерматовенерология. Косметология. 2021. Т. 7, № 4. С. 337-347.)
 14. Shih EV, Dorofeeva MN. Recombinant interferon alpha-2b with antioxidants (alpha tocopherol acetate and ascorbic acid): efficacy in terms of components interaction. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2015; 94(5): 149-155. Russian (Ших Е.В., Дорофеева М.Н. Рекомбинантный интерферон альфа-2b с антиоксидантами (альфа токоферола ацетат и аскорбиновая кислота): эффективность с точки зрения взаимодействия компонентов //Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2015. Т. 94, № 5. С. 149-155.)
 15. Gajderova LA, Lebedeva JuN, Lobanova TN, Lukinova EA. Comparative evaluation of the use of mono- and polyclonal antibodies in determining the authenticity of various drugs based on interferon alpha-2b. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2021; 21(1): 50-63. Russian (Гайдерова Л.А., Лебедева Ю.Н., Лобанова Т.Н., Лукинова Е.А. Сравнительная оценка использования моно- и поликлональных антител при определении подлинности различных лекарственных средств на основе интерферона альфа-2b //БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021. Т. 21, № 1. С. 50-63.) DOI: 10.30895/2221-996X-2021-21-1-50-63
 16. Ponezheva ZhB, Kupchenko AN, Mannanova IV, Gorelov AV. Interferons and viral immunity. *Effective Pharmacotherapy*. 2018; 14: 14-21. Russian (Понежева Ж.Б., Купченко А.Н., Маннанова И.В., Горелов А.В. Интерфероны и вирусный иммунитет //Эффективная фармакотерапия. 2018. № 14. С. 14-21.)
 17. Kim DG, Haldin AA. Experience of using recombinant interferon alpha-2b with antioxidants in patients with positive HPV screening results. *Klinicheskaya Dermatologiya i Venerologiya*. 2021; 20(5): 66-72. Russian (Ким Д.Г., Халдин А.А. Опыт применения препарата рекомбинантного интерферона альфа-2b с антиоксидантами у пациентов с положительными результатами скрининга ВПЧ //Клиническая дерматология и венерология. 2021. Т. 20, № 5. С. 66-72.) DOI: 10.17116/kinderma20212005166
 18. Marochko KV, Artymuk NV. Interferon in the treatment of women infected with high-risk human papillomavirus. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2017; 1(68): 28-33. Russian (Марочко К.В., Артымук Н.В. Возможности интерферонотерапии в лечении женщин, инфицированных вирусом папилломы человека высокого онкогенного риска //Мать и дитя в Кузбассе. 2017. № 1(68). С. 28-33.)
 19. Rogovaya OS, Izmaylova LSh, Serbina OO. Assessment of the antiproliferative effect of antiviral drugs. *Infectious diseases*. 2020; 18(2): 48-57. Russian (Роговая О.С., Измайлова Л.Ш., Сербина О.О. К вопросу об изучении антипролиферативного действия противовирусных препаратов //Инфекционные болезни. 2020. Т. 18, № 2. С. 48-57.) DOI: 10.20953/1729-9225-2020-2-48-56
 20. Vajramova GR, Baranov II, Dobrovolskaya DA, Pronina VA, Andreev AO, Malinovskaya VV, Shuvalov AN. Anogenital warts: a modern idea of the problem. *Doktor.Ru*. 2021; 20(8): 28-35. Russian (Байрамова Г.Р., Баранов И.И., Добровольская Д.А., Пронина В.А., Андреев А.О., Малиновская В.В., Шувалов А.Н. Аногенитальные бородавки: современный взгляд на проблему //Доктор.Ру. 2021. Т. 20, № 8. С. 28-35.)
 21. Shi HJ, Song H, Zhao QY, Tao CX, Liu M, Zhu QQ. Efficacy and safety of combined high-dose interferon and red light therapy for the treatment of human papillomavirus and associated vaginitis and cervicitis: A prospective and randomized clinical study. *Medicine (Baltimore)*. 2018; 97(37): e12398. DOI: 10.1097/MD.00000000000012398
 22. Su Y, Zhang M, Zhang W, Shi H. Clinical efficacy of cryotherapy combined with interferon in the treatment of chronic cervicitis complicated with HPV infection. *Pak J Pharm Sci*. 2017; 30(4(Suppl.)): 1505-1508.
 23. Neufeld IV, Rogozhina IE., Skupova IN., Maslyakova GN., Jur'eva MV. Optimization of complex therapy of chronic cervicitis during cervical screening in ambulatory practice. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(3): 14-24. Russian (Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н., Маслякова Г.Н., Юрьева М.В. Оптимизация комплексной терапии хронических цервицитов в рамках скрининга в амбулаторной практике //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 3. С. 14-24.) DOI: 10.20953/1726-1678-2018-3-14-24
 24. Shperling IA, Vengerovskiy AI, Shperling NV. Pharmacological correction by interferon inducers of cytokine disorders in recurrent genital herpes. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2010; 73(8): 39-42. Russian (Шперлинг И.А.,

- Венгеровский А.И., Шперлинг Н.В. Фармакологическая коррекция индукторами интерферона цитокиновых нарушений при рецидивирующем генитальном герпесе //Экспериментальная и клиническая фармакология. 2010. Т. 73, № 8. С. 39-42.) DOI: 10.30906/0869-2092-2010-73-8-39-42
25. Rahmatulina MR. Combined Therapy of Patients with Recurring Anogenital Herpes Infection. *Antibiotics and Chemotherapy*. 2011; 56(11-12): 25-29. Russian (Рахматулина М.Р. Комбинированная терапия больных рецидивирующей аногенитальной герпетической инфекцией //Антибиотики и химиотерапия. 2011. Т. 56, № 11-12. С. 25-29.)
26. Ibishev HS. A modern view on the treatment and prevention of recurrent lower urinary tract infection. *Effective Pharmacotherapy*. 2015; 3(26): 28-31. Russian (Ибишев Х.С. Современный взгляд на лечение и профилактику рецидивирующей инфекции нижних мочевых путей //Эффективная фармакотерапия. 2015. № 3(26). С. 28-31.)
27. Kovalyk VP, Yurlov KI, Gomberg MA, Shuvalov AN, Malinovskaya VV, Kushch AA. Association of human herpes virus type 6 with chronic pelvic pain syndrome: clinical observation. *RMJ*. 2021; (6): 53-55. Russian (Ковалык В.П., Юрлов К.И., Гомберг М.А., Шувалов А.Н., Малиновская В.В., Куш А.А. Ассоциация вируса герпеса человека 6 типа с синдромом хронической тазовой боли: клиническое наблюдение //РМЖ. 2021. № 6. С. 53-55.)
28. Zarochenceva NV, Belaja JuM. Features of the course of papillomavirus infection in adolescent girls and tactics of their management. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(5): 21-28. Russian (Зароченцева Н.В., Белая Ю.М. Особенности течения папилломавирусной инфекции у девочек-подростков и тактика их ведения //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 5. С. 21-28.) DOI: 10.20953/1726-1678-2018-5-21-28
29. Neufeld IV, Rogozhina IE, Skupova IN, Maslyakova GN, Yurev MV. Pathogenic aspects of treatment and prevention of chronic vulvovaginitis in adolescents. *Lechaschi Vrach*. 2018; (6): 7-14. Russian (Нейфельд И.В., Рогожина И.Е., Скупова И.Н., Маслякова Г.Н., Юрьева М.В. Патогенетические аспекты лечения и профилактики хронических вульвовагинитов у подростков //Лечащий врач. 2018. № 6. С. 7-14.)
30. Nesterova IV, Kovaleva SV, Chudilova GA, Lomtatidze LV, Krutova VA, Shuvalov AN, Malinovskaya VV. The effectiveness of the combined immunotherapy program for recurrent chronic nonspecific vulvovaginitis in immunocompromised girls. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(2): 35-42. Russian (Нестерова И.В., Ковалева С.В., Чудилова Г.А., Ломтатидзе Л.В., Крутова В.А., Шувалов А.Н., Малиновская В.В. Эффективность программы комбинированной иммунотерапии рецидивирующего хронического неспецифического вульвовагинита у иммунокомпрометированных девочек //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 2. С. 35-42.) DOI: 10.20953/1726-1678-2018-2-35-4
31. Savkulich VE. Clinical efficacy of Interferon-alpha 2b in the treatment of papillomavirus infection in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2016; 65(S1): 45. Russian (Савкулич В.Е. Клиническая эффективность препарата Интерферон-альфа 2b в лечении папилломавирусной инфекции у беременных //Журнал акушерства и женских болезней. 2016. Т. 65, № S1. С. 45.)
32. Kravchenko EN, Kuklina LV. Papillomavirus infection and bacterial vaginosis: immunomodulatory therapy in pregnant women. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018; 17(6): 33-38. Russian (Кравченко Е.Н., Куклина Л.В. Папилломавирусная инфекция и бактериальный вагиноз: иммуномодулирующая терапия у беременных //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018. Т. 17, № 6. С. 33-38.) DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6-33-38
33. Savchenko TN, Aleshkin VA, Dobrohotova JuE, Afanasyev SS, Agaeva MI. Features of the immune status of pregnant women with herpesvirus infection. *Farmateka*. 2017; 12(345): 46-50. Russian (Савченко Т.Н., Алешкин В.А., Доброхотова Ю.Э., Афанасьев С.С., Агаева М.И. Особенности иммунного статуса беременных с герпесвирусной инфекцией //Фарматека. 2017. № 12(345). С. 46-50.)
34. Vyzhlova EN, Malinovskaya VV, Dmitrieva EV, Novikova SV. The effect of recombinant interferon alpha-2b on the relative CD56BRIGHT content of the natural killer population in the peripheral blood of pregnant women with urogenital infections. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment*. 2017; 17(1): 54-58. Russian (Выжлова Е.Н., Малиновская В.В., Дмитриева Е.В. Новикова С.В. Влияние рекомбинантного интерферона альфа-2в на относительное содержание CD56BRIGHT популяции натуральных киллеров в периферической крови беременных женщин с урогенитальными инфекциями //Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017. Т. 17, № 1. С. 54-58.)
35. Kagramanova ZH, Lanshchakova PE, Malinovskaya VV, Svistunov AA, Vizhlova EN, Zhigalova EA. Risk factors in the pathogenesis of non-developing pregnancy by the type of embryonic miscarriage. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19(3): 30-39. Russian (Каграманова Ж.А., Ланщакова П.Е., Малиновская В.В., Свистунов А.А., Выжлова Е.Н., Жигалова Е.А. Факторы риска в патогенезе неразвивающейся беременности по типу гибели эмбриона //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19, № 3. С. 30-39.) DOI: 10.20953/1726-1678-2020-3-30-38
36. Kagramanova ZH, Lanshchakova PE, Malinovskaya VV, Svistunov AA, Vizhlova EN, Paramonova NB. Clinical, morphological and ultrasound monitoring of non-developing pregnancy. Justification of personalized treatment. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2019; 18(3): 35-45. Russian (Каграманова Ж.А., Ланщакова П.Е., Малиновская В.В., Свистунов А.А., Выжлова Е.Н., Парамонова Н.Б. Клинико-морфологический и ультразвуковой мониторинг неразвивающейся беременности. Обоснование персонализированного лечения //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019. Т. 18, № 3. С. 35-45.) DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-35-45
37. Fedorova EP, Tkachenko LV, Polesko IV, Malinovskaya VV. Enhancing the efficiency of combination therapy and prevention of infectious and inflammatory diseases of the uterus and appendages in women after curettage for spontaneous abortion or non-developing pregnancy: New aspects. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2015; 15(5): 89-96. Russian (Федорова Е.П., Ткаченко Л.В., Полеско И.В., Малиновская В.В. Новые аспекты повышения эффективности

- комплексной терапии и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний матки и придатков у женщин после выскабливания стенок полости матки по поводу самопроизвольного аборта или неразвивающейся беременности //Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. Т. 15, № 5. С. 89-96.) DOI: 10.17116/rosakush201515489-96
38. Ruzhencova TA, Havkina DA, Shushakova EK. Results of the use of interferon α -2b in combination with vitamins E and C in the treatment of urogenital infections in pregnant women. *Lechaschi Vrach*. 2021; 1(24): 31-36. Russian (Руженцова Т.А., Хавкина Д.А., Шушакова Е.К. Результаты применения интерферона α -2b в сочетании с витаминами Е и С в терапии урогенитальных инфекций у беременных женщин //Лечащий Врач. 2021. № 1(24). С. 31-36.) DOI: 10.26295/OS.2021.70.35.007
39. Zarochenceva NV, Belaja JuM., Samsygina GA., Shherbakova MJu., Vyzhlova EN., Malinovskaya VV. Papiloma viral infection and PVI-associated diseases. *Lechaschi Vrach*. 2017;4: 56. Russian (Зароченцева Н.В., Белая Ю.М., Самсыгина Г.А., Щербаклова М.Ю., Выжлова Е.Н., Малиновская В.В. Папилломавирусная инфекция и ВПЧ-ассоциированные заболевания //Лечащий врач. 2017. № 4. С. 56.)
40. Milovanov AP, Malinovskaya VV, Vyzhlova EN, Zarochentseva NV, Keshchyan LV, Fokina TV, Mikaelyan AV. Anti-inflammatory effect of domestic medicinal preparation Viferon® in chronic papillomavirus infection of pregnant women according morphometry of placenta. *Clinical and Experimental Morphology*. 2017; 2(22): 28-33. Russian (Милованов А.П., Малиновская В.В., Выжлова Е.Н., Зароченцева Н.В., Кещян Л.В., Фокина Т.В., Микаэлян А.В. Противовоспалительный эффект препарата ВИФЕРОН® при хронической папилломавирусной инфекции беременных женщин по данным морфометрии плаценты //Клиническая и экспериментальная морфология. 2017. № 2(22). С. 28-33.)
41. Milovanov AP, Shuvalov AN, Fokina TV, Mkhitarov VA. Decrease in the number of virus-expressing cells in placentas of pregnant women with chronic mixed-viral infection after interferon alfa 2b treatment. *Clinical and Experimental Morphology*. 2019; 8(3): 28-34. Russian (Милованов А.П., Шувалов А.Н., Фокина Т.В., Мхитаров В.А. Уменьшение количества вирусэкспрессирующих клеток в плаценте после лечения рекомбинантным интерфероном альфа 2в хронической микст-вирусной инфекции у беременных женщин //Клиническая и экспериментальная морфология. 2019. Т. 8, № 3. С. 28-34.) DOI: 10.31088/CEM2019.8.3.28-34
42. Kosenkova TV, Zazerskaja IE, Klikunova KA. Treatment of urogenital infections in pregnant women and intrauterine infection in newborn children with recombinant interferon alpha-2b: the results of the meta-analysis. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2020; 19(4): 110-136. Russian (Косенкова Т.В., Зазерская И.Е., Кликунова К.А. Лечение урогенитальных инфекций у беременных женщин и внутриутробного инфицирования у новорожденных детей препаратами рекомбинантного интерферона альфа-2b: результаты мета-анализа //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020. Т. 19, № 4. С. 110-136.) DOI: 10.20953/1726-1678-2020-4-110-136

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна

644099, Россия, 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**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

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

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

КУДЫМОВА Татьяна Николаевна, врач акушер-гинеколог, профессорская клиника, ФГБОУ ВО ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.
E-mail: kudymova@viferon.su

KUDYMOVA Tatyana Nikolaevna, obstetrician-gynecologist, professor's clinic, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.
E-mail: kudymova@viferon.su

ЛИСИЦА Екатерина Владимировна, студентка 6 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kate.lisitsaa@mail.ru

LISITSA Ekaterina Vladimirovna, 6th year student of the faculty of medicine, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.
E-mail: kate.lisitsaa@mail.ru

УЛЬЯНОВА Инга Олеговна, канд. мед. наук, доцент кафедры оперативной гинекологии ИПО, ФГБОУ ВО ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия.
E-mail: Inga_Ulyanova@mail.ru

ULYANOVA Inga Olegovna, candidate of medical sciences, docent of the department of operative gynecology of the institute of postgraduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.
E-mail: Inga_Ulyanova@mail.ru

СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

С позиции современного акушерства гестационный сахарный диабет рассматривается как эпидемия 21 века. Лекция посвящена структуризации знаний о факторах риска, патогенезе и отдаленных последствиях для матери и ребенка. Показана роль β -клеточной дисфункции поджелудочной железы, хронической резистентности к инсулину, микробиома кишечника в развитии гестационного сахарного диабета. Общепринятыми терапевтическими мероприятиями при ведении беременных с гестационным сахарным диабетом являются изменение образа жизни и питания, инсулинотерапия при отсутствии эффекта от вышеперечисленных методов. Целью лекции является систематизация имеющихся знаний о гестационном сахарном диабете, что, возможно, позволит разработать эффективные меры по его профилактике и терапии.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; факторы риска; патофизиология; акушерские осложнения; перинатальные осложнения

Andreeva M.V., Zabolotneva K.O., Tugay E.A.I.
Volograd State Medical University, Volgograd, Russia

MODERN PATHOGENETIC ASPECTS OF GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

From the perspective of modern obstetrics, gestational diabetes mellitus is considered an epidemic of the 21st century. Hyperglycemia, which occurs as a consequence of impaired glucose tolerance and dysfunction of pancreatic β -cells, is the basis of the pathogenesis of this complication. Routine risk factors for the disease include overweight and obesity, late reproductive age, family history, and polycystic ovary syndrome. The long-term effects of GDM are the development of obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology in both mother and child. Commonly accepted therapeutic measures for the management of such pregnant women are changes in lifestyle and nutrition, insulin therapy in the absence of effect from the above methods. The purpose of the lecture is to systematize existing knowledge about the mechanisms of development of gestational diabetes mellitus in order to assess the possibilities of developing effective means of preventing its development and progression

Key words: gestational diabetes mellitus; risk factors; pathophysiology; review

Гестационный сахарный диабет (ГСД) — осложнение беременности, обусловленное внезапно возникшей гипергликемией [1]. Международная диабетическая федерация предоставила данные за 2021 год, согласно которым 21,1 млн беременных женщин (16,7 %) имели различные формы гипергликемии, из них 80,3 % составили женщины с гестационным сахарным диабетом [2].

