

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал  
для последипломного образования врачей

# ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



# PRACTICAL MEDICINE

The scientific and practical medical journal  
for post-graduate education of doctors

WWW.PMARCHIVE.RU

WWW.MFVT.RU

16+

Том 18, №2. 2020



Решением Президиума ВАК журнал для практикующих врачей «Практическая медицина» включен в новую редакцию Перечня российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

За 2018 год импакт-фактор журнала «Практическая медицина» – 0,445.

В рейтинге Science Index по тематике «Медицина и здравоохранение» – 37 место.

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2

## Учредитель:

Медицинский издательский дом  
ООО «Практика» 420012, РТ, г. Казань,  
ул. Щапова, 26, офис 219 «Д», а/я 142  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

## Издатель:

Медицинский издательский дом «Практика»



Член Ассоциации научных редакторов и издателей — АНРИ



## Адрес редакции и издателя:

420012, РТ, г. Казань, ул. Щапова, 26,  
офис 219 «Д», а/я 142  
тел. (843) 267-60-96 (многоканальный)  
e-mail: dir@mfv.ru, www.prchive.ru

Любое использование материалов без разрешения редакции запрещено. За содержание рекламы редакция ответственности не несет. Свидетельство о регистрации СМИ ПИ № ФС77-76869 от 01.10.2019 г. выдано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Журнал распространяется среди широкого круга практикующих врачей на специализированных выставках, тематических мероприятиях, в профильных лечебно-профилактических учреждениях путем адресной доставки и подписки.

Все рекламируемые в данном издании лекарственные препараты, изделия медицинского назначения и медицинское оборудование имеют соответствующие регистрационные удостоверения и сертификаты соответствия.

## ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

В каталоге «Пресса России» Агентства  
«Книга-Сервис» 37140



Отпечатано в типографии: «Orange Key»,  
420015, РФ, г. Казань, ул. Галактионова, д. 14  
Подписано в печать: 27.03.2020  
Дата выхода: 01.04.2020  
Свободная цена

Тираж 3000 экз.

## Главный редактор:

**Мальцев Станислав Викторович** — Засл. деятель науки РФ и РТ, член-корр. АН РТ, д.м.н., профессор кафедры педиатрии имени акад. Г.Н. Сперанского Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

## Ответственный секретарь:

**Мансурова Гюзель Шамильевна** — к.м.н, доцент кафедры неотложной медицинской помощи и симуляционной медицины Казанского федерального университета (Казань, Россия)

## Редакционная коллегия:

**Р.А. Абдулхаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.А. Визель**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Д.М. Красильников**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.И. Мальцева**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Д. Менделевич**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Н. Ослопов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.А. Поздеева**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**А.О. Поздняк**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Ф.А. Хабиров**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)

## Редакционный совет:

**А.Ю. Анисимов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**И.Ф. Ахтямов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.А. Балыкова**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Саранск, Россия)  
**Н.Ф. Берестень**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**Н.В. Болотова**, д.м.н., проф. (Саратов, Россия)  
**Н.А. Бохан**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Томск, Россия)  
**А.С. Галявич**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Л.И. Герасимова**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**П.В. Глыбочко**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**Ю.В. Горбунов**, д.м.н., проф. (Ижевск, Россия)  
**С.А. Дворянский**, д.м.н., проф. (Киров, Россия)  
**В.М. Делягин**, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**А.В. Жестков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**В.Н. Красножен**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.Н. Крюков**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**С.А. Карпищенко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**Г.П. Котельников**, акад. РАН, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**В.И. Купаев**, д.м.н., проф. (Самара, Россия)  
**И.В. Мадянов**, д.м.н., проф. (Чебоксары, Россия)  
**Э.Р. Мулдашев**, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)  
**А.Д. Макацария**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Москва, Россия)  
**И.С. Малков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**М.К. Михайлов**, акад. АН РТ, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**В.Ф. Прусаков**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.И. Сафина**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Н.В. Скрипченко**, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург, Россия)  
**В.М. Тимербулатов**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Уфа, Россия)  
**В.Х. Фазылов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Р.Ш. Хасанов**, член-корр. РАН, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Р.С. Фассахов**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**А.П. Цибульский**, д.м.н., проф. (Казань, Россия)  
**Е.Г. Шарабрин**, д.м.н., проф. (Нижний Новгород, Россия)  
**Р.И. Аминов**, с.н.с. д.м.н. (Копенгаген, Дания)  
**Андерс Бредберг**, д.н., (Мальме, Швеция)  
**Кямал Мудафа оглы Гаджиев**, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)  
**Афави Зайд**, д.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)  
**Г.С. Кожакматова**, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)  
**Карлос Лифшиц**, д.м.н. (Буэнос-Айрес, Аргентина; Бэйлор, США)  
**В.Г. Майданик**, академик НАМН Украины, д.м.н., проф. (Киев, Украина)  
**Н.А. Мартусевич**, к.м.н., доцент (Минск, Беларусь)  
**С.Н. Наврузов**, д.м.н., проф. (Ташкент, Республика Узбекистан)  
**В.А. Насыров**, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызская Республика)  
**Г.С. Рачкаускас**, д.м.н., проф. (Луганск, ЛНР)  
**Н.Е. Ревенко**, д.м.н., проф. (Кишинев, Республика Молдова)  
**И.И. Соломатин**, д.м.н., проф. (Рига, Латвия)



The decision of the Presidium of the HAC journal for practitioners «Practical medicine» is included in the new edition of the list of Russian refereed scientific journals, which should be published basic research results of dissertations for academic degrees of doctor and candidate of sciences

In 2018 the impact factor of «Prakticheskaya meditsina» («Practical Medicine») Journal was 0,445. The Journal ranks 37 in «Medicine and Healthcare» section of Science Index.

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2

### Founder:

LLC «Praktika»  
420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
office 219 «D», p/o box 142  
e-mail: dir@mfv.ru, www.mfv.ru

### Publisher:

Medical publishing house «Praktika»



Member of Association of scientific editors and publishers — ASEP



### Editorial office:

420012, RT, Kazan, Schapova St., 26,  
office 219 «D», p/o box 142  
tel. (843) 267-60-96  
e-mail: dir@mfv.ru, www.pmarchive.ru

This magazine extends among the broad audience of practising doctors at specialized exhibitions, thematic actions, in profile treatment-and-prophylactic establishments by address delivery and a subscription.

All medical products advertised in the given edition, products of medical destination and the medical equipment have registration certificates and certificates of conformity.

ISSN 2072-1757 (print)

ISSN 2307-3217 (online)

Any use of materials without the permission of edition is forbidden. Editorial office does not responsibility for the contents of advertising material. The certificate on registration of mass-media ПИ № ФС77-76869 01.10.2019 y. Issued by the Federal Service for Supervision in sphere of Communications, Information Technology and Mass Communications.

### SUBSCRIPTION INDEX:

37140 in the catalogue «Pressa Rossii»  
of Kniga-Service Agency

Printed in Orange Key typography  
14 Galaktionov Str., 420015 Kazan,  
Russian Federation  
Passed for printing: 27 March 2020  
Date of issue: 1 April 2020  
Free price

Number of copies: 3000

### Editor-in-chief:

**Stanislav V. Maltsev** — Honored Researcher of the Russian Federation and the Republic of Tatarstan, correspondent member of the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, MD, Professor of the Department of Pediatrics Professor of the Department of Pediatrics named after Academician G. N. Speranskiy of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

### Editorial secretary:

**Gyuzel Sh. Mansurova** — Ph.D., Associate Professor of the Department of Emergency Medical Care and Simulation Medicine of Kazan Federal University (Kazan, Russia)

### Editorial Board:

**R.A. Abdulkhakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.A. Vazel'**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**D.M. Krasilnikov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.I. Maltseva**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.D. Mendelevich**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.N. Oslopov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.A. Pozdeeva**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**A.O. Pozdnyak**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**F.A. Khabirov**, MD, Professor (Kazan, Russia)

### Editorial Council:

**A.Yu. Anisimov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**I.F. Akhtyamov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.A. Balykova**, correspondent member of Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Saransk, Russia)  
**N.F. Beresten'**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**N.V. Bolotova**, MD, Professor (Saratov, Russia)  
**N.A. Bokhan**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Tomsk, Russia)  
**A.S. Galyavich**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**L.I. Gerasimova**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**P.V. Glybochko**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**Yu.V. Gorbunov**, MD, Professor (Izhevsk, Russia)  
**S.A. Dvoryanskiy**, MD, Professor (Kirov, Russia)  
**V.M. Delyagin**, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**A.V. Zhestkov**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**V.N. Krasnozhen**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.N. Kruykov**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**S.A. Karpishchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg)  
**G.P. Kotelnikov**, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Samara, Russia)  
**V.I. Kupayev**, MD, Professor (Samara, Russia)  
**I.V. Madyanov**, MD, Professor (Cheboksary, Russia)  
**E.R. Muldashev**, MD, Professor (Ufa, Russia)  
**A.D. Makatsaria**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Moscow, Russia)  
**I.S. Malkov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**M.K. Mikhailov**, academician of Tatarstan Academy of Sciences, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**V.F. Prusakov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.I. Safina**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**N.V. Skripchenko**, MD, Professor (Saint Petersburg, Russia)  
**V.M. Timerbulatov**, correspondent member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor (Ufa, Russia)  
**V.Kh. Fazylov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**R.Sh. Khasanov**, corresponding member of the RAS, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**R.S. Fassakhov**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**A.P. Tsibul'kin**, MD, Professor (Kazan, Russia)  
**E.G. Sharabrin**, MD, Professor (Nizhniy Novgorod, Russia)  
**R.I. Aminov**, Senior Researcher, Ph. D. (Copenhagen, Denmark)  
**Anders Bredberg**, doctor of medicine (Malmö, Sweden)  
**Kyamal Mudafa ogly Gadzhiyev**, MD, Professor (Baku, Azerbaijan)  
**Afawi Zaid**, Doctor of medicine, Professor (Tel-Aviv, Israel)  
**G.S. Kozhakatova**, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)  
**Carlos Lifschitz**, Doctor of Medicine (Buenos Aires, Argentina; Baylor, USA)  
**V.G. Maydannik**, Academician of the National Academy of medical Sciences of Ukraine, MD, Professor (Kiev, Ukraine)  
**N.A. Martusevich**, Ph.D., Associate Professor (Minsk, Belarus)  
**S.N. Navruzov**, MD, Professor (Tashkent, Uzbekistan Republic)  
**V.A. Nasyrov**, MD, Professor (Bishkek, Kyrgyz Republic)  
**G.S. Rachkauskas**, MD, Professor (Lugansk, Lugansk People's Republic)  
**N.E. Revenko**, MD, Professor (Kishinev, Republic of Moldova)  
**Igor Solomatina**, MD, Professor (Riga, Latvia)



# «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПОСЛЕДИПЛОМНОГО  
ОБРАЗОВАНИЯ ВРАЧЕЙ



# «PRACTICAL MEDICINE»

SCIENTIFIC AND PRACTICAL REVIEWED MEDICAL  
JOURNAL FOR POST-GRADUATE EDUCATION  
OF DOCTORS

## Научно-практический журнал «Практическая медицина» для последипломного образования врачей

Принимает на рассмотрение неопубликованные ранее научные статьи и дискуссионные материалы научного характера кандидатов и докторов наук, преподавателей, аспирантов и студентов старших курсов (в соавторстве).