Избыточный вес или ожирение, дефицит микронутриентов, возраст матери старше 35 лет, семейный анамнез сахарного диабета являются традиционными факторами риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД). Неконтролируемое течение заболевания приводит к развитию ожирения, сахарного диабета 2 типа (СД2) и патологии сердечно-сосудистой системы как у матери, так и у потомства [3]. К сожалению, по сей день акушеры-гинекологи и эндокринологи ограничены в средствах лечения и профилактики ГСД. В их арсенале лишь модификация образа жизни, диетотерапия с ограничением легко усваиваемых углеводов и усиление

физической активности, а также инсулинотерапия, назначаемая по показаниям, которая имеет лишь ограниченную эффективность из-за часто присутствующей резистентности к инсулину. Поэтому до сих пор ведется поиск безопасных, эффективных и простых в применении новых методов профилактики и лечения ГСД. Для разработки таких методов лечения требуется глубокое понимание патофизиологии данного заболевания.

Регуляция уровня глюкозы во время нормальной беременности

Во время нормальной беременности важной метаболической адаптацией организма матери является изменение чувствительности к инсулину, которая трансформируется в зависимости от ее потребностей. Начальные этапы гестации характеризуются повышением чувствительности к инсулину. Благодаря этому усиливается поглощение глюкозы адипоцитами, организм женщины подготавливается к возрастающим энергетическим потребностям на

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-82-86



MMTRDF

Андреева М.В., Заболотнева К.О., Тугай Е.А. СОВРЕМЕННЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 82-86.



поздних сроках беременности. По мере прогрессирования беременности, со второго триместра происходит всплеск стероидных гормонов плаценты, повышается образование кортизола корой надпочечников. Активизация инсулиназы плаценты приводит к состоянию физиологической инсулинорезистентности с компенсаторной гиперинсулинемией. В результате этого уровень глюкозы в крови повышается, она легко транспортируется через плаценту и способствует росту плода. Легкое состояние инсулинорезистентности приводит к повышению эндогенной секреции глюкозы и разрушению жировых отложений, возникает гипергликемия и гиперлипидемия. При отсутствии адекватной метаболической адаптации во время беременности развивается ГСД.

Факторы риска ГСД

Эпидемиологические исследования обозначили общепринятые факторы риска ГСД, к которым относятся избыточная масса тела и ожирение, чрезмерное увеличение массы тела во время беременности, особенно в первом триместре, питание, богатое насыщенными жирами и углеводами, промышленными мясными продуктами, выпечкой из рафинированной муки и фастфудом на фоне дефицита овощей и фруктов, цельнозерновых и молочных продуктов, этническая принадлежность, генетические полиморфизмы, возраст матери старше 35 лет, недостаточный или избыточный вес при рождении, семейный и индивидуальный анамнез ГСД, наличие заболеваний, связанных с инсулинорезистентностью, например, синдром поликистозных яичников [4-6]. Каждый из этих факторов риска имеет прямую или косвенную связь с нарушением функции β -клеток и чувствительностью к инсулину.

Осложнения ГСД

Осложнения ГСД затрагивают физическое и психическое здоровье женщины. Наличие ГСД связывают с развитием депрессии во время беременности [7]. Риск преждевременных родов, преэклампсии, оперативного родоразрешения существенно возрастает. Каждые две из трех женщин с ГСД в анамнезе будут иметь СД2 в будущем, а риск сердечно-сосудистых заболеваний у них возрастает более чем на 60 % [8].

Усиление трансплацентарного перемещения глюкозы, аминокислот и жирных кислот стимулирует эндогенную выработку плодом инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1, что может приводить к макросомии при рождении. В свою очередь, избыточная продукция инсулина плодом может вызвать дисфункцию β -клеток и резистентность к инсулину даже в пренатальном периоде. Макросомия, выступающая фактором риска дистопии плечиков, приводит к возрастанию процента оперативного родоразрешения [9, 10].

Также, после рождения дети находятся в группе риска развития гипогликемии, что, вероятно, связано с зависимостью от гипергликемии матери.

Гипогликемия способствует повреждению головного мозга. Имеются также данные о том, что на фоне ГСД отмечается увеличение риска мертворождения. Впоследствии у таких детей почти в два раза выше риск развития ювенильного ожирения, а нарушение толерантности к глюкозе может быть обнаружено уже в возрасте пяти лет [11].

Роль β -клеточной дисфункции при ГСД

Считается, что дисфункция β -клеток является результатом длительной сверхпороговой выработки инсулина в ответ на хроническую гипергликемию. Дефекты β -клеточной дисфункции возникают на любом этапе: синтез проинсулина, посттрансляционные изменения, депонирование, определение концентрации глюкозы в крови и экзоцитоз инсулина. Действительно, большинство генов, ассоциированных с ГСД, связаны с функцией β -клеток. К ним относятся калиевый потенциалзависимый канал KQT-подобный 1 (Kcnq1) и глюкокиназа (Gck). Незначительные поломки в функционировании β -клеток зачастую проявляются только во время метаболического стресса, такого как беременность. Наличие резистентности к инсулину усугубляет дисфункцию β -клеток. В результате, поглощение глюкозы снижается, что способствует гипергликемии и перегрузке в работе β -клеток, это называется феноменом глюкозотоксичности [12].

Хроническая резистентность к инсулину и ГСД

Инсулинорезистентность на молекулярном уровне описывается как отсутствие адекватной реакции клеток на инсулин. Нарушается сигнальная передача инсулина, как следствие, транслокация переносчика глюкозы 4 (GLUT4) через плазматическую мембрану становится неадекватной. GLUT4 — основной переносчик, ответственный за доставку глюкозы в клетку для использования ее в качестве энергии. Catalano PM показал, что скорость стимулированного инсулином поглощения глюкозы снижена на 54 % у беременных с ГСД [13]. В то время как количество рецепторов к инсулину обычно не изменяется, сниженное тирозинное или повышенное серин/треонинное фосфорилирование инсулиновых рецепторов ослабляет передачу сигналов инсулина. Кроме того, Catalano PM описал изменение экспрессии и/или фосфорилирования регуляторов передачи сигналов инсулина, таких как субстрат инсулинового рецептора (IRS)-1, фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и GLUT4 при ГСД [13]. Данные молекулярные стереотипы сохраняются после родоразрешения.

Метаболические маркеры и ГСД

Регуляция аппетита, расхода энергии и скорость основного обмена осуществляются сложным взаимодействием центральных и периферических сигналов. Нарушение их работы способствует развитию ГСД, влияя на ожирение и утилизацию глюкозы. Взаимодействие центральных и периферических

сигналов строго регулируется циркадными часами, поэтому нарушение сна, посменная работа прямо пропорциональны частоте развития ГСД [14, 15]. Fasso FL et al. предположили, что контролирующие массу тела нейронные сети закладываются в раннем возрасте [15]. Например, крысы, которые недоедали или перекармливались в раннем возрасте, испытывали эпигенетические изменения регуляторной установки гипоталамических нейронов. Это дополняет ранее упомянутое предположение о том, что предрасположенность к ГСД может быть сформирована в утробе матери.

Наиболее важными регуляторами нейрогормонального метаболического контроля являются лептин и адипонектин. Лептин отвечает за процесс насыщения при адекватном поступлении энергии. Его влияние на снижение аппетита опосредовано через нейроны дугообразного ядра гипоталамуса, в которых подавляется активность стимуляторов аппетита нейропептида Y и агути-родственного пептида (AgRP) и активируется анорексигенный полипептид проопиомеланокортин (POMC) [16]. Ожирение связано с чрезмерной концентрацией лептина в плазме в результате резистентности к нему, а его концентрация в плазме обычно пропорциональна степени морбидности данного состояния. Резистентность к лептину может возникать либо как дефект его транспорта через гематоэнцефалический барьер, либо через внутриклеточные механизмы, сходные с резистентностью к инсулину [17]. Резистентность к лептину еще больше увеличивается при ГСД, что приводит к гиперлептинемии [18]. Однако предгестационный ИМТ является основным предиктором концентрации лептина. Во время беременности основным источником лептина выступает плацента. На фоне ГСД имеется резистентность плаценты к инсулину, что, вероятно, способствует гиперлептинемии и усилению транспорта аминокислот через плаценту. Данный механизм также может лежать в основе макросомии плода.

Концентрация адипонектина в плазме напрямую зависит от количества жировой ткани, особенно у лиц с ожирением. На фоне ГСД снижается количество адипонектина за счет его связи с резистентностью к инсулину. Адипонектин усиливает передачу сигналов инсулина и окисление жирных кислот, а также ингибирует глюконеогенез. Стимулирующее влияние адипонектина на секрецию инсулина опосредовано усилением экспрессии генов инсулина, а также реализацией молекул инсулина из β -клеток. В небольшом количестве адипонектин производится синцитиотрофобластом плаценты. Его синтез регулируется фактором некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкином (IL)-6, интерфероном гамма (IFN- γ) и лептином. Роль плацентарного адипонектина как при нормальной беременности, так и на фоне ГСД неясна и находится на этапе изучения. Однако новые данные свидетельствуют о том, что адипонектин нарушает передачу сигналов инсулина и транспорт аминокислот через плаценту, ограничивая рост плода [19].

Жировая ткань и ГСД

Жировая ткань обеспечивает безопасное распределение энергии и активно секретирует лептин, адипонектин и цитокины (TNF- α , IL-6 и IL-1 β). В ранние сроки гестации происходит нарастание доли жировой ткани, в поздние сроки – жиромобилизация из депо для обеспечения роста плода. Rojas-Rodriguez R et al. считают, что оба эти процесса лимитированы при ГСД [19]. На фоне ГСД нарушенная дифференцировка адипоцитов и их гипертрофия сопровождаются поломкой генов регуляторов передачи сигналов инсулина, переносчиков жирных кислот и ключевых факторов адипогенной транскрипции, таких как PPAR γ [20]. Сочетание вышеперечисленных изменений с инсулинорезистентностью приводит к потере способности тканями безопасно избавляться от лишней энергии, способствуя глюко- и липотоксичности в других периферических органах.

Микробиом кишечника и ГСД

Li X et al. в своей работе приводят данные о роли «кишечного микробиома» в патогенезе метаболических заболеваний, включая ГСД [21]. На микробиом кишечника влияют такие события, как срок наступления родов, наличие грудного вскармливания, питание, антибиотикотерапия. Установлено, что кишечный микробиом имеет свои особенности у метаболически здоровых людей и у больных ожирением, наличие беременности также накладывает отпечаток на его состав [22]. У женщин с ГСД в отделяемом кишечника отмечалась более низкая концентрация Firmicutes и более высокая – Prevotellaceae [23]. При ожирении, СД2, жировой болезни печени и гиперхолестеролемии описаны сходные изменения [24]. Firmicutes метаболизируют полисахариды в кишечнике, что может объяснить некоторые пищевые факторы риска ГСД, обсуждаемые выше [25].

Окислительный стресс и ГСД

Окислительный стресс приводит к повреждению клеток, влияя на состояние белков, липидов и ДНК, и участвуя в патогенезе многих заболеваний, включая ГСД. Гипергликемия напрямую коррелирует с окислительным стрессом. У беременных с ГСД на фоне избытка образующих свободных радикалов нарушены механизмы антиоксидантной защиты. При стимуляции инсулином утилизация глюкозы клетками не происходит, так как активные формы кислорода вмешиваются в работу IRS-1 и GLUT4 [26]. Также они причастны к замедлению неогликогенеза в печени и мышцах.

Считается, что гомоцистеин также способствует развитию ГСД посредством усиления окислительного стресса, приводя к β -клеточной дисфункции. Недавний метаанализ показал наличие более высоких концентраций гомоцистеина в сыворотке крови у женщин с ГСД по сравнению с женщинами без ГСД [27]. Витамины B2, B6 и B12, а также фолиевая кислота, связаны с гомеостазом гомоцистеина,

поэтому считается, что дефицит и дисбаланс этих микронутриентов связаны с ГСД [28].

ВЫВОДЫ

Беременность — это состояние высокой метаболической активности, при котором поддержание гомеостаза глюкозы имеет первостепенное значение. Для манифестации ГСД имеют значение и генетические, и эпигенетические данные матери, и условия ее проживания, и дисфункция β -клеток поджелудочной железы, и резистентность к инсулину, и гиперг-

ликемия, и хроническое воспаление, и окислительный стресс. Для разработки эффективных моделей лечения и профилактики все еще требуется более глубокое понимание этих процессов и их вклада в развитие ГСД.

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. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(Suppl 1): S13-S27. doi: 10.2337/dc18-S002
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th ed.; IDF: Brussels, Belgium, 2021. / www.diabetesatlas.org
3. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, Linder B, Lawrence JM, Leberthal Y, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcome follow-up study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019; 42(3): 381-392. doi: 10.2337/dc18-2021
4. Durnwald C. Gestational diabetes: Linking epidemiology, excessive gestational weight gain, adverse pregnancy outcomes, and future metabolic syndrome. *Semin Perinatol*. 2015; 39(4): 254-258. doi: 10.1053/j.semperi.2015.05.002
5. Zhang C, Tobias DK, Chavarro JE, Bao W, Wang D, Ley SH, Hu FB. Adherence to healthy lifestyle and risk of gestational diabetes mellitus: prospective cohort study. *BMJ*. 2014; 349: g5450. doi: 10.1136/bmj.g5450
6. Anghelbem-Oliveira MI, Martins BR, Alberton D, de Ramos EAS, Picheth G, de Rego FGM. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR γ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch Endocrinol*. 2017; 61(3): 238-248. doi: 10.1590/2359-3997000000258
7. Byrn M, Penckofer S. The relationship between gestational diabetes and antenatal depression. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2015; 44(2): 246-55. doi: 10.1111/1552-6909.12554
8. Shostrom DCV, Sun Y, Oleson JJ, Snetselaar LG, Bao W. History of Gestational Diabetes Mellitus in Relation to Cardiovascular Disease and Cardiovascular Risk Factors in US Women. *Front Endocrinol*. 2017; 8: 144. doi: 10.3389/fendo.2017.00144
9. Gascho CLL, Leandro DMK, Ribeiro E, Silva T, Silva JC. Predictors of cesarean delivery in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017; 39(2): 60-65. doi: 10.1055/s-0037-1598644
10. Scifres CM, Feghali M, Dumont T, Althouse AD, Speer P, Caritis SN, Catov JM. Large-for-Gestational-Age Ultrasound Diagnosis and Risk for Cesarean Delivery in Women With Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol*. 2015; 126(5): 978-986. doi: 10.1097/AOG.0000000000001097
11. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care*. 2017; 40(5): 679-686. doi: 10.2337/dc16-2397
12. Ashcroft FM, Rohm M, Clark A, Brereton MF. Is Type 2 Diabetes a Glycogen Storage Disease of Pancreatic β Cells? *Cell Metab*. 2017; 26(1): 17-23. doi: 10.1016/j.cmet.2017.05.014
13. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014; 31(3): 273-281. doi: 10.1111/dme.12381
14. Cai S, Tan S, Gluckman PD, Godfrey KM, Saw S-M, Teoh OH, et al. Sleep Quality and Nocturnal Sleep Duration in Pregnancy and Risk of Gestational Diabetes Mellitus. *Sleep*. 2017; 40(2). doi: 10.1093/sleep/zsw058
15. Facco FL, Grobman WA, Reid KJ, Parker CB, Hunter SM, Silver RM, et al. Objectively measured short sleep duration and later sleep midpoint in pregnancy are associated with a higher risk of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(4): 447.e1-447.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2017.05.066
16. Farr OM, Gavrieli A, Mantzoros CS. Leptin applications in 2015: What have we learned about leptin and obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015; 22(5): 353-359. doi: 10.1097/MED.0000000000000184
17. Koch CE, Lowe C, Pretz D, Steger J, Williams LM, Tups A. High-fat diet induces leptin resistance in leptin-deficient mice. *J Neuroendocrinol*. 2014; 26(2): 58-67. doi: 10.1111/jne.12131
18. Honnorat D, Disse E, Millot L, Mathiotte E, Claret M, Charrie A, et al. Are third-trimester adipokines associated with higher metabolic risk among women with gestational diabetes? *Diabetes MeTable*. 2015; 41(5): 393-400. doi: 10.1016/j.diabet.2015.03.003
19. Rojas-Rodriguez R, Lifshitz LM, Bellve KD, Min SY, Pires J, Leung K, et al. Human adipose tissue expansion in pregnancy is impaired in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2015; 58(9): 2106-2114. doi: 10.1007/s00125-015-3662-0
20. Lappas M. Effect of pre-existing maternal obesity, gestational diabetes and adipokines on the expression of genes involved in lipid metabolism in adipose tissue. *Metabolism*. 2014; 63(2): 250-62. doi: 10.1016/j.metabol.2013.10.001
21. Li X, Yu D, Wang Y, Yuan H, Ning X, Rui B, et al. The Intestinal Dysbiosis of Mothers with Gestational Diabetes Mellitus (GDM) and Its Impact on the Gut Microbiota of Their Newborns. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2021; 2021: 3044534. doi: 10.1155/2021/3044534

22. Gomez-Arango LF, Barrett HL, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, Nitert MD, SPRING Trial Group. Connections Between the Gut Microbiome and Metabolic Hormones in Early Pregnancy in Overweight and Obese Women. *Diabetes*. 2016; 65(8): 2214-2223. doi: 10.2337/db16-0278
23. Fugmann M, Breier M, Rottenkolber M, Banning F, Ferrari U, Sacco V, et al. The stool microbiota of insulin resistant women with recent gestational diabetes, a high risk group for type 2 diabetes. *Sci. Rep.* 2015; 5: 13212. doi: 10.1038/srep13212
24. Roager HM, Licht TR, Poulsen SK, Larsen TM, Bahl MI. Microbial enterotypes, inferred by the prevotella-to-bacteroides ratio, remained stable during a 6-month randomized controlled diet intervention with the new nordic diet. *Appl Environ Microbiol.* 2014; 80(3): 1142-1149. doi: 10.1128/AEM.03549-13
25. David LA, Maurice CF, Carmody RN, Gootenberg DB, Button JE, Wolfe BE, et al. Diet rapidly and reproducibly alters the human gut microbiome. *Nature.* 2014; 505(7484): 559-563. doi: 10.1038/nature12820
26. Zhu C, Yang H, Geng Q, Ma Q, Long Y, Zhou C, Chen M. Association of oxidative stress biomarkers with gestational diabetes mellitus in pregnant women: A case-control study. *PLoS ONE.* 2015; 10(4): e0126490. doi: 10.1371/journal.pone.0126490
27. Gong T, Wang J, Yang M, Shao Y, Liu J, Wu Q, et al. Serum homocysteine level and gestational diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Diabetes Investig.* 2016; 393(10174): 877-888. doi: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8
28. Debreceni B, Debreceni L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther.* 2014; 32(3): 130-138. doi: 10.1111/1755-5922.12064

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЗАБОЛОТНЕВА Ксения Олеговна

400066, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, д. 1, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Тел: 8 (8442) 38-50-05. E-mail: kselofon@yandex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ**INFORMATION ABOUT AUTHORS**

АНДРЕЕВА Маргарита Викторовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail vaa1947@yandex.ru

ТУГАЙ Екатерина Александровна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail vaa1947@yandex.ru

ЗАБОЛОТНЕВА Ксения Олеговна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail kselofon@yandex.ru

ЗАБОЛОТНЕВА Ксения Олеговна, канд. мед. наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail kselofon@yandex.ru

АНДРЕЕВА Маргарита Викторовна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград, Россия.
E-mail vaa1947@yandex.ru

ANDREEVA Margarita Viktorovna, doctor of medical sciences, professor, professor of the department of obstetrics and gynecology, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia.
E-mail vaa1947@yandex.ru

Статья поступила в редакцию 15.01.2024 г.

Созуракова Е.А., Щигарева С.О., Николаева А.А., Зайка А.М., Симакова И.О., Рудаева Е.В.,
Елгина С.И., Мозес К.Б., Центр Я.

ГАОЗ Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева, Кемеровский государственный
медицинский университет,

Кемеровский государственный университет,
г. Кемерово, Россия,

Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль

СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА У ДЕТЕЙ

Кератоконус – прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы с нарушением структуры и организации роговичного коллагенового матрикса. Кератоконус у детей протекает более агрессивно и имеет более тяжелое течение, чем у взрослых. Частота заболевания кератоконусом варьирует в пределах 1 : 250-1 : 10000 населения. По данным ВОЗ, частота встречаемости кератоконуса составляет от 2 до 17 % от всех дистрофий роговицы. Основная причина роста заболеваемости – появление новых технологий, которые позволяют диагностировать данную патологию глаза на ранних стадиях.

Изучению кератоконуса у взрослых посвящено большое количество работ. Данный диагноз в педиатрической практике стали ставить недавно из-за особенностей диагностики заболеваний глаз и наличия сопутствующих заболеваний у детей. В данной статье представлен обзор основных направлений в лечении кератоконуса у детей: использование контактных линз, кроссликинга, фемтолазерной рефракционной аутокератопластики.

Ключевые слова: кератоконус; кроссликинг роговичного коллагена; роговица; фемтолазерная рефракционная аутокератопластика; контактная линза

**Sozurakova E.A., Shchigareva S.O., Nikolaeva A.A., Zayka A.M., Simakova I.O., Rudaeva E.V., Elgina S.I.,
Moses K.B., Center Ya.**

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

MODERN METHODS OF TREATMENT OF KERATOCONUS IN CHILDREN

Keratoconus is a progressive degenerative disease of the cornea, with disruption of the structure and organization of the corneal collagen matrix. Keratoconus in children is more aggressive and has a more severe course than in adults. The incidence of keratoconus varies between 1 : 250-1 : 10000 of the population. According to WHO, the incidence of keratoconus ranges from 2 to 17 % of all corneal dystrophies. The main reason for the increase in incidence is the emergence of new technologies that make it possible to diagnose this eye pathology in the early stages.

A large number of works have been devoted to the study of keratoconus in adults. This diagnosis in pediatric practice began to be made recently due to the peculiarities of diagnosing eye diseases and the presence of concomitant diseases in children. This article provides an overview of the main directions in the treatment of keratoconus in children: the use of contact lenses, cross-linking, femtolasers refractive autokeratoplasty.

Key words: keratoconus; corneal collagen cross-linking; cornea; femtolasers refractive autokeratoplasty; contact lens

Кератоконус – прогрессирующее дегенеративное заболевание роговицы, вызывающее нарушение структуры и организации роговичного коллагенового матрикса и приводящее к истончению и протрузии, что связано с комбинированным воздействием генетических, гормональных факторов и факторов внешней среды [1].

Его патогенез обусловлен развитием дистрофии роговицы, в основе которой, как правило, лежат дегенеративные изменения в эпителии, увеличение уровня лизосомальных ферментов, активация апоп-

тоза кератоцитов и разрушение коллагена роговицы. По сравнению с нормальной роговицей, биомеханическая резистентность роговицы у пациентов с кератоконусом снижена вдвое. В 85-96 % случаев кератоконус является двусторонним. Средний возраст появления признаков заболевания – 21-37 лет. Чем раньше дебют, тем тяжелее его течение [2].

По данным ряда исследователей, кератоконус чаще всего диагностируется в юношеском возрасте, хотя процесс эктазии роговицы начинается и в детском возрасте [3]. Кератоконус, возникающий в

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-87-91



JCTOYC

Созуракова Е.А., Щигарева С.О., Николаева А.А., Зайка А.М., Симакова И.О., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б.,
Центр Я. СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА У ДЕТЕЙ //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96).
С. 87-91.



детском или подростковом возрасте, имеет более агрессивное течение, что связано с гистологическими, анатомическими особенностями и особенностями иммунного статуса [1, 3].

У более молодых пациентов наблюдается быстрое прогрессирование заболевания, сопровождающееся такими осложнениями, как помутнение роговицы и появление стрий, что в последующем может потребовать проведения более радикального хирургического вмешательства — пересадки роговицы [3-5].

Диагностика кератоконуса у детей затруднена в связи с особенностями COMPLAINTS и наличия сопутствующих заболеваний [4, 5].

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Алгоритм лечения кератоконуса у взрослых и детей долгое время был одинаковым и включал в себя зрительную реабилитацию на ранней стадии, включающую использование очков, контактных линз (корнеальных газопроницаемых, склеральных, комбинированных *riggy-back* дизайнов, мягких) и хирургическое лечение на развитой стадии заболевания (послойная или сквозная кератопластика) [6-8].

Основным малоинвазивным методом лечения кератоконуса является контактная коррекция. Для зрительной реабилитации используются мягкие контактные линзы. Но важно помнить, что их использование не замедляет и не останавливает прогрессирование эктазий роговицы.

Жесткая контактная линза формирует правильную оптическую поверхность, устраняя нерегулярность поверхности роговицы, что приводит к значительному повышению остроты зрения, в неосложненных случаях до 1,0. Они изготавливаются из современных газопроницаемых материалов, обеспечивают достаточное снабжение роговицы кислородом, что значительно улучшает переносимость контактных линз. Альтернативными вариантами контактных линз являются гибридные (жесткий центр, мягкая юбка), торические, биторические и кератоконусные мягкие линзы; роговичная жесткая газопроницаемая линза с кератоконусной конструкцией; контрейлерные перевозки; корнеосклеральные, минисклеральные и толусклеральные линзы; склеральная линза [9, 10].

Склеральные линзы могут быть использованы при непереносимости обычных контактных линз. Они надёжно фиксируются к верхним и нижним векам, реже смещаются, безопасны, как так имеют более выпуклую форму, не касаются роговицы, что оптимально подходит для детского возраста [11-13].

С появлением роговичного кросслинкинга ситуация изменилась. Появился инструмент воздействия непосредственно на нити роговичного коллагена с восстановлением молекулярных связей между ними, число которых при кератоконусе значительно снижено. В результате кросслинкинга происходит укрепление стромы и оптимизация биомеханических свойств роговицы [14].

Внедрение кросслинкинга роговичного коллагена (UV Corneal Crosslinking, CXL) в клиническую практику существенно повлияло на профилактику прогрессирования кератоконуса у взрослого населения. После получения обнадеживающих результатов у взрослых пациентов, данный метод стал использоваться в детской офтальмологии [15, 16].

Существуют различные схемы или протоколы применения кросслинкинга: со снятием или без снятия эпителия (эпион и эпиофф методики), в зависимости от длительности и мощности воздействия ультрафиолета А (стандартный дрезденский и ускоренный (акселерированный) протокол), в зависимости от концентрации препарата и способа его доставки к роговице (ионофорез, инстилляцией рибофлавина в концентрациях 0,1 % и 0,25 %, рибофлавин в форме 5-фосфата) [17].

Метод кросслинкинга появился в нашей стране относительно недавно, однако во всем мире он применяется с 2004 года. Первые публикации о применении кросслинкинга в лечении кератоконуса у детей были опубликованы в 2006 году. Но до сих пор эти работы касаются небольшого по количеству и времени числа наблюдений, не более 12 месяцев [17-19].

Прежде всего, лечению подлежат пациенты с прогрессированием заболевания. Хотя критерии прогрессирования эктазий роговицы не определены, следует учитывать изменения рефракции, остроты зрения без коррекции и с коррекцией, а также топографические параметры. Во многих работах критерием прогрессирования считается увеличение преломляющей силы роговицы на одну диоптрию в год и более или рост миопической рефракции и/или астигматизма на три и более диоптрии в течение 6 месяцев. Учитывается увеличение средней преломляющей силы роговицы на полторы диоптрии и более за последние 6 месяцев при трех последовательных исследованиях топографии роговицы. А также уменьшение средней толщины роговицы в центральном отделе на 5 % и более за последние 6 месяцев по данным трех последовательных исследований при оптической когерентной томографии [18, 19].

Противопоказаниями к проведению кросслинкинга являются уменьшение толщины роговицы менее чем 400 мкм, эпизод герпетической инфекции в анамнезе, выраженное рубцевание или помутнение, низкая скорость эпителизации, патология иммунной системы, аллергический конъюнктивит, возраст пациента менее 15 лет. Именно с 15 лет пациенты могут спокойно перенести процедуру, фиксировать взгляд, адекватно вести себя на операционном столе [19].

Рассматривая малоинвазивные методы хирургического лечения кератоконуса, необходимо особое внимание уделить технологии фемтолазерной рефракционной аутокератопластики (ФРАК), разработанной в 2015 г. Ситник В. с соавт. [20-22]. Лечебный рефракционный эффект операции достигается за счет уплощения собственной роговицы,

придания ей более физиологической формы и кривизны. Объективные преимущества данной процедуры следующие: отсутствие необходимости в донорских роговицах, отсутствие риска развития иммунного конфликта, непроникающий характер операции, сохранение собственного эндотелия [23-27]. Анализ клинико-функциональных результатов показал, что модифицированная методика ФРАК обеспечивает повышение остроты зрения уже в раннем послеоперационном периоде, а также стабильный рефракционный эффект в течение 18 месяцев. Методика используется у пациентов с толщиной роговицы 330 микрон, без выраженных помутнений роговицы (условие для резов фемтосекундного лазера), с нормальным уровнем внутриглазного давления. В настоящее время исследования эффективности ФРАК в лечении и профилактике прогрессирования ранних стадий кератоконуса продолжаются [26, 28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая более агрессивное течение кератоконуса в детском возрасте, его лечение является акту-

альной задачей в детской офтальмологии. Своевременное выявление кератоконуса позволяет начать наиболее оптимальное комбинированное лечение в кратчайшие сроки, что позволяет добиться улучшения остроты зрения и стабилизации процесса. Существует несколько методов лечения кератоконуса, применяемых в зависимости от стадии и прогрессирования заболевания, начиная от малоинвазивных методов, таких как контактная коррекция, и заканчивая применением аутокератопластики. В настоящее время более эффективным и малоинвазивным методом лечения прогрессирующего кератоконуса у детей является кросслинкинг роговичного коллагена, поэтому разработка оптимального протокола для безопасного применения кросслинкинга у детей остается важной задачей.