Наименование и содержание рубрик журнала соответствует отраслям науки и группам специальностей научных работников, определенных распоряжением Минобрнауки России от 28 декабря 2018 г. № 90-р на основании рекомендаций Высшей аттестационной комиссии при Минобрнауки России (далее – ВАК) с учетом заключений профильных экспертных советов ВАК.

Согласно данного распоряжения журнал "Практическая медицина", входящий 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 (далее – Перечень), по группам научных специальностей, считаются включенными в Перечень по следующим научным специальностям и соответствующим им отраслям науки:

- 14.01.01 — Акушерство и гинекология (медицинские науки),
- 14.01.02 — Эндокринология (медицинские науки),
- 14.01.04 — Внутренние болезни (медицинские науки),
- 14.01.05 — Кардиология (медицинские науки),
- 14.01.06 — Психиатрия (медицинские науки),
- 14.01.08 — Педиатрия (медицинские науки),
- 14.01.09 — Инфекционные болезни (медицинские науки),
- 14.01.11 — Нервные болезни (медицинские науки),
- 14.01.25 — Пульмонология (медицинские науки),
- 14.01.28 — Гастроэнтерология (медицинские науки)

Журнал осуществляет научное рецензирование (одностороннее или двустороннее анонимное («слепое»)) всех поступающих в редакцию материалов с целью экспертной оценки. Все рецензенты являются признанными специалистами по тематике рецензируемых материалов. Рецензии хранятся в издательстве и редакции в течение 5 лет.

Редакция журнала направляет авторам представленных материалов копии рецензий или мотивированный отказ.

## Scientific-practical Journal «Practical Medicine» for post-graduate education of doctors

The Journal accepts for review and publication the unpublished scientific articles and debatable scientific materials of Candidates and Doctors of Sciences, lecturers, post-graduate students and students of senior grades (in co-authorship).

The names and content of the Journal rubrics correspond to branches of science and groups of specialities of academic staff, defined by the Order of the Russian Ministry of Education and Science of 28 December 2018 No. 90-r based on recommendations of Higher Attestation Commission under the Russian Ministry of Education and Science (further – HAT) taking into account the conclusions of profile HAT expert councils.

According to the said Order, the "Prakticheskaya Meditsina" (Practical Medicine") Journal, is considered to be included into the List of reviewed academic editions, in which the main scientific results of PhD and doctoral dissertations must be published (further – the List) by groups of academic specialities, in the following academic specialities and corresponding branches of science:

- 14.01.01 — Obstetrics and Gynecology (medical sciences),
- 14.01.02 — Endocrinology (medical sciences),
- 14.01.04 — Internal diseases (medical sciences),
- 14.01.05 — Cardiology (medical sciences),
- 14.01.06 — Psychiatry (medical sciences),
- 14.01.08 — Pediatrics (medical sciences),
- 14.01.09 — Infectious diseases (medical sciences),
- 14.01.11 — Nervous diseases (medical sciences),
- 14.01.25 — Pulmonology (medical sciences),
- 14.01.28 — Gastroenterology (medical sciences)

The Journal carries out scientific reviewing (single blind or double blind) of all submitted materials for their expert evaluation. All reviewers are recognized specialists in the sphere of reviewed materials. Reviews are kept in the editorial office for five years.

The Editorial Board of the Journal sends copies of reviews or motivated rejection to the authors of the submitted materials.

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

### ОГЛАВЛЕНИЕ

#### ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

<b>Д.М. КАЛИМАТОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА</b> Особенности течения беременности и родов при инфекции COVID-19 .....	6
<b>Л.И. МАЛЬЦЕВА, Э.Н. ВАСИЛЬЕВА, Т.Г. ДЕНИСОВА, Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА</b> Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин .....	12
<b>Ю.А. СТЕПАНОВА, В.И. СЕМИНА</b> Патогенетические механизмы и основные подходы доплерографической диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода .....	21

#### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

<b>В.Ф. ДОЛГУШИНА, Н.К. ВЕРЕИНА, Ю.В. ФАРТУНИНА, Т.В. НАДВИКОВА</b> Задержка роста плода: всегда ли гипотрофия новорожденного? .....	28
<b>М.А. КАГАНОВА, Н.В. СПИРИДОНОВА, О.О. ДЕВЯТОВА</b> Влияние микробиоты мочевыводящих путей на преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности .....	35
<b>Ф.К. ТЕТЕЛЮТИНА, Э.Р. ФАЗЛЕЕВА, Т.В. СУШЕНЦОВА, Ю.Н. БАДРИЕВА, Е.В. ВАСИЛЬКОВА</b> Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с пороками сердца .....	42
<b>И.И. МУСИН, Р.А. НАФТУЛОВИЧ, Д.Ф. АБСАЛЯМОВА, Л.В. ЛУЗИНА, Е.М. ПОПОВА, Д.В. АЛТЫНОВ, А.Р. МОЛОКАНОВА, К.Н. ЯЩУК</b> Выбор метода реконструктивных операций при пролапсе гениталий с учетом дополнительных факторов риска .....	46
<b>Е.П. ШАТУНОВА, О.И. ЛИНЁВА, Д.М. КАЛИМАТОВА</b> Клинические и иммунологические аспекты течения беременности и родов у беременных с гриппом А(Н1N1) .....	51
<b>А.Р. САДЫКОВА, В.Н. ОСЛОПОВ, С.А. ПИЛИПЧУК, Д.М. ШАЙДУЛЛИНА</b> Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита у женщин .....	55
<b>Л.А. ДОРОНИНА, Э.А. БАКИРОВА</b> Оценка качества медицинской помощи пациентам с социально приоритетными заболеваниями в сельских ЦРБ на основе критериев оценки качества медицинской помощи .....	60
<b>Х.С. ХАЕРТЫНОВ, В.А. АНОХИН, С.В. ХАЛИУЛЛИНА, Е.Ю. АЛАТЫРЕВ, М.К. КУРБАНОВА, Г.И. ЗАЯЛОВА</b> Диарея-ассоциированный гемолитико-уремический синдром у детей .....	66

#### КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

<b>О.Б. КАЛИНКИНА, Ю.В. ТЕЗИКОВ, И.С. ЛИПАТОВ, О.Р. АРАВИНА, М.В. НЕЧАЕВА, Г.М. СРЕСЕЛИ</b> Истинное вращение плаценты .....	71
<b>Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА, В.И. ЖУРАВЛЕВА</b> Редкий клинический случай формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения в позднем послеоперационном периоде .....	74

#### ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

<b>А.Р. АЗАМАТОВ, Ю.В. ТЕЗИКОВ, И.С. ЛИПАТОВ, О.Б. КАЛИНКИНА</b> Клинико-патогенетическая общность презклампсии разных сроков манифестации .....	78
<b>Ф.Р. НУХБАЛА, Р.И. ГАБИДУЛЛИНА</b> Ассоциация полиморфизма rs11841589 гена KLF5 с риском развития рака эндометрия .....	87

#### ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

<b>Л.А. КОЗЛОВ, Н.В. ЯКОВЛЕВ</b> Профессор В.С. Груздев — корифей науки и двигатель её достижений (к 100-летию Республики Татарстан) .....	90
---	----



## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY CONTENT

### LECTURES FOR DOCTORS

<b>D.M. KALILMATOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA</b> Features of pregnancy and childbirth under COVID-19 infection .....	6
<b>L.I. MALTSEVA, E.N. VASILYEVA, T.G. DENISOVA, Yu.V. GARIFULLOVA</b> Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women .....	12
<b>Yu.A. STEPANOVA, V.I. SEMINA</b> Pathogenetic mechanisms and basic approaches to Doppler diagnostics of perinatal centralization of blood circulation in fetal growth restriction syndrome.....	21

### ORIGINAL ARTICLES

<b>V.F. DOLGUSHINA, N.K. VEREINA, Yu.V. FARTUNINA, T.V. NADVIKOVA</b> Fetal growth restriction: is it always hypotrophy of a newborn? .....	28
<b>M.A. KAGANOVA, N.V. SPIRIDONOVA, O.O. DEVIATOVA</b> Influence of urinary tract microbiota on premature rupture of membranes at term pregnancy .....	35
<b>F.K. TETELYUTINA, E.R. FAZLEEVA, T.V. SUSHENTSOVA, Yu.N. BADRIEVA, E.V. VASIL'KOVA</b> Features of the course of pregnancy and childbirth in HIV-infected women with heart defects .....	42
<b>I.I. MUSIN, R.A. NAFTULOVICH, D.F. ABSALYAMOV, L.V. LUZINA, E.M. POPOVA, D.V. ALTYNOV, A.R. MOLOKANOVA, K.N. YASHCHUK</b> Choice of reconstructive operations method for genital prolapse with additional risk factors .....	46
<b>E.P. SHATUNOVA, O.I. LINEVA, D.M. KALIMATOVA</b> Clinical and immunological aspects of pregnancy and childbirth in pregnant women with influenza A (H1N1).....	51
<b>A.R. SADYKOVA, V.N. OSLOPOV, S.A. PILIPCHUK, D.M. SHAYDULLINA</b> Distribution of risk factors of cardiovascular diseases in quartiles of velocity of sodium-lithium exchange transport in erythrocyte membrane in women .....	55
<b>L.A. DORONINA, E.A. BAKIROVA</b> Estimating the quality medical assistance to patients with socially prioritized diseases in rural hospitals of the Central Regional Hospital based on criteria of quality medical assistance .....	60
<b>Kh.S. KHAERTYNOV, V.A. ANOKHIN, S.V. KHALIULLINA, E.Yu. ALATYREV, G.M. KURBANOVA, G.V. ZAYALOVA</b> Diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome in children .....	66

### CLINICAL CASES

<b>O.B. KALINKINA, YU.V. TEZIKOV, I.S. LIPATOV, O.R. ARAVINA, M.V. NECHAEVA, G.M. SRESELI</b> True ingrowth of a placenta .....	71
<b>Yu.V. GARIFULLOVA, V.I. ZHURAVLEVA</b> Rare clinical case of uterine scar dehiscence after cesarean section in late postoperative period.....	74

### ARTICLES BASED ON DISSERTATIONS

<b>A.R. AZAMATOV, YU.V. TEZIKOV, I.S. LIPATOV, O.B. KALINKINA</b> Clinical and pathogenetic sameness of preeclampsia with different terms of manifestation.....	78
<b>F.R. NUHBALA, R.I. GABIDULLINA</b> Association of KLF5 gene rs11841589 polymorphism with the risk of endometrial cancer.....	87

### HISTORY OF MEDICINE

<b>L.A. KOZLOV, N.V. YAKOVLEV</b> Professor V.S. Gruzdev — coryphaeus of science and engine for scientific achievements (to the 100th anniversary of the Republic of Tatarstan).....	90
---	----

## ЛЕКЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ВРАЧЕЙ

УДК 616.316.1-002

**Д.М. КАЛИМАТОВА, Ю.Э. ДОБРОХОТОВА**

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова  
МЗ РФ, г. Москва

# Особенности течения беременности и родов при инфекции COVID-19

### Контактная информация:

**Калиматова Донна Магомедовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, главный врач клиники «Академия здоровья»

**Адрес:** г. Москва, ул. Профсоюзная, д. 34, кв. 57, **тел.** +7-926-922-77-07, **e-mail:** 9227707@gmail.com

**Цель работы** — анализ литературных данных об особенностях течения беременности и ее исходах у женщин, инфицированных вирусом COVID-19.