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. Markova EY, Kostenev SV, Grigor'eva AG, Perfilova EA. Modern Trends in the Treatment of Keratokonus in Children. *Ophthalmology in Russia*. 2017; 14(3): 188-194. Russian (Маркова Е.Ю., Костенев С.В., Григорьева А.Г., Перфильева Е.А. Современные тенденции в лечении кератоконуса у детей. Обзор литературы //Офтальмология. 2017. Т. 14, № 3. С. 188-194.) DOI: 10.18008/1816-5095-2017-3-188-194
2. Balashevich LI, Kachanov AV. Clinical corneotopography and aberrometry. М., 2008. 167 p. Russian (Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Клиническая корнеотопография и aberrometry. М., 2008. 167 с.)
3. Caputo R, Versaci F, Pucci N, de Libero C, Danti G, De Masi S, et al. Very low prevalence of keratoconus in a large series of vernal keratoconjunctivitis patients. *Am J Ophthalmol*. 2016; 172: 64-71. DOI: 10.1016/j.ajo.2016.09.009
4. Kankariya VP, Kymionis GD, Diaknois VF, Yoo SH. Management of pediatric keratoconus-evolving role of corneal collagen crosslinking: an update. *Indian J Ophthalmol*. 2013; 61(8): 435-440. DOI: 10.4103/0301-4738.116070
5. Lema I, Duran JA, Ruiz C, Diez-Feijoo E, Acera A, Merayo J. Inflammatory response to contact lenses in patients iwth keratoconus compared with myopic subjects. *Cornea*. 2008; 27(7): 758-763. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31816a3591
6. Izmajlova SB, Malyugin BE, Pronkina SA, Merzlov DE, Poruchikova EP. Treatment tactics and outcomes of complications in implantation of corneal segments for keratectasia of various genesis. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014; 2: 16-23. Russian (Измайлова С.Б., Малюгин Б.Э., Пронкина С.А., Мерзлов Д.Е., Поручикова Е.П. Тактика лечения и исходы осложнений имплантации роговичных сегментов при кератэктазиях различного генеза //Офтальмохирургия. 2014. № 2. С. 16-23.)
7. Bromley JG, Randleman JB. Treatment strategies for corneal ectasia. *Curr Opin Ophthalmol*. 2010; 21(4): 255-258. DOI: 10.1097/ICU.0b013e32833a8bfe
8. Bikbov MM, Bikbov GM. Corneal ectasia. М.: 2011. 162 p. Russian (Бикбов М.М., Бикбов Г.М. Эктазии роговицы. М.: 2011. 162 с.)
9. Perez-Straziota C, Gaster RN, Rabinowitz YS. Corneal cross-linking for pediatric keratoconus review. *Cornea*. 2018; 37(6): 802-809. DOI: 10.1097/ICO.0000000000001579
10. Ambrósio R, Belin MW, Perez VL, Abad JC, Gomes JAP. Definitions and concepts on keratoconus and ectatic corneal diseases: Panamerican Delphi Consensus – A Pilot for the Global Consensus on Ectasias. *Int J Kerat Ect Cor Dis*. 2014; 3(3): 99-106. DOI: 10.5005/jp-journals-10025-1087
11. McAnena L, Doyle F, O'Keefe M. Cross-linking in children with keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95(3): 229-239. DOI: 10.1111/aos.13224
12. Buzzonetti L, Bohringer D, Liskova P, Lang S, Valente P. Keratoconus in Children: A Literature Review. *Cornea*. 2020; 39(12): 1592-1598. DOI: 10.1097/ICO.0000000000002420
13. Meyer JJ, Gokul A, Vellara HR, McGhee CNJ. Progression of keratoconus in children and adolescents. *Br J Ophthalmol*. 2023; 107(2): 176-180. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316481
14. Müller PL, Löffler KU, Kohlhaas M, Holz FG, Herwig-Carl MC. Morphologic Corneal Changes after Crosslinking for Keratoconus. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2018; 235(7): 809-819. DOI: 10.1055/s-0043-102577
15. Bakshi E, Barkana Y, Goldich Y, Avni I, Zadok D. Corneal Cross-Linking for Progressive Keratoconus in Children: Our Experience. *Int J Kerat Ect Cor Dis*. 2012; 1(1): 53-56. DOI: 10.5005/jp-journals-10025-1009

16. Magli A, Forte R, Tortori A, Capasso L, Marsico G, Piozzi E. Epithelium-off corneal collagen cross-linking versus transepithelial cross-linking for pediatric keratoconus. *Cornea*. 2013; 32(5): 597-601. DOI: 10.1097/ICO.0b013e31826cf32d
17. Malyugin BE, Izmaylova SB, Merzlov DE, Pronkina SA, Porotikova EP, Semykin AYU. Long-term results of the use of different techniques of UV crosslinking in patients with progressive keratoconus. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2014; (4): 42-49. Russian (Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Мерзлов, Д.Е. Пронкина С.А., Поручикова Е.П., Семькин А.Ю. Отдаленные результаты использования различных технологий УФ-кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом //Офтальмохирургия. 2014. № 4. С. 42-49.)
18. Alhayek A, Lu PR. Corneal collagen crosslinking in keratoconus and other eye disease. *Int J Ophthalmol*. 2015; 8(2): 407-418. DOI: 10.3980/j.issn.2222-3959.2015.02.35
19. Raiskup F, Spoerl E. Corneal crosslinking with riboflavin and ultraviolet A. Part II. Clinical indications and results. *Ocul Surf*. 2013; 11(2): 93-108. DOI: 10.1016/j.jtos.2013.01.003
20. Sitnik GV, Slonimsky AYU, Slonimsky YuB, Imshenetskaya TA. Femtolaser refractive autokeratoplasty: new method of treatment of keratokonus. *Medical Journal*. 2015; (4): 113-117. Russian (Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Имшенецкая Т.А. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика: новый способ лечения кератоконуса // Медицинский журнал. 2015. № 4. С. 113-117.)
21. Sitnik GV, Slonimskiy AYU, Slonimskiy YuB, Imshenetskaya TA. The effectiveness of femtolaser refractive autokeratoplasty with keratoconus. *Modern technologies in ophthalmology*. 2017; (3): 250-252. Russian (Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Имшенецкая Т.А. Эффективность фемтолазерной рефракционной аутокератопластики при кератоконусе //Современные технологии в офтальмологии 2017. № 3. С. 250-252.)
22. Sitnik GV, Slonimskiy AYU, Slonimskiy YuB, Imshenetskaya TA. Femtolaser-assisted refractive autokeratoplasty in the management of advanced keratoconus (three-years outcomes). *Vestnik Oftalmologii*. 2019; 135(1): 28-35. Russian (Ситник Г.В., Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Имшенецкая Т.А. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика в лечении далеко зашедших стадий кератоконуса (трехлетние результаты) //Вестник офтальмологии. 2019. 135 (1). С. 28-35.) DOI: 10.17116/oftalma201913501128
23. Tereshchenko AV, Dem'yanchenko SK, Timofeev MA. Clinical and functional results of femtosecond laser refractive autokeratometry using personalized mathematical models in the surgical treatment of keratoconus. *Point of view. East-West*. 2019; (1): 20-22. Russian (Терещенко А.В., Демьянченко С.К., Тимофеев М.А. Клинико-функциональные результаты фемтолазерной рефракционной аутокератопластики с использованием персонализированной математической модели в хирургическом лечении кератоконуса //Точка зрения: Восток-Запад. 2019. № 1. С. 20-22.) DOI: 10.25276/2410-1257-2019-1-20-22
24. Timofeev MA, Tereshchenko AV, Dem'yanchenko SK. Femtolaser refractive autokeratoplasty – analysis of medium-term results. *Modern technologies in ophthalmology*. 2019; (5): 241-244. Russian (Тимофеев М.А., Терещенко А.В., Демьянченко С.К. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика: анализ среднесрочных результатов // Современные технологии в офтальмологии. 2019. № 5. С. 241-244.) DOI: 10.25276/2312-4911-2019-5-241-244
25. Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Demyanchenko SK, Golovach NA, Vishnyakova EN, Erokhina EV, Timofeev MA. Femtolaser refractive autokeratoplasty «FRAK» – clinical experience. *Practical medicine*. 2018; (3): 182-186. Russian (Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Демьянченко С.К., Головач Н.А., Вишнякова Е.Н., Ерохина Е.В., Тимофеев М.А. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика «ФРАК» – опыт клинического применения //Практическая медицина. 2018. № 3. С. 182-186.)
26. Timofeev MA, Tereshchenko AV, Demyanchenko SK. Mathematical modeling in the surgical treatment of keratoconus by femtolaser refractive autokeratoplasty. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018; 4(24): 239-241. Russian (Тимофеев М.А., Терещенко А.В., Демьянченко С.К. Математическое моделирование в хирургическом лечении кератоконуса методом фемтолазерной рефракционной аутокератопластики //Современные технологии в офтальмологии. 2018. Т. 24, № 4. С. 239-241.)
27. Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Demyanchenko SK, Erokhina EV, Timofeev MA, Golovach NA, Vishnyakova EN. Femtosecond laser refractive autokeratoplasty – a personalized approach. *Russian Military Medical Academy Reports*. 2018; 37(2): 77-80. Russian (Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Демьянченко С.К., Ерохина Е.В., Тимофеев М.А., Головач Н.А., Вишнякова Е.Н. Фемтолазерная рефракционная аутокератопластика – персонализированный подход //Известия Российской Военно-медицинской академии. 2018. Т. 37, № 2. С. 77-80.) DOI: 10.17816/rmmar14196
28. Payne AO, Abdala-Figuerola A, Hernandez-Bogantes E, Pedro-Aguilar L, Chan E, Godefrooij D. Optimal management of pediatric keratoconus: challenges and solutions. *Clin Ophthalmol*. 2019; 13: 1183-1191. DOI: 10.2147/OPTH.S183347

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

СОЗУРАКОВА Евгения Алексеевна, кандидат медицинских наук, преподаватель кафедры внутренних болезней Медицинского института, ФГБОУ ВО КеМГУ; врач-офтальмолог хирургического отделения № 4, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.
E-mail: edel_86@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

SOZURAKOVA Evgenia Alekseevna, candidate of medical sciences, teacher of the department of internal medicine of the Medical Institute, Kemerovo State University; ophthalmologist of the surgical department N 4, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: edel_86@mail.ru

ЩИГАРЕВА Светлана Олеговна, врач-офтальмолог лазерного хирургического отделения, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: svetlana.kudimov@mail.ru	SHIGAREVA Svetlana Olegovna, ophthalmologist of the laser surgical department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: svetlana.kudimov@mail.ru
НИКОЛАЕВА Аlesia Анатольевна, врач-офтальмолог хирургического отделения № 4, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: alesya.nikolaeva@mail.ru	NIKOLAEVA Alesya Anatolyevna, ophthalmologist, surgical department N 4, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: alesya.nikolaeva@mail.ru
ЗАЙКА Алина Максимовна, клинический ординатор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: deadsea304@gmail.com	ZAIKA Alina Maksimovna, clinical resident of the Medical Institute, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: deadsea304@gmail.com
СИМАКОВА Инна Олеговна, клинический ординатор Медицинского института, ФГБОУ ВО КемГУ, г. Кемерово, Россия. E-mail: innasimakova7@mail.ru	SIMAKOVA Inna Olegovna, clinical resident of the Medical Institute, Kemerovo State University, Kemerovo, Russia. E-mail: innasimakova7@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
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 Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru	MOZES Kira Borisovna, assistant, 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: tsenter1998@mail.ru	CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.12.2023 г.

Робул А.В., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Центрер Я.
Кузбасская областная клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия,
Медицинский центр Сорока, г. Беэр Шева, Израиль

БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ МИОМЫ МАТКИ ГИГАНТСКИХ РАЗМЕРОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

За последнее время наметилась тенденция существенного роста опухолей матки, в частности миомы, у женщин репродуктивного возраста. Проявления миомы матки во время беременности зависят от локализации и размеров миоматозных узлов. Профилактика до беременности заключается в своевременном лечении миомы матки с использованием органосохраняющих медицинских технологий на этапе прегравидарной подготовки. С началом беременности у таких пациенток меняется содержание половых стероидных гормонов в локальном кровотоке матки, увеличивается объем узлов в связи с клеточной гиперплазией и гипертрофией, блокируется клеточная гиперплазия в миоматозных узлах, ускоряется гибель миоцитов в центральной зоне узлов. До 75 % беременных с миомой матки подвергаются хирургическому лечению, в том числе консервативной миомэктомии. В этой категории беременных выше частота самопроизвольных аборт и преждевременных родов. Отмечают случаи спонтанного разрыва матки во время беременности после эмболизации маточных артерий.

Ключевые слова: миома матки; миомэктомия; видеоэндоскопические технологии; беременность

Robul A.V., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Center Yael

Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia
Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel

PREGNANCY AFTER CONSERVATIVE MYOMECTOMY OF UTERINE FIBROIDS OF GIANT SIZE (CLINICAL CASE)

Recently, there has been a trend towards a significant increase in uterine tumors, in particular fibroids, in women of reproductive age. Manifestations of uterine fibroids during pregnancy depend on the location and size of the fibroids. Prevention before pregnancy consists of timely treatment of uterine fibroids using organ-preserving medical technologies at the stage of preconception preparation. With the onset of pregnancy, in such patients, the content of sex steroid hormones in the local bloodstream of the uterus changes, the volume of nodes increases due to cellular hyperplasia and hypertrophy, cellular hyperplasia in myomatous nodes is blocked, and the death of myocytes in the central zone of the nodes is accelerated. Up to 75 % of pregnant women with uterine fibroids undergo surgical treatment, including conservative myomectomy. In this category of pregnant women, the frequency of spontaneous abortions and premature births is higher. There have been cases of spontaneous uterine rupture during pregnancy after embolization of the uterine arteries.

Key words: uterine fibroids; myomectomy; video endoscopic technologies; pregnancy

Миома матки – наиболее распространенная доброкачественная опухоль женской репродуктивной системы. Частота заболевания среди женщин репродуктивного возраста достигает 70 %, средний возраст выявления миомы матки составляет 32-34 года, а пик заболеваемости приходится к началу менопаузы. В настоящее время отмечается рост частоты встречаемости миомы матки у молодых женщин до 30 лет, не реализовавших свою репродуктивную функцию [1-4].

В большинстве случаев заболевание протекает бессимптомно, что затрудняет оценку истинной распространенности. У 25 % женщин репродуктивного

возраста имеются клинические проявления, которые требуют лечения. При первичном и вторичном бесплодии миому матки обнаруживают в 23,5 % случаев. В ряде случаев миома матки не препятствует наступлению беременности и развитию плода, однако повышает частоту акушерских осложнений [1, 5, 6].

Эстрогены и прогестерон традиционно рассматривают как стимуляторы роста лейомиомы, что подтверждает значительно большая экспрессия в них рецепторов эстрогенов, эстрогенрегулируемых генов и рецепторов прогестерона (изоформ А и В), по сравнению с миометрием и эндометрием. Генетическая природа данного заболевания под-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-92-96



OYYOLS

Робул А.В., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Центрер Я. БЕРЕМЕННОСТЬ ПОСЛЕ МИОМЭКТОМИИ МИОМЫ МАТКИ ГИГАНТСКИХ РАЗМЕРОВ (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 92-96.



МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

тверждается наличием «семейных форм» миомы матки у 5-10 % женщин, при этом доказано, что миома матки является моноклональной опухолью, её рост происходит из одной первичной мутантной клетки, которая приобретает способность к нерегулируемому росту. Наиболее существенный вклад в патогенез миомы матки вносят хромосомные перестройки, ассоциированные с увеличением экспрессии гена HMGA2, а также соматические мутации гена в экзоне 2 гена MED 12, кодирующего РНК полимеразу 2 и неоангиогенез [1, 2, 7-9].

В процессе развития миомы матки ключевую роль также играют ростовые факторы. Основными факторами роста, участвующими в патогенезе миомы матки, являются инсулиноподобные факторы роста (IGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор, индуцируемый при гипоксии (HIF), фактор роста фибробластов, тромбоцитарный фактор роста, ангиогенин, эпидермальный фактор роста, оксид азота, интерлейкин-8, матриксные металлопротеиназы (MMPs). Все эти факторы образуют сложную систему взаимодействия и каскады активации, которые имеют ключевую роль в молекулярном патогенезе лейомиомы [9-13].

К факторам риска, связанным с развитием миомы матки, относят раннее менархе, отсутствие родов в анамнезе, поздний репродуктивный возраст, ожирение, прием тамоксифена, высокий паритет, менопауза, курение, прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК), воспалительные процессы [1, 5, 6, 9].

Проявления миомы матки во время беременности зависят от локализации и размеров миоматозных узлов. В связи с широким использованием в последнее время ангиохирургических подходов к лечению миомы матки, увеличилось число беременных после селективной эмболизации маточных артерий. В этой категории беременных выше частота самопроизвольных абортов и преждевременных родов. Отмечают случаи спонтанного разрыва матки во время беременности после эмболизации маточных артерий [1, 3, 14, 15].

Прогноз для вынашивания беременности может быть неблагоприятным при быстром росте миоматозных узлов, шеечно-перешеечной локализации миоматозного узла, субмукозной локализации миомы матки, гигантской миоме матке, нарушении питания в узле, расположении плаценты в области полюса миоматозного узла [3, 14, 15].

Беременные с миомой матки после перенесенной ранее миомэктомии, независимо от использованного хирургического доступа, должны находиться под пристальным наблюдением акушеров-гинекологов. Следует контролировать состоятельность стенки матки во избежание ее разрыва. Достаточно редким осложнением миомы матки при беременности считают внутриутробное развитие у плода множественных контрактур суставов, которые проявляются снижением его двигательной активности, оцениваемой с помощью ультразвуковой диагностики [14, 15].

В апреле 2022 года **пациентка Д.**, 36 лет, обратилась в гинекологическое отделение «Кузбасской областной клинической больницы им. С.В. Беляева» с жалобами на постоянные боли в нижних отделах живота ноющего и схваткообразного характера, чувство тяжести в животе, увеличение размеров живота, длительные обильные менструации, учащенное мочеиспускание.

Из анамнеза: В сентябре 2021 года впервые была выявлена многоузловая миома тела матки больших размеров с субсерозным и интрамуральным расположением узлов. В динамике, по данным ультразвукового исследования, рост опухоли.

Акушерско-гинекологический анамнез не отягощен, менструальная функция не нарушена. В анамнезе одни срочные оперативные роды.

Проведена **гистероскопия**, МВА полости матки: полость матки треугольной формы, не деформирована, выбухание передней стенки матки. Эндометрий бледно-розового цвета, выражен неравномерно. Устья маточных труб не визуализируются. Эндцервикс: цервикальный канал имеет веретенообразную форму, внутренний зев имеет выраженное внутреннее кольцо. Поверхность слизистой цервикального канала гладкая. По данным внутриматочной биопсии: эндометрий фазы секреции. Железисто-фиброзный полип эндометрия.

Проведено **ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза:** матка 143 × 128 × 133 мм. Миометрий диффузно-неоднородной структуры, интрамуральные и субсерозные миоматозные узла диаметром 12 см, 6 см, 2,5 см, множественные мелкие узлы. Полость матки не расширена, деформирована. Эндометрий не визуализируется. Шейка матки 31 × 26 × 25 мм, эндцервикс не утолщен, цервикальный канал не расширен. Яичники: правый 22 × 28 × 30 мм, киста 22 мм в диаметре; левый 23 × 10 × 10 мм.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов малого таза: в наружном миометрии до 17 лейомиом: диаметром до 116 мм в передней стенке матки тип 6; диаметром до 76 мм, в левой боковой стенке тела матки, тип 6; диаметром до 76 мм в правой стенке тела матки, тип 7; диаметром 7 мм в передней стенке тела матки тип 2. В структуре левого яичника — новообразование до 25 мм.

Маммография: BI-RADS III.

Выставлен диагноз:

Основной: Интрамуральная лейомиома матки. Классификационная система FIGO: P1A0 L1 (4-6) M0 - C0 O0 E0 I0 N0.

Сопутствующий: Доброкачественное новообразование правого яичника. Диффузная ФК мастопатия, узловатая форма. Ожирение IIA (ИМТ 30 кг/м²).

Учитывая детородный возраст, невыполненные репродуктивные планы, желание пациентки, после полного клинико-инструментального обследования, пациентке было проведено оперативное лечение в

объеме: миомэктомия (энуклеация миоматозных узлов) с использованием видеоэндоскопических технологий, контрольная гистероскопия.

Интраоперационно: матка неправильной формы, размер 140 × 110 × 100 мм. Миома – миоматозные узлы; наибольший миоматозный узел располагается интрамурально-субсерозно в области передней стенки тела матки, диаметром 120 мм; в области перешейка слева, субсерозный узел диаметром 70 мм; в области правого ребра тела матки – субсерозный узел на ножке диаметром 65 мм; интрамурально-субсерозные и субсерозные узлы диаметром от 7 мм до 30 мм. С целью соблюдения абластичности, ввиду гигантских размеров и плотности доминантного узла, для извлечения макропрепаратов произведена минилапаротомия, узлы извлечены. Проведена контрольная гистероскопия.

Описание макропрепаратов: миоматозные узлы общей массой 980 г (рис.).

Послеоперационный диагноз:

Основной: Интрамуральная лейомиома матки. Классификационная система FIGO: P1 A0 L1 (4-6) M0-C0 O0 E0 I0 N0.

Сопутствующий: Доброкачественное новообразование правого яичника. Диффузная ФК мастопатия, узловая форма. Ожирение IIА (ИМТ 30 кг/м²).

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка была выписана на 7-е сутки в удовлетворительном состоянии.

После проведенного оперативного вмешательства пациентка ожидала очередную менструацию. От введения бусерелина отказалась. В июне была выявлена беременность раннего срока. Течение беременности осложнилось гестационным сахарным диабетом. За время беременности, по данным ультразвукового исследования, диагностированы множественные миоматозные узлы размерами до 35 мм.

В декабре пациентка в плановом порядке была госпитализирована в отделение патологии КОКБ им. С.В. Беляева.

Объективно при поступлении: Общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное.

Кожные покровы бледные, чистые. Видимые слизистые обычного цвета и влажности. Подкожно-жировой слой развит избыточно. ИМТ > 30 кг/м². Периферические лимфоузлы не увеличены, при пальпации безболезненные, подвижные. Молочные железы мягкие, безболезненные, отделяемого нет. Отеков нет. Температура 36,6°С. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 72 уд. в мин. АД D 144/90 мм рт. ст., АД S 144/90 мм рт. ст. Дыхание везикулярное, проводится равномерно по всем полям, хрипов нет. Язык влажный, чистый. Живот мягкий, безболезненный при пальпации. Печень по краю реберной дуги. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено, диурез адекватный. Стул не нарушен.

Наружное акушерское исследование: матка овоидной формы, с четкими ровными контурами, в нормальном тоне, на пальпацию не безболезненная, в нормотонусе. Родовая деятельность отсутствует. Положение плода продольное. Предлежит головка, прижата ко входу в малый таз. Сердцебиение плода ритмичное, приглушенное ЧСС 140 уд. в мин.

Внутреннее акушерское исследование: наружные половые органы сформированы правильно по женскому типу. Оволосение по женскому типу. Признаки инфантилизма отсутствуют. Слизистая вульвы розовая. В асептических условиях после обработки наружных половых органов и влагиалища 0,05 % водным раствором хлоргексидина биглюкона Р.У. Влагиалище умеренной емкости. Слизистая влагиалища нормальной окраски. Шейка матки эксцентрично кзади длиной до 1,5 см. Цервикальный канал проходим для 2,5 см. Плодный пузырь цел. Предлежащая часть – головка. Крестцовая впадина емкая. Мыс не достижим. Выделения из половых путей – бели.

Выставлен **диагноз:**

Основной: Беременность 37 недель. ГСД на диете. Хроническая плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода.

Сопутствующий: Множественные рубцы на матке после консервативной миомэктомии гигантского и больших миоматозных узлов в мае 2022 г. Избыточная масса тела.



Рисунок
Макропрепараты удаленных
миоматозных узлов
Figure
Macropreparations of removed
myomatous nodes

При поступлении проведено **УЗИ плода и плаценты**: размеры плода соответствовали 37 неделям и 3 дням беременности. Эхопризнаки плацентарной недостаточности, изменений плаценты диффузного характера, многоводия, многоузельной миомы тела матки.

После полного клинико-инструментального обследования, в плановом порядке было проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарево сечение. Родился живой, доношенный плод мужского пола, массой 3730 г, длиной 54 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов.

Интраоперационно: матка больших размеров за счет интрамуральных множественных миоматозных узлов. Передняя стенка матки толщиной 6 см. Учитывая гипотонию матки, проведена перевязка ВМА с двух сторон. Ректально введен миролот 600 мг. Матка сократилась. Общая кровопотеря составила 700 мл.

Послеоперационный диагноз:

Основной: Срочные оперативные роды в 38 недель гестации в головном предлежании. ГСД на диете. Хроническая плацентарная недостаточность. Хроническая гипоксия плода. Многоводие. Гестационная анемия лёгкой степени тяжести.

Сопутствующий: Множественные рубцы на матке после консервативной миомэктомии гигантского и больших миоматозных узлов в мае 2022 г.

Многоузельная миома тела матки малых размеров. Ожирение I степени.

Операции: Лапаротомия по Пфанненштилю с иссечением старого кожного рубца. Кесарево сечение в нижнем маточном сегменте. Перевязка ВМА с двух сторон.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описан редкий клинический случай успешного завершения беременности у пациентки с множественными рубцами на матке после консервативной миомэктомии с использованием видеоэндоскопических технологий при миоме матки гигантских размеров. Учитывая оптимально выбранную тактику ведения пациентки на этапе прегравидарной подготовки, был получен благоприятный исход и сохранен репродуктивный потенциал. Профилактика до беременности заключалась в своевременном лечении миомы матки с использованием органосохраняющих медицинских технологий.

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. Stewart EA, Cookson CL, Gandolfo RA, Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. *BJOG*. 2017; 124(10): 1501-1512. DOI: 10.1111/1471-0528.14640
2. Chiaffarino F, Cipriani S, Ricci E, La Vecchia C, Chiantera V, Bulfoni A, Parazzini F. Alcohol consumption and risk of uterine myoma: A systematic review and meta analysis. *PLoS One*. 2017; 12(11): e0188355. DOI: 10.1371/journal.pone.0188355
3. Sandberg EM, Tummers FHMP, Cohen SL, van den Haak L, Dekkers OM, Jansen FW. Reintervention risk and quality of life outcomes after uterine-sparing interventions for fibroids: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2018; 109(4): 698-707. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.11.033
4. Czuczwar P, Stepniak A, Milart P, Paszkowski T, Wozniak S. Comparison of the influence of three fibroid treatment options: Supracervical hysterectomy, ulipristal acetate and uterine artery embolization on ovarian reserve— an observational study. *J Ovarian Res*. 2018; 11(1): 45. DOI: 10.1186/s13048-018-0420-1
5. Wang X, Chen L, Wang H, Li Q, Liu X, Qi H. The impact of noncavity-distorting intramural fibroids on the efficacy of in vitro fertilization-embryo transfer: an updated meta-analysis. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 8924703. DOI: 10.1155/2018/8924703
6. 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
7. El-Balat A, DeWilde RL, Schmeil I, Tahmasbi-Rad M, Bogdanoyova S, Fathi A, Becker S. Modern Myoma Treatment in the Last 20 Years: A Review of the Literature. *Biomed Res Int*. 2018; 2018: 4593875. DOI: 10.1155/2018/4593875
8. Kubik-Huch RA, Weston M, Nougaret S, Leonhardt H, Thomassin-Naggara I, Horta M, et al. European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of leiomyomas. *Eur Radiol*. 2018; 28(8): 3125-3137. DOI: 10.1007/s00330-017-5157-5
9. Roberts ME, Aynardi JT, Chu CS. Uterine leiomyosarcoma: A review of the literature and update on management options. *Gynecol Oncol*. 2018; 151(3): 562-572. DOI: 10.1016/j.ygyno.2018.09.010
10. Rodriguez MB, Lethaby A, Low C, Cameron IT. Cyclical progestogens for heavy menstrual bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019; 8(8): CD001016. DOI: 10.1002/14651858.CD001016.pub3
11. Yin X, Cheng J, Ansari SH, Campo R, Di W, Li W, Bigatti G. Hysteroscopic tissue removal systems for the treatment of intra-uterine pathology: a systematic review and meta-analysis. *Facts Views Vis Obgyn*. 2018; 10(4): 207-213.
12. Ludovisi M, Moro F, Pasciuti T, Di Noi S, Giunchi S, Savelli L, et al. Imaging in gynecological disease (15): clinical and ultrasound characteristics of uterine sarcoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 54(5): 676-687. DOI: 10.1002/uog.20270
13. Yushchenko MA, Ananyeva TV, Nekrasova EV, Moses VG, Rudaeva EV, Elgina SI, et al. A clinical case of conservative myomectomy using laparoscopic technologies for giant cervical uterine fibroids. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2023; 1(92):

- 89-93. Russian (Ющенко М.А., Ананьева Т.В., Некрасова Е.В., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Елгина С.И., и др. Клинический случай консервативной миомэктомии с использованием видеоэндоскопических технологий при шеечной миоме гигантских размеров //Мать и Дитя в Кузбассе. 2023. № 1(92). С. 89-93.) DOI: 10.24412/2686-7338-2023-192-89-93
14. Girault A, Ray CL, Chapron C, Goffinet F, Marcellin L. Leiomyomatous uterus and preterm birth: an exposed/unexposed monocentric cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018; 219(4): 410.e1-410.e7. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.08.033
15. Kozachenko AV, Buyanova SN, Krasnova IA. Pregnancy and uterine fibroid. *Obstetrics and Gynecology: news, opinions, training.* 2015; 2: 61-65. Russian (Козаченко А.В., Буянова С.Н., Краснова И.А. Беременность и миома матки // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2015. № 2. С. 61-65.)

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

РОБУЛ Алена Викторовна, акушер-гинеколог консультативной поликлиники, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: alonarobul85@mail.ru

ROBUL Alena Viktorovna, obstetrician-gynecologist of the consultative polyclinic, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: alonarobul85@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

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

MOZES Kira Borisovna, assistant, 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: tsenter1998@mail.ru

CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru

Статья поступила в редакцию 27.12.2023 г.

Шрамко С.В., Леонова Е.С., Алексеева М.В.

Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России,
Новокузнецкая городская клиническая больница № 1 им. Г.П. Курбатова,
г. Новокузнецк, Россия

НАРУЖНЫЙ АКУШЕРСКИЙ ПОВОРОТ ПЛОДА

Одной из основных проблем современного акушерства является увеличение доли оперативного родоразрешения. За последние 20 лет частота кесаревых сечений увеличилась с 15 % до 20 %. Такой прирост формируется многими причинами, в том числе родоразрешением беременных с тазовым предлежанием, занимающим третье место в структуре показаний к операции кесарева сечения. В этой связи, наружный акушерский поворот представляется ресурсным мероприятием на пути снижения количества оперативных родоразрешений.

Ключевые слова: наружный акушерский поворот плода; тазовое предлежание плода; ведение родов при тазовом предлежании плода; кесарево сечение; консультирование женщин с тазовым предлежанием плода

Shramko S.V., Leonova E.S., Alekseeva M.V.

Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians,
Novokuznetsk City Clinical Hospital N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia

EXTERNAL OBSTETRIC ROTATION OF THE FETUS

One of the main problems of modern obstetrics is the increase in the proportion of surgical delivery. Over the past 20 years, the rate of caesarean sections has increased from 15 % to 20 %. This increase concerns the causes of causes, including the delivery of pregnant women with a pelvic position, which ranks third, which showed a caesarean section. In this regard, external obstetric rotation seems to be a resource measure to reduce the number of surgical deliveries.

Key words: external obstetric rotation of the fetus; breech presentation of the fetus; management of labor during breech presentation of the fetus; C-section; counseling women with breech presentation of the fetus

Частота тазовых предлежаний плода невысока (3-5 %), тем не менее, перинатальная смертность в 4-5 раз превышает таковую при головных предлежаниях, а родовая деятельность может приобрести затяжной характер и сопровождаться рядом осложнений: преждевременным отхождением околоплодных вод, сдавлением пуповины или ее выпадением, запрокидыванием ручек, разгибанием головки, ущемлением туловища или шеи плода [1]. Именно поэтому роды в тазовом предлежании относят к числу патологических.

Классическое акушерство предусматривает комплекс мероприятий по профилактике и исправлению тазового предлежания плода на головное. В конце XIX века русским акушером Архангельским Б.А. был предложен наружный профилактический поворот плода на головку, когда при помощи ручных приемов, через переднюю брюшную стенку, плод переводится из тазового в головное предлежание.