Приведены общие сведения об особенностях эпидемиологии инфекции, этиологии и патогенезе заболевания. Проанализированы представленные на текущий момент сведения о течении беременности у пациенток, инфицированных COVID-19, отмечено, что клинические характеристики беременных с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 аналогичны таковым у небеременных инфицированных женщин. Доказательств вертикальной передачи SARS-CoV-2 на поздних сроках беременности не выявлено. Имеющиеся данные об особенностях течения инфекции COVID-19 при беременности свидетельствуют об отсутствии повышенного риска для матери и плода.

Считают, что ведение беременных пациенток следует индивидуализировать на основе учета акушерских показаний и состояния здоровья матери/плода. Важно учитывать, что нынешняя пандемия COVID-19 вызывает у беременных психологический стресс и беспокойство, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение беременности.

**Ключевые слова:** беременность, COVID-19, осложнения беременности, кесарево сечение, новорожденные.

(Для цитирования: Калиматова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Особенности течения беременности и родов при инфекции COVID-19. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 6-11)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-6-11

**D.M. KALILMATOVA, Yu.E. DOBROKHOTOVA**

Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of MOH RF, Moscow

# Features of pregnancy and childbirth under COVID-19 infection

### Contact:

**Kalimatova D.M.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of Therapy Faculty, Chief Doctor of «Health Academy» clinic

**Address:** 34 Profsoyuznaya Str., apt. 57, Moscow, Russian Federation, **tel.** +7-926-922-77-07, **e-mail:** 9227707@gmail.com

**The research objective** is to analyze literature data on pregnancy features and outcomes in COVID-19 infected women.

General information on the infection epidemiology, characteristics, etiology and pathogenesis of the disease is provided. Information on the current course of pregnancy in COVID-19 infected patients is analyzed. It is noted that the clinical characteristics of pregnant women with confirmed SARS-CoV-2 infection are similar to those in non-pregnant infected women. There is no evidence of vertical transmission of SARS-CoV-2 in late pregnancy. The available data on the features of COVID-19 infection during pregnancy indicate the absence of an increased risk for the mother and fetus.

It is believed that the management of pregnant patients should be individualized on the basis of obstetric indications and the state of maternal/fetal health. It is important to consider that the current COVID-19 pandemic causes psychological stress and anxiety in pregnant women, which may have an adverse effect during pregnancy.

**Key words:** pregnancy, COVID-19, pregnancy complications, cesarean section, newborns.

(For citation: Kalimatova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Features of pregnancy and childbirth under COVID-19 infection. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 6-11)



**Введение.** Нынешняя вспышка нового заболевания — острого респираторного синдрома, вызываемого коронавирусом (COVID-19), возникла в Китае в декабре 2019 г. и впоследствии распространилась на другие страны. 30 января 2020 г. Чрезвычайный комитет Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) объявил глобальную чрезвычайную ситуацию в области здравоохранения, менее чем через месяц в КНР были подтверждены более 80 000 случаев заболевания [1-3]. 11 марта 2020 г. ВОЗ объявила пандемию, вызванную COVID-19 [3].

Несмотря на усилия, предпринимаемые правительствами многих стран и органами здравоохранения, распространение COVID-19 в мире в настоящее время продолжается. Во многих странах нынешняя динамика заболеваний напоминает таковую, наблюдаемую в Китае после появления COVID-19.

К настоящему времени установлено, что для этого возбудителя характерна быстрая передача в популяции и развитие нозокомиальных инфекций, поэтому необходима ранняя диагностика заболевания, принятие и реализация мер быстрого реагирования на инфекцию [4]. Важно подчеркнуть, что коронавирус (SARS-CoV-2) характеризуется высокой трансмиссивностью, темпы роста заболеваемости представляют собой экспоненциальную кривую с коэффициентом от 2,2 до 3,6 [5, 6]. Быстрое увеличение числа лиц с подозрением на инфекцию и подтвержденных случаев COVID-19 предполагает, что передача вируса может происходить как воздушно-капельным, так и фекально-оральным путем. Передача вируса от больных с легкой формой заболевания до начала клинических проявлений или от лиц с бессимптомным носительством может снизить эффект используемых в настоящее время в разных странах стратегий изоляции [7, 8].

**Патогенез заболевания.** Корonavирусы представляют собой большое семейство вирусов, которые вызывают проявления симптомов острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) от легких до тяжелых проявлений, таких как тяжелый острый респираторный синдром (SARS) и ближневосточный респираторный синдром (MERS). Тяжелый острый респираторный синдром, вызванный коронавирусом (SARS-CoV), вызвал вспышку заболевания в Китае в 2002 г. [9, 10], коронавирус MERS (MERS-CoV) — возбудитель, который явился причиной вспышки тяжелых ОРВИ на Ближнем Востоке в 2012 г. [11]. SARS-CoV-2 является седьмым идентифицированным членом семейства коронавирусов, которые являются патогенными для человека. Основные симптомы заболевания, включающие лихорадку, кашель и астению, аналогичны таковым, которые возникают при инфекциях SARS-CoV и MERS-CoV [12].

Корonavирусы — крупные одноцепочечные РНК-вирусы, способные инфицировать человека и ряд видов животных. SARS-CoV-2 принадлежит к роду бета-корonavируса, последовательность генома SARS-CoV-2 примерно на 90% идентична таковой генома коронавируса летучей мыши, на 80% — SARS-CoV и на 50% — MERS-CoV [13, 14].

SARS-CoV-2 содержит четыре ключевых структурных белка: нуклеокапсидный (N), спайковый (S), малый мембранный белок (SM) и мембранный гликопротеин (M). Ангиотензинпревращающий фермент 2 (ACE2), который экспрессируется на альвеолярных эпителиальных клетках типов I и II, является основным рецептором SARS-CoV-2. В свя-

зи с этим инфекция вызывает респираторные симптомы. Также этот рецептор экспрессируется в небольшом количестве в кишечнике, поэтому в отдельных случаях в качестве симптомов инфекции наблюдаются диарея и рвота [12, 13].

Белок S необходим для слияния вируса с клеткой-хозяином путем взаимодействия с рецептор-связывающим доменом. Этот белок включает две субъединицы — S1 и S2. S1 определяет клеточный тропизм, S2 опосредует слияние вирус-клеточной мембраны. После слияния мембран вирусная РНК высвобождается в цитоплазму и начинается репликация вируса. Вновь образованные зародыши вирусных частиц затем сливаются с плазматической мембраной через вирион содержащие пузырьки для высвобождения вируса [14, 15].

Примечательно, что SARS-CoV также использует рецепторы к ангиотензин-превращающему ферменту 2 типа (ACE2) в качестве рецептора для входа в клетку, однако способность SARS-CoV-2 связываться с рецепторами в 10-20 раз выше, чем у SARSCoV. У мужчин уровень экспрессии рецепторов ACE2 обычно выше, чем у женщин. Также следует отметить, что у лиц монголоидной расы отмечаются более высокие уровни экспрессии ACE2 в альвеолярных клетках по сравнению с европеоидами и афроамериканцами [15].

После контакта с инфицированным пациентом средний инкубационный период составляет около 5 дней, в диапазоне от 1 до 14 дней [5]. Сообщают, что спектр клинических проявлений инфекций SARS-CoV-2 варьирует от бессимптомных инфекций до тяжелой дыхательной недостаточности. Тем не менее, в большинстве случаев заболевание протекает так же, как у пациентов с ОРВИ и MERS. Наиболее частые симптомы — лихорадка и кашель, которые часто сопровождаются поражением нижних дыхательных путей с неблагоприятными клиническими исходами у пожилых пациентов и больных с сопутствующими заболеваниями.

Подтверждение инфекции требует тестирования нуклеиновых кислот на образцах тканей, полученных из дыхательных путей (например, мазки из глотки) [16].

В рамках одного из исследований были проанализированы описания приблизительно 45 000 случаев COVID-19 в Китае. Было показано, что в большинстве случаев (86%) течение заболевания было легким, в 14 % случаях — тяжелым (с проявлениями одышки частотой  $\geq 30$ /мин, насыщение крови кислородом составило  $\leq 93\%$ , парциальное давление кислорода во фракции вдыхаемого кислорода  $< 300$ , с наличием инфильтратов в легких более чем в 50% случаев) и критическим — 5% (с развитием дыхательной недостаточности, септического шока, дисфункции или недостаточности нескольких органов).

Общая летальность инфицированных пациентов составила 2,3%, у больных в возрасте 70-79 лет — 8,0% у пациентов в возрасте 80 лет и старше — 14,8%. Установлено, что показатели летальности выше у пациентов с сопутствующими заболеваниями от 5,6 до 10,5%, в зависимости от вида патологии [16]. Уровень летальности при инфекциях SARS и MERS составил соответственно 9,6 и 35% [17].

Можно предположить, что истинное количество инфицированных COVID-19 выше, чем количество зарегистрированных случаев, что обусловлено сложностью выявления легких и бессимптомных случаев заболевания в дополнение к недостаточ-

ным возможностям тестирования COVID-19 в большинстве стран, охваченных пандемией [16].

**COVID-19 и беременность.** Иммуносупрессия и другие физиологические изменения во время беременности способствуют высокой восприимчивости организма женщины к патогенам, вызывающим ОРВИ и пневмонию [18], что может потребовать госпитализации в отделение интенсивной терапии и проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [19].

Как известно, концентрации гормонов и уровень иммунокомпетентности значительно варьируют на протяжении всей беременности. Ранняя беременность более подвержена риску развития различных осложнений вследствие адаптивных изменений, которые являются ответом на появление в организме женщины антигенов плода. В дальнейшем, как правило, происходит стабилизация с постепенной корректировкой состояния иммунной и эндокринной систем матери, наибольшая стабильность характерна для поздних стадий беременности. Ранняя беременность является критическим периодом развития органов плода, иммунная система особенно чувствительна на этой стадии, что, безусловно, влияет на течение инфекций [20].

Опыт предыдущих эпидемий респираторных вирусов позволяет составить некоторое представление о восприимчивости организма беременной к COVID-19 и возможной частоте осложнений во время беременности. Во время эпидемии вируса свиного гриппа типа А (H1N1) в 2009 г. у беременных отмечался более высокий риск осложнений, госпитализация этого контингента была в 4 раза выше, чем в общей популяции населения [21].

Эпидемия атипичной пневмонии в 2002-2003 гг. привела к 8 442 случаям заболевания и 916 случаям летальных исходов, при этом исходы у беременных были хуже, чем у небеременных. У пациенток, инфицированных SARS-CoV, отмечалось увеличение частоты преждевременных родов и аборт [22]. Примерно 50% беременных женщин с ОРВИ нуждались в интенсивной терапии, 33% — в проведении ИВЛ, уровень смертности беременных женщин в этот период достиг 25% [20].

При эпидемии MERS было зафиксировано 2500 подтвержденных случаев заболевания, которые привели к 858 летальным исходам. Было установлено, что MERS значительно быстрее приводит к дыхательной недостаточности, для этого заболевания был характерен более высокий уровень летальности по сравнению с SARS. При этом свидетельств вертикальной передачи MERS или SARS отмечено не было. На основании этого можно утверждать, что инфекции SARS-CoV и MERS-CoV, как и H1N1, ассоциированы с более высокой частотой осложнений беременности [22].

Вирусные инфекции могут вызвать синдром, известный как вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ВГФЛГ). У пациентов с ВГФЛГ наблюдается молниеносная гиперцитокинемия и полиорганная недостаточность, которые в конечном итоге приводят к смерти. Поражение легких, включая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), выявляется у 50% пациентов с ВГФЛГ. При критических формах COVID-19 цитокиновый профиль в значительной степени напоминает таковой у пациентов с ВГФЛГ, при этом повышение уровней провоспалительных интерлейкинов, в том числе ФНО- $\alpha$ , ассоциировано с высоким уровнем летальности [23].

Известно, что для беременности характерен своего рода модулирующий эффект в отношении иммунной системы. Хорионический гонадотропин человека и прогестерон ингибируют Th1-провоспалительный путь активации посредством снижения уровня ФНО- $\alpha$  [24]. Есть мнение, что подобные изменения функции иммунной системы в значительной степени защищают беременную от синдрома цитокинового шторма и связанных с ним осложнений и летальности [1].

В настоящее время в доступной литературе представлен ряд исследований особенностей инфекции COVID-19 у беременных. В нескольких исследованиях были проанализированы данные 69 пациенток, в том числе 5 женщин во втором триместре беременности, остальные пациентки были на третьем триместре беременности. У большинства женщин наблюдались легкие или умеренные симптомы ОРВИ, из них 3 женщины нуждались в проведении интенсивной терапии. Преждевременные роды произошли у 8 из 61 родивших женщин [25-28].

Совместное исследование специалистов ВОЗ и Китая, в которое были включены 147 беременных женщин из КНР (64 подтвержденных и 82 подозреваемых случая COVID-19, одна бессимптомная пациентка), показало, что у 8% женщин была тяжелая форма заболевания, у 1% — критическое течение заболевания. Был сделан вывод о том, что для беременных с COVID-19 не характерен высокий риск развития тяжелой формы инфекции [29]. Безусловно, большое количество беременных женщин с бессимптомным или легкими симптомами заболевания не были включены в эту статистику. Один случай инфицирования SARS-CoV-2 у новорожденного был подтвержден через 36 ч после рождения, при этом неясно, было ли это связано с вертикальной передачей инфекции от матери ребенку [30].

Elshafeey F. et al. (2020) проанализировали данные 33 оригинальных исследований, в которых сообщалось о 385 женщинах, перенесших инфекцию COVID-19 в период беременности. В этих сообщениях представлены: одно исследование типа «случай-контроль» из Китая [31], ряд клинических случаев (Австралия [32], Китай [33-35], Южная Корея [36], США [37] и другие страны). В этих сообщениях были представлены данные за период с 8 декабря 2019 г. по 19 апреля 2020 г. Возраст женщин, включенных в исследование, варьировал от 21 до 42 лет. Срок гестации на момент постановки диагноза варьировал от 6 до 41 недели беременности, у 276 (71,7%) женщин на сроке позже 24 недель беременности, у 109 (28,3%) — на ранних сроках беременности.

Инфекция протекала бессимптомно у 29 (7,5%) женщин. Симптомы на момент постановки диагноза были зарегистрированы у большинства пациенток ( $n = 356$ , 92,5%), наиболее частыми из них были: повышение температуры тела ( $n = 259$ , 67,3%); кашель ( $n = 253$ , 65,7%); одышка ( $n = 28$ , 7,3%); диарея ( $n = 28$ , 7,3%); боль в горле ( $n = 27$ , 7,0%); усталость ( $n = 27$ , 7,0%); миалгия ( $n = 24$ , 6,2%); и озноб ( $n = 21$ , 5,5%).

Другие симптомы были зарегистрированы менее чем у 5% женщин и включали заложенность носа, сыпь, образование мокроты, головную боль, недомогание и потерю аппетита. У 19 (4,9%) женщин симптомы проявились в послеродовом периоде.

Лабораторное подтверждение COVID-19 с использованием метода полимеразной цепной реак-

ции (ПЦР) было выполнено у 346 (89,9%) женщин. Образцы собирали путем выполнения мазков из носоглотки. Дополнительно были собраны образцы мочи, кала и мокроты. Клинические и рентгенологические признаки послужили основанием для постановки диагноза у 39 (10,1%) женщин. Рентгенологические исследования (компьютерная томография — КТ) грудной клетки были выполнены 161 (41,8%) женщине, при этом данные, доступные для анализа, были представлены от 125 (32,5%) пациенток. Из этого количества случаев типичные двусторонние признаки поражения легких, по данным КТ грудной клетки, наблюдались у 99 (79,2%) женщин, односторонние — у 22 (17,6%) пациенток. У 4 (3,2%) женщин по результатам КТ грудной клетки не было выявлено патологических изменений. Преобладающим рентгенологическим паттерном была непрозрачность по типу «матового стекла» — у 102 (81,6%) женщин, консолидация — в 22 (17,6%) случаях. Утолщение прилежащей плевры было отмечено у одной (0,8%) женщины, выпот в плевральной полости у 9 (7,2%), ателектаз у одной (0,8%) пациентки.

Изменения лабораторных показателей у этих женщин включали: повышение уровня D-димера — в 86 (22,3%) случаях, увеличение С-реактивного белка — у 72 (18,7%) женщин, лимфоцитопению — у 54 (14,0%), умеренное увеличение ферментов печени (аспартатаминотрансферазы — у 22 (5,7%) пациенток, аланинаминотрансферазы — у 21 (5,45%) пациентки), тромбоцитопению — у 4 (1,0%) женщин.

Роды на фоне инфекции произошли у 252 (65,5%) женщин, беременность продолжалась у 124 (32,2%) женщин, медицинский аборт был произведен 4 (1,0%) женщинам, самопроизвольный аборт произошел у 3 (0,8%) пациенток, у 2 (0,5%) была диагностирована трубная беременность.

Среди 252 родивших 175 (69,4%) пациенткам было выполнено кесарево сечение, у 77 (30,6%) роды произошли естественным путем. Сведения об использованной анестезии были представлены у 57 женщин, при этом нейроаксиальная анестезия (непрерывная эпидуральная, комбинированная спинально-эпидуральная или спинальная) использовалась в 53 (93,0%) случаях, общая эндотрахеальная анестезия — у 4 (7,0%) пациенток. При выполнении непрерывной эпидуральной анестезии у 12 женщин развилась гипотензия.

Степень тяжести заболевания была легкой у 368 (95,6%) женщин, тяжелой у 14 (3,6%) и критической — у 3 (0,8%) пациенток. В критических случаях был отмечен синдром полиорганной недостаточности (СПН), включая ОРДС. 17 (4,4%) женщин нуждались в лечении в отделении интенсивной терапии, среди них 6 (1,6%) женщинам потребовалось проведение ИВЛ, в том числе одной из них экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО). Все описанные выше случаи госпитализации в отделение интенсивной терапии закончились улучшением и выпиской пациенток, за исключением одного случая летального исхода.

Анализ сведений о 256 новорожденных показал, что в отделение интенсивной терапии поступили 8 (3,1%) новорожденных, у 3 (1,2%) был диагностирован респираторный дистресс-синдром, у 3 (1,2%) — неонатальная пневмония. 3 случая окончились летальными исходами. 2 мертворождения были зарегистрированы у двух женщин в кри-

тическом состоянии (одна материнская смерть и одна женщина на ЭКМО). Одна ранняя неонатальная смерть произошла из-за осложнений, связанных с недоношенностью после кесарева сечения на 34 неделе по причине предродового кровотечения.

У четверых (1,6%) новорожденных, родившихся с помощью кесарева сечения, был положительный результат ПЦР на COVID-19, у них была диагностирована легкая форма заболевания, эти новорожденные выздоровели и были выписаны.

Необходимо учитывать, что нередко у беременных пациенток, госпитализированных с симптомами COVID-19, может быть принято решение о выполнении планового кесарева сечения, которое вызвано так называемым «эпидемическим давлением», хотя его можно было бы избежать в конкретном клиническом.

В настоящее время отсутствуют исследования по описанию акушерских осложнений при тяжелом течении COVID-19 в течение первого триместра беременности.

При инфекциях, вызываемых другими коронавирусами, в частности, атипичной пневмонии и MERS, корреляции частоты инфицирования с частотой выявления пороков развития у плода и новорожденного. Однако этот аспект должен быть тщательно изучен при текущей эпидемии, вызванной COVID-19, поскольку клиническое течение заболевания и реакция организма на проводимое лечение, по-видимому, отличаются от таковых при предыдущих вспышках, вызываемых другими типами коронавирусов [38].

К настоящему времени появляющиеся сообщения, в которых отмечается, что клинические характеристики беременных с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 аналогичны таковым у небеременных женщин с пневмонией COVID-19. Доказательств вертикальной передачи SARS-CoV-2 на поздних сроках беременности не выявлено. В то же время Elshafeey F. Et al. (2020) считают потенциально возможной вертикальную передачу COVID-19. У четырех новорожденных с подтвержденной инфекцией с помощью ПЦР пробы, взятые из крови пуповины и амниотической жидкости, были отрицательными. Однако доказательства того, что описанные случаи явились результатом вертикальной передачи, отсутствуют. Отрицательные результаты тестов на наличие COVID-19 в грудном молоке в 26 случаях, вероятно, свидетельствуют об отсутствии необходимости прерывания грудного вскармливания [1].