Длительное время метод наружного акушерского поворота не использовался в связи с наличием большого количества осложнений, что было обусловлено отсутствием возможности адекватного ультразвукового сопровождения и мониторинга состояния плода до поворота, в момент операции и сразу после выполнения манипуляции. Кроме того, страдал от-

бор пациенток, подходящих под критерии успешного выполнения поворота. В результате, методика наружного поворота была забыта и не использовалась долгие годы.

В настоящее время показано, что наружный акушерский поворот в доношенном сроке (после 37 недель), при учете всех показаний и противопоказаний, является безопасной альтернативой традиционному ведению родов при тазовом предлежании, будь то через естественные родовые пути, либо путем кесарева сечения [2]. Перед проведением процедуры необходимо убедиться в отсутствии противопоказаний к родоразрешению через естественные родовые пути, наличии нормальных размеров таза, нормального расположении плаценты и адекватного количества околоплодных вод [3]. Манипуляция проводится акушером-гинекологом, владеющим данной техникой, при наличии письменного информированного добровольного согласия и до начала родов. При этом беременность должна быть одноплодной, неосложненной, у первородящих пациенток в сроке от 36 недель и более, у повторнородящих – в сроке от 37 недель и более [4].

Необходимыми условиями выполнения процедуры являются: наличие анестезиологической и неонатальной службы в акушерском стационаре 2-го

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-97-100



VGIZWW

Шрамко С.В., Леонова Е.С., Алексеева М.В. НАРУЖНЫЙ АКУШЕРСКИЙ ПОВОРОТ ПЛОДА //Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 97-100.



или 3-го уровней, экспертного УЗИ сопровождения и возможности выполнения экстренного кесарева сечения [5]. Не рекомендуется проводить наружный поворот плода на головку при разрыве плодных оболочек, наличии нарушений кровотока в системе мать-плацента-плод по данным доплерометрического исследования, нарушений КТГ, задержке развития плода, наличии нарушений кровотока в артерии пуповины, кровотечений во второй половине беременности, аномалий и опухолей матки или ее придатков, многоплодия (кроме поворота второго плода после рождения первого плода), рубца на матке, грубых пороков развития плода, разгибании головки плода, мертвого плода, преэклампсии или артериальной гипертензии у женщины, маловодия, многоводия и неустойчивого положения плода. В свою очередь, к предикторам успешного выполнения манипуляции причисляются: высокий паритет, чисто ягодичное предлежание плода, отсутствие ожирения, абдоминальная пальпация головки плода, прикрепление плаценты на задней или боковых стенках матки, индекс амниотической жидкости более 10 см [1].

Риск осложнений при выполнении манипуляции невысок (0,5-1 %) и к ним относятся: эмболия околоплодными водами, родовое излитие околоплодных вод, разрыв матки, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты и дистресс плода [6]. По разным данным, успешность наружного акушерского поворота на головку, при соблюдении всех условий, показаний и противопоказаний, достигает 78-80 %, в результате метод обретает все больше сторонников в нашей стране и других странах мира [4, 5, 7, 8]. Данная методика обладает доказанной эффективностью, входит в клинические рекомендации и позволяет снизить уровень кесаревых сечений при тазовом предлежании плода. При этом успех манипуляции не может быть гарантирован на 100 %, так как зависит от многих факторов [8].

ОПИСАНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Беременная Е, 45 лет, поступила в родильный дом с доношенной беременностью (39 недель 3 дня) и тазовым предлежанием плода для обследования и определения метода родоразрешения. Беременность вторая.

Из анамнеза: первая беременность закончилась срочными родами в головном предлежании через естественные родовые пути. Масса первого ребенка при рождении 3400 г.

Настоящая беременность протекала без осложнений. Общая прибавка веса составила 5 кг. Телосложение нормостеническое, рост 160 см, масса тела 64,8 кг, ИМТ = 25,5 (на момент обследования). Размеры таза 24-26-32-20 см. Высота стояния дна матки 38 см, окружность живота 94 см. При ультразвуковом исследовании диагностировано чисто ягодичное предлежание плода, вторая позиция переднего вида. Предполагаемая масса плода

3000-3100 г. Головка плода в состоянии сгибания. Плацента располагалась по задней стенке на достаточном расстоянии от внутреннего зева шейки матки. Количество вод – нормальное. В водах определялись свободные петли пуповины. Прямые признаки однократного обвития пуповиной вокруг шеи плода. По данным КТГ и доплерометрии состояние плода было удовлетворительным. При наружном акушерском исследовании предлежащие ягодицы плода над входом в малый таз. При внутреннем исследовании определялась зрелая шейка матки. По клиничко-лабораторным данным в общем анализе мочи определялась протеинурия 0,68-0,63 г/л, артериальное давление в пределах 120/70 мм рт. ст., данных за преэклампсию нет.

С целью снижения плодового травматизма в родах решено выполнить наружный акушерский поворот плода, учитывая отсутствие противопоказаний и наличие предикторов для успешного выполнения: повторнородящая, хорошее качество абдоминальной пальпации головки, отсутствие ожирения, прикрепление плаценты по задней стенке матки, чисто ягодичное предлежание плода, амниотический индекс более 10 см.

Перед проведением операции были выполнены необходимые условия: с беременной проведена беседа о возможной коррекции предлежания плода, обсуждены риски и осложнения процедуры. Беременная на попытку акушерского наружного поворота согласна, о чем получено информированное добровольное согласие.

Операция выполнялась при развернутой операционной в присутствии анестезиолога и специалиста УЗИ-диагностики, после опорожнения мочевого пузыря и не на голодный желудок. В течение всей манипуляции проводился контроль состояния плода с помощью ультразвукового исследования и женщины (артериальное давление, пульс).

Описание хода операции: В положении пациентки на спине, при отсутствии синдрома нижней полой вены, ручными приемами тазовый конец плода приподнят из малого таза женщины. Одной рукой ягодицы плода смещены в сторону спинки плода, согнутая головка плода смещена в противоположную сторону. Плод переведен сначала в первое косое, в поперечное, затем во второе косое положение. Ладонью левой руки охвачена головка плода, продвинута к плоскости входа в малый таз, второй рукой ягодицы переведены на дно матки. Плод занял продольное положение, головное предлежание. Головка над входом в малый таз. Манипуляция заняла 4 минуты. Сердцебиение плода оставалось в нормальных пределах (130-145 в 1 минуту). По данным КТГ, после поворота состояние плода оставалось удовлетворительным.

Учитывая высокий риск возвращения плода в тазовое предлежание, гестационную протеинурию, доношенный срок гестации, «зрелую» шейку матки (по Bishop 10 баллов), была проведена индукция родов путем амниотомии. Получены светлые околоплодные воды в объеме 300 мл.

Головка плода прижалась к плоскости входа в малый таз. Роды завершились самопроизвольно. Родился живой доношенный плод мужского пола, масса плода 3180 г, с оценкой по Апгар 9/9 баллов. Общая продолжительность родов составила 4 часа 35 минут. Родильница выписана домой с ребенком на 4-е сутки.

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, наружный акушерский поворот рационально предлагать всем беременным после 36 недель первородящим и после 37 недель повторородящим низкого риска с тазовым предлежанием и поперечным положением плода с учетом противопоказаний к процедуре.

Безусловно, успешности манипуляции будет способствовать создание правильной мотивации у беременной врачом акушером-гинекологом, курирующим беременную с самого начала, еще на уровне женской консультации. В связи с этим, необходимо образовывать и повышать квалификацию врачей в плане понимания эффективности наружного акушерского поворота и его широкого применения в акушерской практике.

Внедрение манипуляции оправдано с точки зрения экономических затрат, а также снижения количества кесаревых сечений и заболеваемости родильниц.

Согласно данным литературы, на данном этапе накоплен положительный опыт, позволяющий вновь внедрить наружный акушерский поворот в практическую деятельность акушеров.

ВЫВОДЫ

1. Собственный положительный опыт и данные проанализированной литературы свидетельствует о необходимости более широкого внедрения наружного акушерского поворота в акушерскую практику, что позволит снизить общую частоту кесарева сечения.

2. В успешном выполнении данной манипуляции огромную роль играет рациональная, научно обоснованная позиция врача и его умение сформировать доверие и полное понимание происходящего у беременной.

3. Успех проведения наружного акушерского поворота возможен только при выполнении его подготовленным персоналом со строгим соблюдением противопоказаний и условий проведения.

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. Klinicheskie rekomendacii. Tazovoe predlezhanie ploda 2020 (26.02.2021). Utverzhdeny` Minzdravom RF. Russian (Клинические рекомендации. Тазовое предлежание плода 2020 (26.02.2021). Утверждены Минздравом РФ.) http://disuria.ru/_id/9/991_kr20TazPredPlod.pdf
2. Makogon AV, Andriushina IV. Immune and energy factors in the formation of primary powerless labor (review). *Ural Medical Journal*. 2013; 8(113): 13-18. Russian (Макогон А.В., Андришина И.В. Наружный акушерский поворот. Демонстрация клинического случая и обзор литературы //Уральский медицинский журнал. 2013. № 8(113). С. 13-18.)
3. Akusherstvo: uchebnik /G.M. Savel'eva, R.I. Shalina, L.G. Sichinava, O.B. Panina, M.A. Kurcer. 2-e izd., pererab. i dop. M.: GE'OTAR-Media, 2020. 576 s. Russian (Акушерство: учебник /Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 576 с.)
4. Ryabov II. External obstetrical rotate the fetus during the ultrasound screening in the third trimester of gestation. *Prenatal diagnosis*. 2016; 15(1): 52-57. Russian (Рябов И.И. Наружный профилактический акушерский поворот плода в ходе скринингового ультразвукового исследования в III триместре беременности //Пренатальная диагностика. 2016. Т. 15, №. 1. С. 52-57.)
5. Vedenie beremennosti i rodorazreshenie pri tazovom predlezhanii ploda: uch.-metod. posobie /sost. Ruxlyada NN, Gajdukov SN, Proxogovich TI, Konovalova MV, Libova TA, Vorobczova IN, Vasil'ev VV. SPb., 2020. 32 s. Russian (Ведение беременности и родоразрешение при тазовом предлежании плода: уч.-метод. пособие /сост. Рухляда Н.Н., Гайдуков С.Н., Прохорович Т.И., Коновалова М.В., Либова Т.А., Воробцова И.Н., Васильев В.В. СПб., 2020. 32 с.)
6. Nikolaeva OA, Semennikov MV, Nikolaev II, Varshaver IM, Morozova JV, Kurandin AV, et al. Estimation of the efficiency of external obstetric rotation of the fetus with its pelvic presentation (short message). *Journal of New Medical Technologies*. 2020; 6: 7-10. Russian (Николаева О.А., Семенников М.В., Николаев И.И., Варшавер И.М., Морозова Ю.В., Курандин А.В. и др. Оценка эффективности наружного акушерского поворота плода при его тазовом предлежании (краткое сообщение) //Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №6. С. 7-10.)
7. Kim GJ. Reviving external cephalic version: a review of its efficacy, safety, and technical aspects. *Obstet Gynecol Sci*. 2019; 62(6): 371-381. DOI: 10.5468/ogs.2019.62.6.371
8. Ducarme G. Breech Presentation: CNGOF Guidelines for Clinical Practice- External Cephalic Version and other Interventions to turn Breech Babies to Cephalic Presentation. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2020; 48(1): 81-94. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.10.024

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЛЕОНОВА Екатерина Сергеевна,
654057, г. Новокузнецк, пр. Бардина, д. 34, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России,
E-mail: katlinkuznetsova@mail.ru

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

ШРАМКО Светлана Владимировна, доктор мед. наук, доцент,
профессор кафедры акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал
ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: shramko_08@mail.ru

ЛЕОНОВА Екатерина Сергеевна, клинический ординатор кафедры
акушерства и гинекологии, НГИУВ – филиал ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: katlinkuznetsova@mail.ru

АЛЕКСЕЕВА Марина Викторовна врач акушер-гинеколог,
заведующая акушерским стационаром № 2, ГАУЗ НГКБ № 1 им.
Г.П. Курбатова, г. Новокузнецк, Россия.
E-mail: marina13_68@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

SHRAMKO Svetlana Vladimirovna, doctor of medical sciences, docent,
professor of the department of obstetrics and gynecology,
Novokuznetsk State Institute for Advanced Training of Physicians,
Novokuznetsk, Russia. E-mail: shramko_08@mail.ru

LEONOVA Ekaterina Sergeevna, clinical resident of the department of
obstetrics and gynecology, Novokuznetsk State Institute for
Advanced Training of Physicians, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: katlinkuznetsova@mail.ru

ALEKSEEVA Marina Viktorovna, obstetrician-gynecologist, head of
the department of obstetric N 2, Novokuznetsk City Clinical Hospital
N 1 named after G.P. Kurbatov, Novokuznetsk, Russia.
E-mail: marina13_68@mail.ru

Статья поступила в редакцию 29.12.2023 г.

Жданова Н.А., Алексеева А.Д., Болгова И.В., Ляхова М.Н., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Рудаева Е.Г., Черных Н.С., Центр Я.

*Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева,
Кузбасская областная детская клиническая больница им. Ю.А. Атаманова,
Кемеровский государственный медицинский университет,*

г. Кемерово, Россия,

Медицинский центр Сорока, г. Беэр Шева, Израиль

РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА РЕБЕНКА С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Низкорослость у детей является актуальной проблемой, при этом педиатры недооценивают информативность антропометрических показателей, в результате чего поздно диагностируют ряд эндокринных и неэндокринных заболеваний, сопровождающихся задержкой роста. В статье представлен клинический случай лечения гормоном роста ребенка с низкорослостью смешанного генеза. Акцентировано внимание на диагностике и современных принципах заместительной терапии. В последние десятилетия при своевременном выявлении данная патология вполне успешно лечится. В настоящее время перечень нозологий, при которых возможно использование рекомбинантного гормона роста, существенно расширен, а задача врача-педиатра заключается в проведении антропометрического и лабораторного скрининга пациентов с низкорослостью для последующего направления к детскому эндокринологу и генетику.

Ключевые слова: низкорослость; генетические причины; антропометрия; клиническая диагностика; заместительная терапия

Zhdanova N.A., Alekseeva A.D., Bolgova I.V., Lyakhova M.N., Rudaeva E.V., Elgina S.I., Moses K.B., Rudaeva E.G., Chernykh N.S., Center Ya.

*Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev,
Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital named after Yu.A. Atamanov,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia,
Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel*

RESULTS OF TREATMENT WITH GROWTH HORMONE IN A CHILD WITH SHORTING OF MIXED GENESIS (CLINICAL CASE)

Short stature in children is an urgent problem, while pediatricians underestimate the information content of anthropometric indicators, as a result of which a number of endocrine and non-endocrine diseases accompanied by growth retardation are diagnosed late. The article presents a clinical case of growth hormone treatment of a child with short stature of mixed origin. Attention is focused on diagnosis and modern principles of replacement therapy. In recent decades, with timely detection, this pathology can be treated quite successfully. Currently, the list of nosologies for which the use of recombinant growth hormone is possible has been significantly expanded, and the task of a pediatrician is to conduct anthropometric and laboratory screening of patients with short stature for subsequent referral to a pediatric endocrinologist and geneticist.

Key words: short stature; genetic causes; anthropometry; clinical diagnosis; replacement therapy

Рост человека представляет собой сложный динамический процесс, который носит ступенчатый характер. Скорость линейного и объемного роста тела и его отдельных частей не совпадают. Периоды, когда происходит ускорение темпа роста, сменяются периодами его снижения [1, 2].

При проведении педиатрического обследования обязательным является оценка роста и массы тела ребенка, это важные параметры оценки его здоровья и самочувствия. При диагностике низкорослости и задержки роста необходимо помнить, что данные патологии часто являются единственными симпто-

мами различных нейроэндокринных, соматических, нутритивных, генетических, психологических и социальных расстройств, что позволяет педиатрам своевременно их диагностировать [3, 4].

Известно, что на линейный рост оказывают влияние разнообразные эндогенные и экзогенные факторы, значение и роль которых на различных этапах развития последовательно меняется [1, 3, 4].