Необходимо проведение дальнейших исследований для уточнения особенностей эпидемиологии и патогенеза инфекции SARS-CoV-2 во время беременности, включая такие аспекты, как срок инфицирования матери, гестационный возраст, сопутствующая патология, частота неблагоприятных исходов. Предварительные наблюдения инфицированных беременных позволяют предположить оптимистический прогноз клинического течения заболевания.

Следует учитывать, что пандемия COVID-19 способствовала широкому распространению психологического стресса и повышению тревожности населения в целом, в том числе и беременных. К другим факторам, существенно влияющим на особенности течения беременности и ее исходы при текущей пандемии, относят:

— потенциальная вероятность заражения SARS-CoV-2 во время визитов к врачам;

— необходимость срочного прерывания беременности путем выполнения планового кесарева сечения;

— широкое использование гипохлорита натрия и алкоголя в качестве дезинфицирующих средств, что может оказывать токсическое влияние на плод и потенциальные послеродовые осложнения [39].

**Заключение.** Последние эпидемиологические данные об особенностях течения инфекции COVID-19 при беременности свидетельствуют об отсутствии повышенного риска для матери и плода. Течение болезни после заражения вирусом у беременных женщин не отличается от такового у женщин аналогичных возрастных групп.

Согласно определению ВОЗ о преждевременных родах до 37 недель беременности и предполагаемой частоте преждевременных родов 10% (WHO, 2018), показатели преждевременных родов у беременных женщин, пораженных COVID-19, по-видимому, соответствуют таковым в целом в популяции.

Последние данные свидетельствуют об отсутствии связи между вертикальной передачей инфекции и пороками развития плода. В связи с этим ведение беременных пациентов следует индивидуализировать на основе учета акушерских показаний и состояния здоровья матери/плода. Важно учитывать, что нынешняя пандемия COVID-19 вызывает у беременных психологический стресс и беспокойство, которые могут оказывать неблагоприятное воздействие на течение беременности. При этом, безусловно, необходимо помнить о необходимости выполнения рекомендаций, касающихся социальной изоляции и карантина.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Elshafeey F., Magdi R., Hindi N. et al., A systematic scoping review of COVID-19 during pregnancy and childbirth // *Int J. Gynaecol. Obstet.* — 2020. doi: 10.1002/ijgo.13182. [Epub ahead of print]
2. Monteleone P.A., Nakano M., Lazar V. et al. A review of initial data on pregnancy during the COVID-19 outbreak: implications for assisted reproductive treatments // *JBRA Assist. Reprod.* — 2020. — Vol. 24 (2). — P. 219-225. doi: 10.5935/1518-0557.20200030.
3. WHO — World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report — 41. 2020a. Available at: [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200301-sitrep-41-covid-19.pdf?sfvrsn=6768306d_2).
4. Hellewell J., Abbott S., Gimma A. et al. Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases C-WG, 2020.
5. Li Q., Guan X., Wu P. et al. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 1199-207.
6. Zhao S., Lin Q., Ran J. et al. Preliminary estimation of the basic reproduction number of novel coronavirus (2019-nCoV) in China, from 2019 to 2020: A data-driven analysis in the early phase of the outbreak // *Int. J. Infect. Dis.* — 2020. — Vol. 92. — P. 214-217.
7. Khan S., Siddique R., Shereen M. et al. The emergence of a novel coronavirus (SARSCoV-2), their biology and therapeutic options // *J. Clin. Microbiol.* — 2020. [Epub ahead of print] DOI: 10.1128/JCM.00187-20
8. Rothe C., Schunk M., Sothmann P. et al. Transmission of 2019-nCoV Infection from an Asymptomatic Contact in Germany // *N. Engl. J. Med.* — 2020. — Vol. 382. — P. 970-971. DOI:10.1056/NEJMc2001468
9. Drosten C., Gunther S., Preiser W. et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1967-1976.
10. Ksiazek T.G., Erdman D., Goldsmith C.S. et al. SARS Working Group. A novel coronavirus associated with severe acute respiratory syndrome // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348. — P. 1953-1966.
11. Zaki A.M., van Boheemen S., Bestebroer T.M. et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia // *N. Engl. J. Med.* — 2012. — Vol. 367. — P. 1814-1820.
12. Liu J., Zheng X., Tong Q. et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV // *J. Med. Virol.* — 2020. — Vol. 92. — P. 491-494. DOI: 10.1002/jmv.25709
13. Lu R., Zhao X., Li J. et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395. — P. 565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
14. Guo Y.R., Cao Q.D., Hong Z.S. et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak — an update on the status // *Mil. Med. Res.* — 2020. — Vol. 7. — P. 11. DOI:10.1186/s40779-020-00240-0
15. Sun P., Lu X., Xu C. et al. Understanding of COVID-19 based on current evidence // *J. Med. Virol.* — 2020. — [Epub ahead of print] DOI:10.1002/jmv.25722
16. Wu Z., McGoogan J.M. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention // *JAMA.* — 2020. — [Epub ahead of print] DOI: 10.1001/jama.2020.2648
17. Hui D.S., E I.A., Madani T.A. et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China // *Int. J. Infect. Dis.* — 2020. — Vol. 91. — P. 264-266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009
18. Jamieson D.J., Theiler R.N., Rasmussen S.A. Emerging infections and pregnancy // *Emerg. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1638-1643. DOI: 10.3201/eid1211.060152
19. Goodnight W.H., Soper D.E. Pneumonia in pregnancy // *Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 33. — P. 390-397. DOI: 10.1097/01.ccm.0000182483.24836.66
20. Wong S.F., Chow K.M., Leung T.N. et al. Pregnancy and perinatal outcomes of women with severe acute respiratory syndrome // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191. — P. 292-297. DOI: 10.1016/j.ajog.2003.11.019
21. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al. Novel Influenza A (H1N1) Pregnancy Working Group. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // *Lancet.* — 2009. — Vol. 374. — P. 451-458. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61304-0
22. Schwartz D.A., Graham A.L. Potential Maternal and Infant Outcomes from (Wuhan) Coronavirus 2019-nCoV Infecting Pregnant Women: Lessons from SARS, MERS, and Other Human Coronavirus Infections // *Viruses.* — 2020. — Vol. 12 (2). pii: E194. DOI:10.3390/v12020194
23. Mehta P., McAuley D.F., Brown M. et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* — 2020. — Vol. 395. — P. 1033-1034.
24. Mor G., Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2010. — Vol. 63. — P. 425-433.
25. Chen S., Huang B., Luo D.J. et al. Pregnant women with new coronavirus infection: a clinical characteristics and placental pathological analysis of three cases // *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* — 2020. — Vol. 49: E005. DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200225-00138
26. Fan C., Lei D., Fang C. et al. Perinatal Transmission of COVID-19 Associated SARS-CoV-2: Should We Worry? // *Clin. Infect. Dis.* — 2020. — [Epub ahead of print] DOI: 10.1093/cid/ciaa226
27. Liu Y., Chen H., Tang K., Guo Y. Clinical manifestations and outcome of SARS-CoV-2 infection during pregnancy // *J. Infect.* — 2020. [Epub ahead of print] DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.028
28. Wang X., Zhou Z., Zhang J. et al. A case of 2019 Novel Coronavirus in a pregnant woman with preterm delivery // *Clin. Infect. Dis.* — 2020. [Epub ahead of print] DOI:10.1093/cid/ciaa200
29. WHO — World Health Organization. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020D. Available at: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>.
30. Wang S., Guo L., Chen L. et al. A case report of neonatal COVID-19 infection in China // *Clin. Infect. Dis.* — 2020. — [Epub ahead of print] DOI:10.1093/cid/ciaa225
31. Li N., Han L., Peng M. et al. Maternal and neonatal outcomes of pregnant women with COVID-19 pneumonia: a case-control study // *Clin. Infect. Dis.* — 2020. — [Epub ahead of print].
32. Lowe B., Bopp B. COVID-19 vaginal delivery — a case report // *Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol.* — 2020. [Epub ahead of print].
33. Zhou R., Chen Y., Lin C. et al. Asymptomatic COVID-19 in pregnant woman with typical chest CT manifestation: a case report // *Chin. J. Perinat. Med.* — 2020. — Vol. 23. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-20200220-00134.
34. Yao L., Wang J., Zhao J. et al. Asymptomatic COVID-19 infection in pregnant woman in the third trimester: a case report // *Chin. J. Perinat. Med.* — 2020. — Vol. 23. DOI: 10.3760/cma.j.cn113903-2020221-00143.
35. Xiong X., Wei H., Zhang Z. et al. Vaginal Delivery Report of a Healthy Neonate Born to a Convalescent Mother with COVID-19 // *J. Med. Virol.* — 2020. [Epub ahead of print].
36. Lee D.H., Lee J., Kim E. et al. Emergency cesarean section on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) confirmed patient // *Korean J. Anesthesiol.* — 2020. [Epub ahead of print].



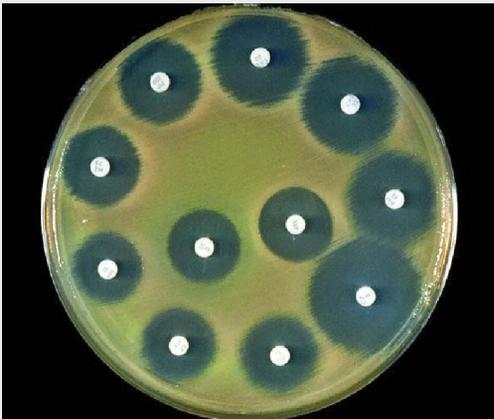
37. Iqbal S.N., Overcash R., Mokhtari N. et al. An Uncomplicated Delivery in a Patient with Covid-19 in the United States // N. Engl. J. Med. — 2020. — Vol. 382 (16):e34.

38. Chen H., Guo J., Wang C. et al. Clinical characteristics and intrauterine vertical transmission potential of COVID-19 infection in

nine pregnant women: a retrospective review of medical records // Lancet. — 2020. — Vol. 395. — P. 809-815.

39. RashidiFakari F., Simbar M. Coronavirus Pandemic and Worries during Pregnancy; a Letter to Editor // Arch. Acad. Emerg. Med. — 2020. — Vol.8: e21. PMID: 32185371

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### УСТОЙЧИВЫЙ К ТЕРАПИИ ЗОЛОТИСТЫЙ СТАФИЛОКОКК ПОБЕДИЛИ ПРИРОДНЫМ ЛЕКАРСТВОМ

Австралийские исследователи обнаружили антибиотик, способный справляться со стойкими бактериальными инфекциями, нередко присоединяющимися к вирусным заболеваниям вроде COVID-19, пишет 9News. Специалисты Мельбурнского университета доказали, что природный антибиотик, тейксобактин, может быть полезен для лечения респираторных инфекций.

В частности, средство убивает устойчивый к антибиотикам золотистый стафилококк (вызывает инфекции кожи, крови, слизистых, костной ткани, суставов, менингит и эндокардит). Эта супербактерия часто поражает жертв вирусных инфекций - гриппа и коронавируса. Тейксобактин одновременно

предотвращает развитие устойчивости патогена и уничтожает его.

Также новый антибиотик, действующий и против грамположительных, и против грамотрицательных бактерий, обнаружили сотрудники Принстонского университета. Они подчеркивают: бороться с грамотрицательными бактериями в особенности непросто, ведь они защищены от лекарств внешней оболочкой. Однако для соединения SCH-79797 (иррезистина) это не проблема.

Источник: [www.meddaily.ru](http://www.meddaily.ru)

УДК 618.2

**Л.И. МАЛЬЦЕВА<sup>1</sup>, Э.Н. ВАСИЛЬЕВА<sup>2,3</sup>, Т.Г. ДЕНИСОВА<sup>2,3</sup>, Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова МН и ВО РФ, г. Чебоксары<sup>3</sup>Институт усовершенствования врачей МЗ РЧ, г. Чебоксары<sup>4</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин

**Контактная информация:****Мальцева Лариса Ивановна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.** +7-905-314-40-51, **e-mail:** laramalc@mail.ru

*В статье представлен анализ данных литературы о связи обеспеченности витамином D с течением беременности у женщин. Подчеркнута высокая частота дефицита витамина D у беременных, проживающих на различных широтах и неблагоприятное влияние на благополучие во время беременности. Сывороточный уровень 25OHD < 32 нг/мл повышает риск развития у матери преэклампсии, гестационного сахарного диабета, преждевременных родов, увеличивает частоту кесарева сечения, бактериального вагиноза; у плода и новорожденного приводит к низкому весу при рождении, снижению роста бедра внутриутробно, младенческой сердечной недостаточности, краниотабесу, острой инфекции нижних дыхательных путей, гипокальциемии. Проанализированы рекомендуемые дозы витамина D для профилактики тяжелых осложнений беременности. Сделан вывод о необходимости коррекции дефицита или недостаточности витамина D в сыворотке крови до оптимального уровня 40 нг/мл, гарантирующего благоприятное течение беременности.*

**Ключевые слова:** витамин D, 25(OH)D, беременность, осложнения беременности, преэклампсия, гестационный сахарный диабет, задержка роста плода.

**(Для цитирования:** Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Гарифуллова Ю.В. Влияние витамина D на течение и исходы беременности у женщин. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 12-20)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-12-20

**L.I. MALTSEVA<sup>1</sup>, E.N. VASILYEVA<sup>2,3</sup>, T.G. DENISOVA<sup>2,3</sup>, Yu.V. GARIFULLOVA<sup>4</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan<sup>2</sup>Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary<sup>3</sup>Institute for Doctors' Advanced Education, Cheboksary<sup>4</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

## Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women

**Contact:****Maltseva L.I.** — MD, Professor of the department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 36 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.** +7-905-314-40-51, **e-mail:** laramalc@mail.ru

*The article presents analysis of literature data on the relation between vitamin D provision and pregnancy course in women. The authors emphasize high frequency of vitamin D deficit in pregnant women living in various latitudes, and its adverse influence on health during pregnancy. Blood serum level of 25OHD < 32 ng/ml increases the risk of preeclampsia, gestation diabetes mellitus in mother and pre-mature births, increases the frequency of cesarean section and bacterial vaginosis; leads to low weight of a fetus and a newborn, to inhibition of hip growth in a fetus, impaired cardiac function in babies, craniotabes, acute infection of lower respiratory tract, and hypocalcaemia. The recommended doses of vitamin D are analyzed to prevent severe complications of pregnancy. Conclusion is made about the need to correct efficiency or insufficiency of vitamin D in blood serum up to its optimal level of 40 ng/ml, which ensured favorable course of pregnancy.*

**Key words:** vitamin D, 25(OH)D, pregnancy, complications of pregnancy, preeclampsia, gestation diabetes mellitus, fetus growth inhibition.

**(For citation:** Maltseva L.I., Vasilyeva E.N., Denisova T.G., Garifullova Yu.V. Influence of vitamin D on the course and outcomes of pregnancy in women. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 12-20)



На сегодняшний день пандемия связанная с недостаточностью и дефицитом витамина D затрагивает всю мировую популяцию, включая наиболее уязвимые группы населения: дети и подростки, беременные и кормящие женщины, женщины в менопаузе, пожилые люди. Недостаточность витамина D встречается почти у 50% всех людей земного шара. Один миллиард человек во всем мире имеет дефицит или недостаточность витамина D. Дефицит витамина D ведет к хронизации большинства заболеваний человека и повышению смертности от многих болезней. Дефицит витамина D — маркер плохого состояния здоровья, независимо от того, является ли этот дефицит основной причиной ухудшения здоровья или ассоциирован с другими факторами [1, 2].

По результатам метаанализа исследований, проводившихся более десяти лет в разных странах, эксперты ВОЗ пришли к выводу, что витамин D играет гораздо более важную роль в организме человека, чем считалось раньше. Особенно они подчеркивают его важность для здоровья женщин репродуктивного возраста. Так как лучшим вариантом восполнения дефицита витамина D является солнечный свет, Экспертный совет ВОЗ по вопросам питания рекомендует половозрелым девушкам и молодым женщинам, особенно проживающим в странах с умеренным и холодным климатом, в летнее время проводить как можно больше времени вне помещений, надев как можно меньше одежды преимущественно из прозрачных тканей и максимально оголив кожный покров [3].

Доказана связь дополнительных добавок витамина D со снижением общей смертности. Беременные и кормящие женщины, несмотря на повсеместный прием поливитаминных комплексов, относятся к группе риска по развитию дефицита витамина D. Дефицит и недостаточность витамина D во время беременности наблюдается во многих популяциях по всему миру и часто ассоциируется с неблагоприятными исходами как для матери, так и для ребенка [4, 5]. Имеющиеся совокупные данные по пяти крупным регионам планеты показывают, что дефицит витамина D наблюдается более чем у половины матерей и новорожденных [6, 7].

Консенсус в определении дефицита витамина D отсутствует, однако большинство экспертов, в том числе специалисты Российской ассоциации эндокринологов, расценивают уровни 21–29 нг/мл как недостаточность витамина D, а уровень <20 нг/мл — как его дефицит. Выявлен тяжелый дефицит витамина D (<10 нг / мл) у 10,6%, дефицит (10–20 нг/мл) — у 39,4%, недостаточность (20–30 нг/мл) — у 39,4% женщин [8].

Только 10,6% беременных имели нормальный уровень витамина D (>30 нг/мл). Дефицит витамина D выявлен 10% в многонациональной когорте пациентов в Швеции [9], 35% в Великобритании [10], 50% в Германии [11]. В Нидерландах уровень 25(OH)D был определен на 20-й неделе гестации у 7256 беременных и в 5023 в пуповинной крови новорожденных: у 26% матерей и 46% новорожденных в концентрации 25(OH)D обнаружен выраженный дефицит (<10 нг/мл) [12]. В Средиземноморском регионе низкий уровень 25(OH)D выявлен в 50–65% случаев среди беременных женщин (n=2649). Уровень витамина D20–30 нг/мл обнаружен у 9–41%, тогда как дефицит витамина D<20 нг/мл у 23–90% [13]. В Австралии низкий уровень витамина D обнаружен у 15–35% [14]; в Северной Америке примерно у 50% обследованных [15].

Обнаружены сезонные изменения содержания витамина D в сыворотке крови матерей и новорожденных [16]. У детей рожденных летом отмечено почти 100% увеличение уровней 25(OH)D по сравнению с родившимися зимой в Дании [17]. В крупномасштабном исследовании (450 тысяч участников из Великобритании) UK Biobank study отмечено, что масса при рождении и рост у взрослых значимо коррелируют с сезоном при рождении [18]. Уровень витамина D плода зависит от материнского и поддержания адекватного уровня витамина D во время беременности обуславливает более благоприятные перинатальные исходы. К факторам риска дефицита витамина D относится темный оттенок кожи, что связано с ультрафиолет-блокирующим эффектом повышенного содержания меланина в темной коже, им может потребоваться в 5–10 раз более длительное воздействие УФ, чем представителям европеоидной расы, для синтеза такого же количества витамина D [19]. К другим факторам риска, связанным с дефицитом витамина D, относятся низкий уровень физической активности, режим питания и диетические ограничения, прием лекарственных препаратов (например, противосудорожные, противогрибковые средства, глюкокортикоиды), почечная и печеночная недостаточность, гиперпаратиреоз, синдром мальабсорбции. В упомянутых работах была выявлена связь дефицита витамина D с осложнениями течения беременности и неблагоприятными последствиями для ребенка [20, 21].

Существуют две активные формы витамина D, которые в совокупности называются кальциферол: D2 (эргокальциферол) и D3 (холекальциферол), холекальциферол в три раза активнее, чем эргокальциферол. Оба имеют сходный метаболизм и требуют гидроксирования в печени с образованием 25-гидроксивитамина D (25[OH]D или кальцидиол), и в почках через цитохром P450 переходит к 1,25-дигидрокси витамину D (1,25[OH]2D или кальцитриол), в ответ на уровни паратиреоидного гормона (ПТГ). Данная форма витамина D получила название «D-гормон», потому что оказывает различные эффекты, взаимодействует со специфическими рецепторами (VDR), расположенными в ядрах клеток большинства тканей и органов. Среди неклассических эффектов витамина D отмечены: торможение клеточной пролиферации и ангиогенеза, стимуляция продукции инсулина и кателицидина, ингибирование продукции ренина, противовоспалительный, антибактериальный, противораковый, антигипертензивный и другие эффекты [22].

Повышение реабсорбции кальция связано с двукратным увеличением содержания 1,25[OH]2D с ранних сроков беременности. Концентрация 1,25[OH]2D достигает максимальных величин в третьем триместре и сопровождается повышением экспрессии кальбидина в кишечнике, превышает в 2–3 раза показатели небеременных [23]. Так же увеличивается уровень 1 $\alpha$ -гидроксилазы почек, регулирующая метаболизм витамина D. Низкая концентрация циркулирующего кальцитриола обнаружена у пациенток с удаленной или отсутствующей почкой на гемодиализе [24], что подтверждает результаты исследований.