Высокий паритет родов, осложненное течение беременности, низкий уровень образования родителей, отставание роста на первом и третьем годах жизни, врожденную гипоплазию щитовидной желе-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-101-104



LVRJGU

Жданова Н.А., Алексеева А.Д., Болгова И.В., Ляхова М.Н., Рудаева Е.В., Елгина С.И., Мозес К.Б., Рудаева Е.Г., Черных Н.С., Центр Я. РЕЗУЛЬТАТ ЛЕЧЕНИЯ ГОРМОНОМ РОСТА РЕБЕНКА С НИЗКОРОСЛОСТЬЮ СМЕШАННОГО ГЕНЕЗА (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2024. №1(96). С. 101-104.



зы относят к факторам риска формирования низкорослости у детей. Выявлена связь между осложненным течением беременности и частотой низкорослости. При этом не выявлено зависимости между составом семьи и параметрами физического развития ребенка. Ряд исследователей считают, что одной из причин снижения показателей физического развития является уменьшение числа детей в семье [2, 3].

Наследственные факторы определяют темпы роста, размеры тела, внутренних органов, а также некоторые особенности телосложения [5, 6].

Важную роль в оценке характеристики роста занимают генетические факторы. В регуляции скорости линейного роста принимают участие гены, отвечающие за центральные механизмы: ген гормона роста, ген рецептора, ген ГР-рилизинг гормона, ген рецептора к ГР-рилизинг гормону, ген соматостатина и его рецепторов, гены гипофизарно-специфических транскрипционных факторов. Также на скорость роста влияют грелин, белки, участвующие в ГР-сигнальной трансдукции, активность генов инсулиноподобных факторов роста-1, -2, инсулиноподобных факторов роста – связывающих белков, гена рецепторов к инсулиноподобному фактору роста. Мутации каждого из этих генов и их комбинации могут приводить к низкорослости и другим эндокринным нарушениям, таким как гипокортицизм, гипогонадизм, гипотиреоз [5-11].

Особое внимание отводят фактору питания. Характер вскармливания на первом году жизни оказывает влияние на интеллектуальное и соматическое развитие ребенка. Пищевой дефицит служит одной из причин задержки роста. Дефицит нутриентов отрицательно влияет на процессы дифференцировки органов и систем, являясь причиной функциональных и органических изменений [3, 5, 11].

Низкорослость – это не только синдром, отражающий гормональные, метаболические и генетические расстройства, но и заболевание, влияющее на психологическую, социальную и эмоциональную адаптацию человека в обществе и окружающей среде [3, 4, 11, 12].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Ребенок 2008 года рождения, наблюдался в ГАУЗ КОКБ с июля 2019 года с диагнозом: Низкорослость смешанного генеза.

Из анамнеза: Ребенок от первой беременности, протекавшей на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода, хронической никотиновой интоксикации, носительства вируса гепатита С. Родился в сроке 40 недель гестации, с массой тела 2340 грамм, ростом 46 см, массо-ростовой коэффициент составил 51 %, ЗРП 2 степени.

С 2014 года мальчик проживает с бабушкой (оформлено опекуновство). Со слов законного представителя, низкие темпы роста с раннего возраста. В возрасте одного года масса тела составила 7300 г,

длина 67 см (-2,58 sds). В дальнейшем в амбулаторной карте данных о росте нет.

Перенесенные заболевания: ОРВИ один раз в год, контакт с больным открытой формой туберкулеза в 2016 году, было проведено профилактическое лечение.

Наследственность отягощена: низкорослость у ближайших родственников (рост мамы 150 см, папы – 164 см, бабушки – 155 см). Эндокринной патологии в семье нет.

На низкий темп роста ребенка обратил внимание тренер спортивной секции. Мальчик стал все больше отставать от сверстников в росте.

Впервые обратились к эндокринологу в возрасте 10 лет 11 месяцев.

Объективно: рост – 125 см, вес – 25 кг (-2,7 sds), ИМТ = 20 кг/м², физическое развитие низкое, гармоничное. Состояние удовлетворительное, самочувствие не страдает. Пропорциональное телосложения, кожа чистая, щитовидная железа не увеличена, клинически эутиреоз, тоны сердца ясные, ритмичные, гемодинамика стабильная, патологических шумов нет. Живот безболезненный, печень у края реберной дуги, стул один раз в день, половое развитие Tanner 1, яички в мошонке, 0,5 см³. Множественный кариес зубов.

Параклинически: Костный возраст соответствует возрасту 7,5 лет. Тиреоидный профиль: ТТГ 1,93 ммоль/л, свТ4 13,96 ммоль/л. Биохимический анализ крови: АСТ 78 ЕД/л, АЛТ 70 ЕД/л, сывороточное железо 7,8 мкмоль/л, ферритин 68 мкг/л, соматомедин 71,7 нг/мл, в анализе периферической крови – эозинофилия, моноцитоз.

Рекомендовано пройти обследование у педиатра, проведена беседа о режиме дня, питания, назначен йодомарин, левокарнитин, ферротерапия, контроль роста в динамике.

Повторный осмотр проведен в возрасте 11 лет 11 месяцев. Мальчик получал назначенную терапию, была проведена санация полости рта. Динамика роста: плюс 4 см за год. В течение года не болел. Диагноз оставлен прежним, рекомендована госпитализация в педиатрическое отделение с целью проведения проб на соматотропную недостаточность.

При госпитализации в педиатрическое отделение в июле 2020 года состояние стабильное, самочувствие не страдает, активен. Нервно-психическое развитие соответствует возрасту. Физическое развитие низкое, соответствует 8 годам 9 месяцам, рост 129 см, масса 33 кг, дисгармоничное, ИМТ 19,8, SDS массы +1,5, SDS роста – 2,55, S поверхности тела 1,06, хронологический возраст 11,9 лет. Костный возраст соответствует 7-7,5 годам: есть дистальный эпифиз локтевой кости, нет гороховидной кости (11-12 лет) и шиловидного отростка локтевой кости (9,5-10 лет). Наружные половые органы сформированы правильно, по мужскому типу, объем яичек 3 мл, длина полового члена 3 см (референс на возраст 3,5 ± 0,6), Tanner 1.

Проведено обследование. Гормональный профиль (гонадотропные, половые, надпочечниковые,

тиреоидные гормоны) без патологии. ТТГ 3,3 мкМЕ/мл, свТ4 13,4 пмоль/л, пролактин 168,4 мМЕ/л, ФСГ 0,57 мМЕ/мл, ЛГ 0,11 мМЕ/мл, тестостерон 0,43 нмоль/л, СТГ 0,68 нг/мл. 17-ОНП 2,7 нмоль/л, ДГЭА-сульфат 131,2 нмоль/л, кортизол 475,9 нмоль/л. Снижен уровень гормона роста – 0,68 нг/мл. Нарушений белкового, липидного обмена не выявлено, цитолиза нет. Сывороточное железо в пределах референсных значений, АСТ 52 Е/л, АЛТ 43 Е/л, креатинин 51,6 мкмоль/л, общий белок 65,7 г/л, мочевины 4,8 ммоль/л, сахар 5,3 ммоль/л, сывороточное железо 17,9 мкмоль/л. Гуморальной активности нет, ростки кроветворения в норме.

УЗИ щитовидной железы: суммарный объем 3,1 см³, без структурных нарушений.

УЗИ мошонки – V левого яичка 0,48 см³, V правого – 0,57 см³ (норма). СКФ по Шварцу 121 мл/мин (норма).

Проба с клофелином: СТГ 0,19 нг/мл – 0,24 нг/мл – 0,8 нг/мл – 12,9 нг/мл – 6,84 нг/мл. По данным стимуляционной пробы, имеет место низкорослость смешанного генеза (примордиальный нанизм и семейная низкорослость), с учетом пика выброса СТГ (12,91 нг/мл).

Назначено лечение и даны рекомендации: левокарнитин 75 мг/кг/с, йодомарин 150 мкг/с 3 месяца, кальций Д3 никомед 500 мг/с 2 месяца, контроль роста 1 раз в 6 месяцев.

В динамике через 6 месяцев прибавка роста 1 см – 130 см (-2,9 sds), веса – 6 кг (39 кг), ИМТ = 23 кг/м².

Решено провести пробное лечение гормоном роста (омнитроп) в дозе 0,03 мг/кг, 1,2 мг/с. За

2 месяца лечения прибавка в росте составила 1,7 см, ИФР-1 – 263,0 нг/мл, ФСГ – 0,60 мМЕ/мл, ЛГ – 0,26 мМЕ/мл, тестостерон общий – 0,410 нмоль/л.

Динамика роста за первый год лечения составила 9 см. Костный возраст соответствует 12 годам, ИФР-1 238,0 нг/мл. Лечение проводится под контролем ИФР-1 каждые 3-4 месяца.

Через 1,5 года от начала лечения рост ребенка составил 147 см.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данный клинический пример демонстрирует положительный результат терапии гормоном роста у ребенка с диагнозом смешанный нанизм. Низкорослость у детей часто является не основным симптомом разнообразных по этиологии и патогенезу заболеваний и требует от педиатров грамотного клинического подхода и анализа параклинических данных. Дифференциальную диагностику причин задержки роста, тактику наблюдения и целесообразность медикаментозной коррекции у ребенка осуществляет детский эндокринолог. Тем не менее, своевременная диагностика, обследование и направление к специалисту зависит от квалификации и настороженности врача первичного звена.

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 / LITERATURE:

1. Baron J, Säwendahl L, De Luca F, Dauber A, Phillip M, Wit JM, Nilsson O. Short and tall stature: a new paradigm emerges. *Nat Rev Endocrinol.* 2015; 11(12): 735-746. DOI: 10.1038/nrendo.2015.165
2. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, Lo KS, Wood AR, Kjaer TR, et al. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature.* 2017; 542(7640): 186-190. DOI: 10.1038/nature21039
3. Atanesyan RA, Klimov LYa, Uglova TA, Vdovina TM, Semenova TB, Stoian MV, et al. Short stature in children and adolescents: diagnostic algorithm and modern treatment options. *Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum.* 2017; 1: 103-108. Russian (Атанесян Р.А., Климов Л.Я., Углова Т.А., Вдовина Т.М., Семенова Т.Б., Стоян М.В., и др. Низкорослость у детей и подростков: диагностический алгоритм и современные возможности терапии // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2017. № 1. С. 103-108.)
4. Endocrine diseases in children and adolescents: a guide for doctors /ЕВ Bashnina (ed.). М.: GEOTAR-Media, 2017. 416 p. Russian (Эндокринные заболевания у детей и подростков: руководство для врачей /Е.Б. Башнина (ред.). М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 416 с.)
5. Jee YH, Andrade AC, Baron J, Nilsson O. Genetics of Short Stature. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017; 46(2): 259-281. DOI: 10.1016/j.ecl.2017.01.001
6. Nilsson O, Weise M, Landman EB, Meyers JL, Barnes KM, Baron J. Evidence that estrogen hastens epiphyseal fusion and cessation of longitudinal bone growth by irreversibly depleting the number of resting zone progenitor cells in female rabbits. *Endocrinology.* 2014; 155(8): 2892-2899. DOI: 10.1210/en.2013-2175
7. Murray PG, Clayton PE, Chernausek SD. A genetic approach to evaluation of short stature of undetermined cause. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018; 6(7): 564-574. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30034-2
8. Gkourogianni A, Andrew M, Tyzinski L, Crocker M, Douglas J, Dunbar N, et al. Clinical Characterization of Patients With Autosomal Dominant Short Stature due to Aggrecan Mutations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017; 102(2): 460-469. DOI: 10.1210/jc.2016-3313
9. Hauer NN, Sticht H, Boppudi S, Büttner C, Kraus C, Trautmann U, et al. Genetic screening confirms heterozygous mutations in ACAN as a major cause of idiopathic short stature. *Sci Rep.* 2017; 7(1): 12225. DOI: 10.1038/s41598-017-12465-6

10. Hisado-Oliva A, Ruzafa-Martin A, Sentchordi L, Funari MFA, Bezanilla-López C, Alonso-Bernáldez M, et al. Mutations in C-natriuretic peptide (NPPC): a novel cause of autosomal dominant short stature. *Genet Med.* 2018; 20(1): 91-97. DOI: 10.1038/gim.2017.66
11. Grimberg A, Allen DB. Growth hormone treatment for growth hormone deficiency and idiopathic short stature: new guidelines shaped by the presence and absence of evidence. *Curr Opin Pediatr.* 2017; 29(4): 466-471. DOI: 10.1097/MOP.0000000000000505
12. Al Shaikh A, Daftardar H, Alghamdi AA, Jamjoom M, Awidah S, Ahmed ME, Soliman AT. Effect of growth hormone treatment on children with idiopathic short stature (ISS), idiopathic growth hormone deficiency (IGHD), small for gestational age (SGA) and Turner syndrome (TS) in a tertiary care center. *Acta Biomed.* 2020; 91(1): 29-40. DOI: 10.23750/abm.v91i1.9182

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

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

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

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

ЖДАНОВА Наталья Александровна, врач детский эндокринолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: skynsic1@mail.ru	ZHDANOVA Natalya Aleksandrovna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: skynsic1@mail.ru
АЛЕКСЕЕВА Алла Дмитриевна, врач детский эндокринолог, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: alekseeva.1956@internet.ru	ALEXEEVA Alla Dmitrievna, pediatric endocrinologist, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: alekseeva.1956@internet.ru
БОЛГОВА Ирина Владимировна, зав. детской поликлиникой, ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: mdkb5zavpol@mail.ru	BOLGOVA Irina Vladimirovna, head of the children's clinic, Kuzbass Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: mdkb5zavpol@mail.ru
ЛЯХОВА Марина Николаевна, зав. педиатрическим отделением, ГАУЗ КОДКБ им. Ю.А. Атаманова, г. Кемерово, Россия. E-mail: pediatr.dgkb@odkbko.ru	LYAKHOVA Marina Nikolaevna, head of the pediatric department, Kuzbass Regional Children's Clinical Hospital named after Yu.A. Atamanov, Kemerovo, Russia. E-mail: pediatr.dgkb@odkbko.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
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 Кира Борисовна, ассистент кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru	MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.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	CHERNYKH Natalya Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of polyclinic pediatrics, propaedeutics of childhood diseases and postgraduate training, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru
РУДАЕВА Елена Германовна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры детских болезней, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: 626519@rambler.ru	RUDAeva Elena Germanovna, candidate of medical sciences, docent, docent of the department of childhood diseases, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: 626519@rambler.ru
ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: tsenter1998@mail.ru	CENTER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru

Статья поступила в редакцию 13.01.2024 г.

Миронова А.В., Рождественская Ю.О., Болгова И.В., Юнкина Я.В., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я.
*Кузбасская клиническая больница им. С.В. Беляева,
Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия,
Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль*

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ. ОПЫТ РАБОТЫ ЗА 9 ЛЕТ. ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

Тромбоцитопения – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Различают первичную и вторичную тромбоцитопению. Однако степень тяжести тромбоцитопении определяется не количеством тромбоцитов, а выраженность геморрагического синдрома, который проявляется возникновением петехий, экхимозов и кровоточивостью из микроциркуляторного русла.

В статье приведен ретроспективный анализ данных историй болезни 128 пациентов с тромбоцитопенией, находившихся на лечении в ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева за 9 лет. При динамическом наблюдении, своевременном обращении за медицинской помощью и адекватной терапии прогноз для жизни и здоровья пациентов с идиопатической тромбоцитопенией благоприятный.

Ключевые слова: тромбоцитопения; диагностика; лечение; прогноз

Mironova A.V., Rozhdestvenskaya Yu.O., Bolgova I.V., Yunkina Ya.V., Elgina S.I., Rudaeva E.V., Moses K.B., Chernykh N.S., Tsenter Ya.

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

IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIA. WORK EXPERIENCE FOR 9 YEARS. AN EXAMPLE OF A CLINICAL CASE

Thrombocytopenia is a pathological condition characterized by a decrease in the number of platelets below $100 \times 10^9/\text{l}$. There are primary and secondary thrombocytopenia. However, the severity of thrombocytopenia is determined not by the number of platelets, but by the severity of hemorrhagic syndrome, which is manifested by the occurrence of petechiae, ecchymoses and bleeding from the microcirculatory bed.