Классические регуляторы: кальций, фосфор и паратиреоидный гормон (ПТГ), а также кальцитонин, ПТГ-подобные пептиды, эстрадиол, пролактин и плацентарный лактоген вызывают повышение активности 1 $\alpha$ -гидроксилазы в почках [25, 26]. В третьем триместре происходит увеличение кон-



центрации ПТГ-подобных пептидов, синтез которых осуществляется в плаценте, амнионе, децидуальной оболочке, околощитовидных железах плода, молочных железах матери, пуповине. В плаценте обнаружены VDR, которые реагируют на синтезированный в ней кальцитриол [27, 28].

С ранних сроков гестации витамин D влияет на имплантацию и плацентацию через два механизма; он увеличивает экспрессию гена HOXA10 и 11 и повышает иммунную толерантность к эмбриону. В плаценте (синцитиотрофобласте) витамин D способствует увеличению выработки хорионического гонадотропина, плацентарного лактогена, эстрогена и прогестерона, а так же обеспечивает антимикробный эффект трофобласта. Начиная с конца первого триместра уровень циркулирования витамина D связывающего белка и 1,25-дигидроксивитамина D сыворотки (1,25(OH)2D) увеличивается. Уровень витамин D связывающего белка начинает расти уже на 8-10 неделе беременности, что предшествует устойчивому увеличению в сыворотке 1,25(OH)2D, которая начинается примерно через 2 недели. Активная форма витамина D — 1,25(OH)2D увеличивается в 2-3 раза в первые недели беременности и регулирует транскрипцию и функцию генов, связанных с инвазией трофобласта, нормальной имплантацией и ангиогенезом, предполагает иммуномодулирующую роль в предотвращении отторжения плода матерью, не способен проникать через плаценту [29, 30]. Начиная с четвертой недели гестации и до момента начала родов, 25(OH)D легко проникает через плаценту, благодаря чему концентрация 25(OH)D в кровотоке плода достигает 87 % от концентрации этого вещества в кровотоке матери, обеспечивает потребность плода. Во время беременности рецепторы витамина D и ферменты, осуществляющие регуляцию метаболизма, экспрессируют в плаценте и децидуальном слое, что указывает на критически активную точку иммуномодуляции на границе мать-плод. За счет геномных и внегеномных механизмов D-эндокринная система участвует в регуляции минерального гомеостаза, в первую очередь в рамках кальций-фосфорного обмена, концентрации электролитов и обмена энергии [31, 32, 33].

Материнское питание играет важную роль в развитии плода и может повлиять на здоровье потомства на протяжении всей жизни. Эпигенетические изменения в ответ на превышение или недостаточности питательных веществ во время беременности участвуют в качестве ключевого механизма определения потомства фенотипа. Витамин D — лидер эпигенетического потенциала — связи между событиями в жизни плода и болезнями в течение всей взрослой жизни. Витамин D влияет на преобразование гистонов, некодирующих микро-РНК и метилирование ДНК в генах, которые кодируют ферменты CYP, не изменяя последовательность ДНК, участвует в регуляции генов, влияющих на раннее развитие плаценты [34]. Эпигенетическая регуляция экспрессии генов влияет на задержку формирования структур мозга, развитие диабета, аутоиммунных заболеваний, полноценное развитие костной системы на протяжении всей жизни, онкологическую патологию разной локализации (толстый кишечник, простата), сердечно-сосудистые заболевания (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), атопические заболевания [35]. H.A. Hossein-nezhad и соавторы обнаружили, что повышение уровня витамина D в крови связано с

изменением экспрессии 291 гена, которые обладают многими функциями и участвуют более чем в 160 патогенетических путях, связанных со злокачественным ростом, аутоиммунными и сердечно-сосудистыми заболеваниями [36].

Дефицит витамина D во время беременности коррелировал с развитием у потомства в разных возрастных группах нарушением развития легких, нейрокогнитивных расстройств, расстройств пищевого поведения в подростковом возрасте, костной массы. Достаточный уровень витамина D у беременных является значимым фактором внутриутробного развития плода. Кальцитриол повышает экспрессию эндотелиального сосудистого фактора роста. При уровне витамина D < 20 нг/мл у беременных отмечены низкое содержание плацентарного фактора роста, которое может привести к развитию преэклампсии и синдрому задержки роста плода [37, 38]. При недостаточности витамина D происходит накопление активных фракций глюкокортикоидных гормонов в плаценте и мозге плода, что сопровождается дисфункцией плаценты и задержкой внутриутробного развития плода. Экспрессия плацентарного VDR регулирует рост плаценты и плода [39, 40]. Плацентарный кальцитриол влияет на выделение и секрецию ХГЧ в синцитиотрофобласте, усиливает образование половых гормонов в плаценте. Экспрессия гена, определяющего развитие половых органов (HOXA10), влияет на полную перестройку эндометрия, повышая вероятность имплантации эмбриона [41].

Vodnar L.M. с соавторами, изучив состояние здоровья 82 213 новорожденных доказали, что частота преждевременных родов зависит от сезонных действий солнечного света и витамина D. Исследование показало повышение частоты преждевременных родов среди темнокожих женщин при содержании витамина D < 15 нг/мл на 17%. Самая низкая частота преждевременных родов отмечена среди женщин, забеременевших летом и осенью, и самая высокая при зачатии зимой и весной [42]. Hollis B.W. с соавторами доказали, что нормальный уровень витамина D способен снизить частоту преждевременных родов. Преждевременные роды могут быть вызваны другими осложнениями беременности с доказанной ролью витамина D — преэклампсией, плацентарной недостаточностью и бактериальным вагинозом. В исследовании [43]. N. Li и соавторов определялись уровень витамина D и экспрессия VDR в плаценте у рожениц с преждевременными родами. У пациенток с преждевременными родами уровень 25(OH)D, трансформирующий фактор роста, экспрессия VDR были снижены, а количество интерлейкина-17 и интерлейкина-23 повышено по сравнению с доношенной беременностью. Нарушение регуляции роста плаценты приводит к плацентарной недостаточности, развитию воспалительной реакции, повышая риск развития преэклампсии и ее осложнений [44].

Витамин D регулирует работу иммунной системы, рецепторы витамина D (VDR) идентифицированы в лимфоцитах. Во многих органах и клетках иммунной системы обнаружены рецепторы к витамину D, многие из них способствуют превращению 25(OH)D в 1,25(OH)2D. VDR были найдены в тканях, которые участвуют в обмене и поддержании уровня кальция и в других клеточных линиях (моноклеары, дендритные клетки, антиген-представляющие клетки и активированные лимфоциты). Кальцитриол оказывая прямое действие на Т-хелперы,



Т-регуляторы, активированные Т клетки и дендритные клетки [45, 46]. Гиповитаминоз витамина D влияет на возникновение и развитие аутоиммунных заболеваний, что связано с иммуносупрессивными свойствами витамина D, которые играют роль в патогенезе привычного невынашивания беременности. М. Taheri с соавторами доказали положительные эффекты применения витамина D у пациенток с невынашиванием беременности. Проведенное исследование 1683 беременных, в котором изучалась взаимосвязь между уровнем 25(OH)D матери и риском последующего выкидыша, показало что риск самопроизвольного выкидыша повышен в первом триместре беременности при дефиците витамина D. Выкидыши не наблюдались при уровне витамина D >20 нг/мл [47]. В.В. Hollis и соавторы отметили, что при приеме 4000 МЕ витамина D в сутки снижены частота инфекционных осложнений у матери на 25% и риск преждевременных родов на 50%, в сравнение с беременными, получавшими 400-2000 МЕ витамина D в сутки [48].

При физиологическом течении беременности характерно наличие противомикробной и противовоспалительной реакции в фетоплацентарной системе. Нормальное содержание витамина D усиливает противомикробные реакции в половых путях, но и в плаценте. Кальцитриол, выработанный в плаценте активизирует выработку кателицидинов, влияющие на некоторые клетки трофобласта, действует на клеточный антибактериальный ответ [49, 50]. Дефицит витамина D играет роль в предрасположенности ко многим заболеваниям инфекционной этиологии и развитию бактериального вагиноза [51]. При бактериальном вагинозе нарушается нормальный баланс микрофлоры влагалища с повышением роста анаэробных бактерий, увеличивается продукция провоспалительных цитокинов, простагландинов и фосфолипазы А2. В 440 случаях у беременных была изучена взаимосвязь уровня витамина D с бактериальным вагинозом. При снижении уровня 25(OH)D <30 нг/мл риск развития бактериального вагиноза у беременных возрастал в несколько раз [52, 53]. Данные исследования показывают взаимосвязь дефицита витамина D и бактериального вагиноза у беременных, который увеличивает риск прерывания беременности в 7 раз.

Витамин D оказывает эффекты на иммунную систему, выработку цитокинов и антибактериальных пептидов (дефензинов и кателицидина), регулируя активность бактериальной флоры. Доказано, что дефицит витамина D у ВИЧ-инфицированных беременных обуславливает повышенный риск смертности пациенток и передачи ребенку ВИЧ, и полиморфизм гена VDR коррелирует с частотой прогрессирования в СПИД [54, 55].

Дефицит витамина D, выявленный на ранних сроках гестации был связан с пятикратным повышением риска развития преэклампсии. В основе патогенеза ПЭ лежат плацентарная и эндотелиальная дисфункция, выраженный воспалительный ответ, нарушающие обмен веществ между организмом матери и плодом. По результатам проспективного когортного исследования доказана связь нормального уровня 25(OH)D более 30нг/мл со снижением риска плацентарной недостаточности, о чем свидетельствует 4-кратное снижение частоты преэклампсии и рождения детей с синдромом задержки роста плода [56, 57, 58]. В другом исследовании выявлено уменьшение вероятности развития тяжелой преэклампсии на 38% при повышении уровня витамина

D сыворотки на каждые 4 нг/мл [59]. Н. Mirzakhani и соавторы обнаружили, что риск развития преэклампсии у женщин на ранних и поздних сроках беременности с уровнем витамина D >30 нг/мл составил 2,25% по сравнению с 11,92% в группе при его дефиците [60].

Были обследованы 2146 беременных с определением уровня 25(OH)D в I и II триместре. У пациенток при дефиците витамина D в I триместре риск рождения ребенка с дефицитом роста и массы тела в 2 раза выше, чем у беременных при нормальном содержании витамина D. Масса тела, окружность головки новорожденного и масса плаценты были измерены сразу после рождения. В патогенезе развития СЗРП участвуют изменения скорости плацентарного трофобласта и пролиферации эндотелиальных клеток, дифференцировки и апоптоза. VDR обеспечивают защиту от внешнего апоптоза и способствуют поддержанию функции трофобласта в неблагоприятных условиях, таких как хроническая гипоксия, воспаление, приводящие к СЗРП [61, 62].