The article presents a retrospective analysis of the case histories of 128 patients with thrombocytopenia who were treated at the Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev for 9 years. With dynamic monitoring, timely medical care and adequate therapy, the prognosis for the life and health of patients with ITP is favorable.

Key words: thrombocytopenia; diagnosis; treatment; prognosis

Тромбоцитопения – патологическое состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов ниже $100 \times 10^9/\text{л}$. Первичная иммунная тромбоцитопения – приобретенное иммуноопосредованное заболевание, характеризуется изолированной транзиторной или персистирующей тромбоцитопенией и симптомами кровоточивости различной степени выраженности, которые развиваются вследствие повышенной деструкции и неадекватной продукции тромбоцитов. Вторичная иммунная тромбоцитопения – это иммуноопосредованная тромбоцитопения, которая является симптомом других заболеваний: инфекционных (ВИЧ, ВГВ, ВГС, ЦМВ, ЭБВ, Parvo-V19 и др.), аутоиммунных (системная красная волчанка, системная склеродермия, тиреодит и др.), лимфопролиферативных и иммуноде-

фицитных (АЛПС, ОВИН, IgA-дефицит, синдром Вискотта-Олдрича), онкопатологии (паранеоплазия), приемом лекарственных препаратов (противосудорожные, анксиолитики, пенициллины, НПВС).

Неиммунные тромбоцитопении характеризуются снижением тромбоцитов вследствие врожденных дефектов костно-мозгового кроветворения (аплазия кроветворения, анемия Фанкони, TAR-синдром), болезней накопления (гиперспленизм), при гемобластозах (острый лейкоз), солидных опухолях с поражением костного мозга (нейробластома), приобретенных острых состояниях (ГУС, ДВС-синдромы) [1, 2].

В основе патогенеза идиопатической тромбоцитопении (ИТП) лежит срыв периферической иммунологической толерантности с избыточной актива-

Информация для цитирования:



10.24412/2686-7338-2024-1-105-108



KORNSI

Миронова А.В., Рождественская Ю.О., Болгова И.В., Юнкина Я.В., Елгина С.И., Рудаева Е.В., Мозес К.Б., Черных Н.С., Центр Я. ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ. ОПЫТ РАБОТЫ ЗА 9 ЛЕТ. ПРИМЕР КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ // *Мать и Дитя в Кузбассе*. 2024. №1(96). С. 105-108.



цией Т-лимфоцитов, цитокиновый дисбаланс (повышение провоспалительных цитокинов: интерлейкина-2 и интерферона-гамма), выработка В-лимфоцитами и плазматическими клетками патологических антитромбоцитарных антител и антител к мегакарицитам. Тромбоциты, сенсibilизированные антителами (АТ), подвергаются комплемент-ассоциированному разрушению в печени, селезенке, реже в лимфатических узлах. Кроме того, у части пациентов с ИТП снижена концентрация эндогенного тромбопоэтина, что обуславливает недостаточный мегакариоцитопоэз и тромбоцитопоэз.

Диагноз первичной иммунной тромбоцитопении выставляется при изолированном снижении тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ при исключении всех вторичных причин и неиммунных тромбоцитопений. Первичная иммунная тромбоцитопения является самой частой иммунной гемопатией, распространенность 4-6 на 100000 детей в год. Из них около 30 % развивают персистирующую ИТП (длительность 3-12 месяцев), а 5-10 % – хроническую ИТП (длительность более 12 мес.). Вероятность спонтанной ремиссии у пациентов с впервые выявленной ИТП (продолжительность тромбоцитопении до 3 месяцев) – около 70 % [3, 4].

Степень тяжести тромбоцитопении определяет не количество тромбоцитов, а выраженность геморрагического синдрома, который проявляется возникновением петехий, экхимозов и кровоточивостью из микроциркуляторного русла (кровотечение из пупочной ранки, мелких порезов, кровотечение при экстракции зубов, почечные и обильные маточные кровотечения). Для валидации тяжести геморрагического синдрома наиболее часто используется шкала кровоточивости по ВОЗ или СТСАЕ. Где 0 степень – отсутствие геморрагического синдрома; 1 степень – менее 100 петехий, экхимозы менее 10 см в диаметре, носовые кровотечения длительностью менее 1 часа, меноррагии до 2-х прокладок в день, не требующая лечения; 2 степень – экхимозы более 10 см в диаметре, кровотечения из зон микроциркуляции, требующие лечения (тампонада носа), кровотечения из ЖКТ, гемартрозы, кровотечения из мест пункций; 3 степень – кровотечения из зон микроциркуляции, потребовавшие гемотрансфузии; 4 степень – кровоизлияния в ЦНС, ретинальные кровоизлияния с нарушением зрения, кровоизлияния в другие органы с нарушением их функции; 5 степень – фатальное кровотечение. Чаще всего опасность кровотечения возникает при снижении тромбоцитов менее $20-30 \times 10^9/\text{л}$, но возможны как опасные кровотечения на более высоких тромбоцитах, так и отсутствие кровоточивости при единичных в поле зрения.

Пациенты с 0-1 степенью кровоточивости требуют наблюдения. Пациенты с впервые выявленной ИТП и 2 степенью кровоточивости – лечения препаратами 1 линии, с персистирующей и хронической ИТП – в зависимости от образа жизни пациента, удаленности его от стационара и желания родителей – ситуационное лечение или терапия препара-

тами 1-й линии. 3 степень и выше – обязательное лечение препаратами 1-й линии, при неэффективности – 2-й линии.

К препаратам первой линии относятся иммуноглобулин человека нормальный (ВВИГ) (схема 1: 0,8-1,0 г/кг в течение 1 дня, схема 2: 1-2 г/кг за 2-5 дней), глюкокортикостероиды (ГКС) в режиме пульс (дексаметазон 10 мг/м²/с в/в капельно, max 28 мг/м²/с 4 дня) или пероральный прием (преднизолон 1,5-2 мг/кг/с 21 день с постепенным снижением дозы, общей продолжительностью приема не более 3 месяцев).

Пациентам с персистирующей и хронической формами заболевания для неотложной помощи также предлагаются препараты 1-й линии, при их неэффективности – переход на 2-ю линию: агонисты тромбопоэтиновых рецепторов (ромиплостим 1-10 мкг/кг 1 раз в неделю п/к для детей младше 1 года или длительности заболевания менее 12 месяцев, или элтромбопаг 25-75 мг/с внутрь). Доза и длительность приема подбираются индивидуально. При неэффективности одной группы агонистов возможно переключение на другую группу. К препаратам 2-й группы также относится ритуксимаб (375 мг/м² 1 раз в неделю № 4).

В последние годы используется спленэктомия в качестве «терапии отчаяния», с учетом иммуногенной функции селезенки и защиты организма от внутриклеточных инфекций, а также с учетом маскировки различных иммунодефицитных состояний под ИТП. Эффективность метода до 70 %, перед проведением вмешательства ребенок должен быть вакцинирован согласно национальному календарю и дополнительно против менингококковой, пневмококковой и гемофильной типа В инфекций.

Трансфузия донорских тромбоцитов используется только при жизнеугрожающих кровотечениях с учетом низкой продолжительности жизни донорских тромбоцитов (3-7 суток), дополнительной иммунизации пациента и, как следствие, выработки большего количества антитромбоцитарных антител.

К вспомогательным методам терапии относятся антифибринолитики при кровотечении со слизистых и меноррагиях, комбинированные оральные контрацептивы для купирования обильных маточных кровотечений.

Ответ на терапию может быть полным (повышение тромбоцитов более $100 \times 10^9/\text{л}$), парциальным (повышение тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ или двукратное повышение от их «базального» количества) при остановке кровотечения. По длительности ответ может быть инициальным (менее 1 недели от начала проводимой терапии), транзиторным (от 1 до 6 недель) и длительным (более 6-ти месяцев после окончания лечения). Отсутствие ответа и потеря ответа характеризуются продолжающимся кровотечением и/или количеством тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ и/или отсутствием их двукратного повышения при инициации терапии или после достижения ответа соответственно.

Рецидив отражает указанные признаки через некоторое время после достижения ремиссии. Не рекомендуется использовать нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) при снижении тромбоцитов менее $50 \times 10^9/\text{л}$, за исключением случаев крайней необходимости. Вакцинация пациентов проводится согласно национальному календарю, за исключением вакцинации против коревой краснухи, которая сопряжена с более высоким риском рецидивов тромбоцитопении [5, 6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проведен анализ данных историй болезни 128 пациентов с тромбоцитопенией, находившихся на лечении в ГАУЗ КОКБ за 9 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С 2014 г. в ГАУЗ ККБ под наблюдением находились 128 пациентов с тромбоцитопенией. Из них 94 пациента с первичной иммунной тромбоцитопенией. Полная спонтанная клинико-лабораторная ремиссия получена у 48 пациентов с впервые выявленной тромбоцитопенией, у 5 — с затяжным течением и у 1 пациента с хронической формой. Всего пациентов с хронической формой — 37 человек. Из них у 18 детей течение нетяжелое, не требует медикаментозного лечения, у 8 пациентов течение средне-тяжелое (степень кровоточивости по STCAE 2), получают лечение 1 линии по требованию, 4 пациента получают препараты 2 линии терапии (2 ребенка — ромиплостим, 2 — элтромбопаг), 7 пациентов находятся в полной клинико-лабораторной ремиссии после проведения спленэктомии.

Вторичную иммунную тромбоцитопению имели 17 пациентов. Из них, у 5 с тромбоцитопенией дебютировал аутоиммунный гепатит, у 2 — системная красная волчанка, у 10 пациентов тромбоцитопения регистрировалась на фоне инфекционного процесса (3 — инфекционный мононуклеоз, 4 респираторная инфекция, 3 — неуточненная инфекция).

Неиммунная тромбоцитопения зарегистрирована у 17 пациентов. У 6 из них тромбоцитопения была первым симптомом острого лейкоза, у 1 документирован TAR-синдром, у 2 — ВИЧ-инфекции, у 3 пациентов тромбоцитопения была обусловлена чрезмерным приемом НПВП, у 3 детей снижение тромбоцитов отмечалось на фоне течения В12-дефицитной анемии, у 2 — на фоне гиперспленизма (врожденный порок развития вен печени и селезенки).

Клинический случай

Девочка П., 4 года. Диагноз первичной иммунной тромбоцитопении выставлен в декабре 2020 года. После перенесенной респираторной инфекции в клинике развился высокий кожно-геморрагический

синдром по микроциркуляторному типу: множественные петехии на коже лица, на слизистой рта, кровотечения со слизистой рта, носовые, субконъюнктивальные кровоизлияния, экхимозы до 10 см. Параклинически — изолированное снижение тромбоцитов до единичных в поле зрения. С 2020 года отмечались ежемесячные госпитализации, в лечении применялись препараты 1-й линии (ВВИГ, ГКС-пульс). Регистрировался полный инициальный ответ с последующим снижением тромбоцитов до единичных и рецидивом высокого кожно-геморрагического синдрома. При обследовании исключены вторичные тромбоцитопении, системные заболевания соединительной ткани. По результатам пункции костного мозга исключены гемобластозы: пунктат костного мозга клеточный, полиморфный. Соотношение ростков не нарушено. Гранулоцитарный и эритроидный ростки без нарушения созревания. Мегакариоциты 0-1-2 в поле зрения (один из 10 — с одиночной отшнуровкой тромбоцитов), свободнолежащие тромбоциты в скудном количестве. Генетически исключен синдром Вискотта-Олдрича.

С апреля 2020 года получила 4 введения ацеллбии (ритуксимаб), получен полный тромбоцитарный ответ: тромбоциты увеличились с 12 до $159 \times 10^9/\text{л}$. Однако, спустя 7 месяцев отмечена потеря ответа: снижение тромбоцитов до $9 \times 10^9/\text{л}$, высокий кожно-геморрагический синдром, кровотечение из зон микроциркуляции. Начата терапия агонистами рецепторов тромбопоэтина (элтромбопаг) со стартовой дозы 25 мг/с. На фоне проводимого лечения количество тромбоцитов выросло: $148 \rightarrow 158 \rightarrow 231 \times 10^9/\text{л}$. Пациентка наблюдается амбулаторно гематологом ГАУЗ ККБ в детской поликлинике. Качество жизни не страдает.

Диспансерное наблюдение за детьми с впервые выявленной ИТП осуществляется не менее 2 лет, для детей с персистирующей и хронической формами — до перевода во взрослую сеть. Пациенты с хронической формой ИТП, риском развития кровотечений и количеством тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$ должны быть направлены в МСЭ для оформления инвалидности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При динамическом наблюдении, своевременном обращении за медицинской помощью и адекватной терапии прогноз для жизни и здоровья пациентов с идиопатической тромбоцитопенией благоприятный.

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. Immunnaya trombositopeniya. Klinicheskie rekomendatsii. Utverzhdeny` Minzdravom RF. 2021. Russian (Иммунная тромбоцитопения. Клинические рекомендации. Утверждены Минздравом РФ. 2021.) URL: http://disuria.ru/_ld/11/1130_kr21D69p3MZ.pdf (дата обращения: 11.11.2023).
2. Melikyan AL, Pustovaya EI, Tsvetaeva NV, Abdulkadyrov KM, Lisukov IA, Gritsaev SV, et al. National clinical recommendations for diagnosis and therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) in adults. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2015; 60(1): 44-56. Russian (Меликян А.Л., Пустовая Е.И., Цветаева Н.В. Абдулкадыров К.М., Лисуков И.А., Грицаев С.В. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению первичной иммунной тромбоцитопении (идиопатической тромбоцитопенической пурпуры) у взрослых //Гематология и трансфузиология. 2015. Т. 60, № 1. С. 44-56.)
3. Klinicheskie rekomendacii. Detskaja gematologija /Ed. Rumjancev AG, Maschan AA, Zhukovskaya EV. M.: GEOTAR-Media, 2015. 656 p. Russian (Клинические рекомендации. Детская гематология /под ред. А.Г. Румянцева, А.А. Масчана, Е.В. Жуковской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 656 с.)
4. Tush EV, Haleckaja OV, Jacyshina EE, Shamardina AV. Gematologija detskogo vozrasta. NNovgorod, 2016. 194 p. Russian (Туш Е.В., Халецкая О.В., Яцышина Е.Е., Шамардина А.В. Гематология детского возраста. Н.Новгород, 2016. 194 с.)
5. Dvoretckij LI. Tsitopenii. Diagnosticheskiy poisk pri snizhenii chisla kletochnykh elementov krovi. M., 2021. 144 p. Russian (Дворецкий Л.И. Цитопении. Диагностический поиск при снижении числа клеточных элементов крови. М., 2021. 144 с.)
6. Boyers D, Jia X, Jenkinson D, Mowatt G. Eltrombopag for the treatment of chronic immune or idiopathic thrombocytopenic purpura: a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2012; 30(6): 483-495. doi: 10.2165/11591550-000000000-00000

КОРРЕСПОНДЕНЦИЮ АДРЕСОВАТЬ:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна

650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова 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

МИРОНОВА Анастасия Владимировна, педиатр, педиатрическое специализированное отделение, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

MIRONOVA Anastasia Vladimirovna, pediatrician, pediatric specialized department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia.

РОЖДЕСТВЕНСКАЯ Юлия Олеговна, врач-гематолог, педиатрическое специализированное отделение, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

RODZHESTVENSKAYA Yuliya Olegovna, hematologist, pediatric specialized department, Kuzbass Clinical Hospital named after S.V. Belyaev, Kemerovo, Russia. E-mail: 05-guz-kokb@kuzdrav.ru

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.

ЮНКИНА Яна Вячеславовна, канд. мед. наук, зав. педиатрическим специализированным отделением, ГАУЗ ККБ им. С.В. Беляева, г. Кемерово, Россия.

YUNKINA Yana Vyacheslavovna, candidate of medical sciences, head of the pediatric specialized department, 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

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 кафедры поликлинической терапии и сестринского дела, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kbsolo@mail.ru

MOZES Kira Borisovna, assistant, department of polyclinic therapy and nursing, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kbsolo@mail.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

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

ЦЕНТЕР Яэль, патологоанатом, Медицинский центр Сорока, Беэр Шева, Израиль. E-mail: tsenter1998@mail.ru

TSENER Yael, pathologist, Soroka Medical Center, Beer Sheva, Israel. E-mail: tsenter1998@mail.ru