Доказано, что дефицит витамина D приводит к снижению количества рецепторов к витамину D в плаценте, вызывая преждевременный неконтролируемый апоптоз клеток плаценты, формирование плацентарной недостаточности, приводящие к задержке роста плода, снижению оценки по шкале Апгар у новорожденных. Безусловно, низкий уровень витамина D в период гестации вызывает дефицит витамина D у ребенка с периода внутриутробного развития. Доказано, что дети, рожденные у матерей даже с достаточным содержанием витамина D, после 8 недель испытывают его дефицит если не было дотации витамином D [63, 64]. Данные о влиянии содержания витамина D на оценку по Апгар представлены в исследованиях Sablok с соавторами и YuCK с соавторами. Обнаружено, что оценка по Апгар на 1 и 5 минуте была значительно выше среди новорожденных у матерей, получавших витамин D, чем у новорожденных, матери которых не получали витамин D [65, 66].

Витамин D оказывает прямое действие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), предотвращает развитие гипертензии подавляя ренин-ангиотензиновую систему и пролиферацию клеток гладких мышц сосудов. Витамин D влияет на плацентарную васкуляризацию и ангиогенез начиная с ранних сроков беременности, поэтому коррекцию уровня 25(OH)D необходимо проводить с периода прегравидарной подготовки [67]. Преэклампсия может приводить к тяжелым последствиям для женщины (эклампсия, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек головного мозга, нарушение внутримозгового кровотока) и плода (гипоксия, синдром задержки роста плода, мертворождения). Содержание витамина D у беременной обратно пропорционально частоте возникновения ПЭ [68, 69, 70]. В исследованиях R. Romero и соавт., выявлено, что плацентарная недостаточность и возникающая гипоксия регулируют экспрессию плацентарного фактора роста (PIGF), увеличивают выработку FMS-подобная тирозинкиназы, sFlt-1, а уровни VEGF и PIGF снижены [71].

Существует мнение, что низкий уровень витамина D может влиять на развитие аномалий сократительной деятельности матки, 25(OH)D улучшает функцию скелетных мышц. А. Merewood и соавторы обнаружили увеличение частоты кесарева сечения при недостаточности витамина D [72]. При сравне-

нии акушерских исходов у беременных, получающих ежедневно 4000 и 400 МЕ, было установлено, что частота родоразрешения путем операции кесарева сечения ниже в группе с высокой дозой витамина D [73].

У женщин с дефицитом витамина D во втором триместре риск развития гестационного диабета повышается в 4,46 раза по сравнению с женщинами с нормальным уровнем витамина D. Гестационный сахарный диабет (ГСД) характеризуется умеренной гипергликемией, которая впервые выявлена во время беременности. По данным Международной федерации диабета (2015 г.): гестационный сахарный диабет диагностирован у 13,8% беременных в мире [74]. По результатам исследований S. Soheilukhan и соавторов обнаружено, что для снижения инсулинорезистентности суточные дозы витамина D 200 МЕ неэффективны, необходимы дозы 50 000 МЕ 1 раз в 14 дней, которые эффективно влияют на уровень инсулина и индекс инсулинорезистентности HOMA-IR. У беременных с ГСД увеличен риск возникновения осложнений беременности: самопроизвольных аборт и преждевременных родов, преэклампсии и эклампсии, рецидивирующих инфекций мочеполовых путей. ГСД негативно влияет на рост и развитие плода, в I триместре беременности увеличивается риск развития врожденных пороков сердца и мозга плода, во II и III триместрах возникают макросомия, гиперинсулинемия и постнатальная диабетическая фетопатия [75]. Шансы развития гестационного диабета повышены у женщин с дефицитом витамина D [76]. Из возможных механизмов возникновения ГСД относится связывание кальцитриола с VDR на  $\beta$ -клетках поджелудочной железы, экспрессия 1- $\alpha$ -гидроксилазы и индукция секреции инсулина  $\beta$ -клетками в поджелудочной железе за счет преобразования проинсулина в инсулин когда активируется кальций-зависимая эндопептидаза  $\beta$ -клеток. Влияя на промотор гена инсулина, витамин D активизирует его транскрипцию. Кальцитриол оказывает тормозящее действие на экспрессию провоспалительных цитокинов в панкреатических островках, снижая инсулинорезистентность и апоптоз в поджелудочной железе [77]. S.Q. Wei и соавторы из 12 исследований и 5615 беременных, как и в других исследованиях, доказали, что риск возникновения ГСД выше при уровне витамина D < 20 нг/мл [78]. В Средиземноморском регионе, где распространен недостаток витамина D, несмотря на достаточную инсоляцию, были выявлены положительные корреляции уровня витамина D с белой расой, открытостью кожи, приемом витамина D беременными и сезоном (весна/лето) и обратные корреляции с индексом массы тела и сроком беременности; курением, социально-экономическим статусом [79]. Мета-анализ, проведенный Y.H.M. Roel с соавторами указывает на значительную обратную зависимость 25(OH)D в сыворотке и частоту возникновения гестационного диабета [80]. В проспективном исследовании в южном Китае, наоборот, получены обратные данные, что объяснено более старшим возрастом и высокой массой тела беременных [81]. По результатам 6 рандомизированных клинических исследований M. Akbari и соавторов, изучавших влияние экзогенного приема витамина D на уровень глюкозы и липидный обмен у беременных с ГСД, доказано, что добавка препаратов витамина D снижает индексы HOMA-IR и HOMA-B, уровень ЛПНВ, увеличивает индекс проверки чувствительности к

инсулину QUICKI. Витамин D влияет на снижение уровня инсулина в сыворотке крови, улучшается эндотелиально зависимая вазодилатация и снижается антикоагулянтная активность [82].

Уровень витамина D у беременной непосредственно влияет на минерализацию и развитие костной ткани плода и новорожденного [83]. M.K. Javaid и соавторы определяли уровень витамина D на сроке 34 недели гестации и доказали его влияние на формирование скелета плода и ребенка вплоть до достижения 9 лет. Материнский уровень 25(OH)D сохраняется в течение 2-3 недель после рождения ребенка, если во время беременности обеспеченность была в пределах нормы [84].

Институтом медицины США, службами здравоохранения европейских стран, Национальным обществом остеопороза Великобритании был рекомендован как оптимальный уровень витамина D в крови выше 20 нг/мл. Клинические рекомендации международного эндокринологического общества рекомендовали придерживаться уровня более 30 нг/мл [85]. Российская ассоциация эндокринологов (2015 г.) в клинических рекомендациях отнесла беременных и кормящих женщин к группе риска по дефициту витамина D, рекомендовала провести им биохимический скрининг и поддержание содержания витамина D более 30 нг/мл с целью профилактики осложнений гестации, вызванных его дефицитом. Необходимо поддерживать концентрацию 25(OH)D более 40 нг/мл для поддержания оптимальной его конверсии в кальцитриол [86]. Дефицит витамина D (сывороточный 25OHD < 32 нг/мл) во время беременности повышает риск развития у матери преэклампсии, ГСД, преждевременных родов, увеличивает частоту кесарева сечения, бактериального вагиноза; у плода и новорожденного приводит к низкому весу при рождении, снижению роста бедра внутриутробно, младенческой сердечной недостаточности, краниотабесу, острой инфекции нижних дыхательных путей, гипокальциемии; у ребенка — к диабету I типа, остеопорозу, астме, шизофрении. При проведенном анализе исследованных более 10 000 женщин доказано, что при планировании беременности и с начала гестации необходимо поддерживать концентрацию витамина D не менее 40 нг/мл. При этом снижается риск развития преэклампсии, преждевременных родов и астмы у потомства. Необходимая доза добавок витамина D для поддержания данного уровня — 4000 МЕ/сут. Эти дозы стали альтернативой прямому воздействию солнечного света, что согласуется с данными полученными от населения, проживающего в окружающей среде с достаточной инсоляцией, у которого концентрация витамина D во время беременности сопоставима с ежедневным приемом витамина D в дозе 4000 МЕ/сут. В исследовании из 72 женщин с генетической тромбофилией и повторной преэклампсией назначение 50 000 МЕ витамина D один раз в две недели до 36 недель гестации уменьшило риск возникновения преэклампсии в 1,94 раза. Выявленные корреляции между уровнем витамина D у матери и плода указывают на необходимость поддержания его адекватного уровня в период беременности [87, 88, 89].

B.W. Hollis и соавторы обследовали 494 беременных и разделили их на 3 группы, которые принимали витамин D в разных дозировках 400, 2000 и 4000 МЕ/сут с 12-й недели гестации до рождения ребенка. Соответственно в 50, 71 и 82% случаев содержание витамина D более 32 нг/мл было до-



стигнуто. Была доказана эффективность и безопасность дозы 4000 МЕ/сут [90, 91]. Были изучены возможности использования витамина D с целью снижения риска развития преэклампсии, так как витамин D положительно влияет на полноценную инвазию трофобласта и ангиогенез с ранних сроков гестации, поэтому важно корректировать уровень 25(OH)D до беременности. Необходимо продолжить исследования, которые доказывают связь низкого содержания витамина D с возникновением преэклампсии и возможности предотвращения ее развития [91, 92, 93, 94]. Результаты рандомизированных исследований указывают на необходимость повышения дозы витамина D начиная со второго триместра беременности до 1000 2000 МЕ/сут для профилактики и 4000 МЕ/сут для лечения [95, 96, 97, 98].

**Заключение.** Экспертами ВОЗ (2012) подчеркивается, что материнский статус витамина D очень важен в профилактике осложнений течения беременности [99]. Его метаболизм в организме матери поразительно отличается в сравнении с состоянием у небеременных, усиливается в периоды беременности, лактации, претерпевает ряд физиологических изменений для обеспечения правильного развития плода и влияет на состояние здоровья в течение всей жизни.

Витамин D влияет на имплантацию, формирование плаценты, эмбриогенез, интра- и постнатальный периоды. Многочисленными исследованиями подтверждается дефицит витамина D, сохраняющийся на протяжении всей беременности, который негативно влияет на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье новорожденных. Установлена прямая связь между уровнями витамина D в материнской и неонатальной пуповинной крови с массой, длиной, окружностью головки и грудной клетки при рождении. Доказана ассоциация между уровнем 25(OH)D при беременности с различными акушерскими осложнениями, включая гестационную артериальную гипертензию и преэклампсию, ГСД, бактериальный вагиноз, а также сроком и способом родоразрешения [100, 101]. Возможно назначение витамина D, учитывая его влияние на врожденный иммунитет, регуляцию активности клеточного иммунитета, может иметь значение в снижении риска преждевременных родов и активности миометрия.

Витамин D оказывает различные биологические эффекты, взаимодействует со специфическими рецепторами, которые находятся в ядрах клеток многих тканей и органов, за что получил название «D-гормон». Витамин D участвует в клеточной пролиферации, индукции конечного дифференцирования, ингибировании ангиогенеза, стимуляции синтеза инсулина, подавлении секреции ренина и повышении синтеза кателицидина в макрофагах, а также контролирует иммунный ответ плода через плаценту. Весь метаболизм витамина D и VDR объединяются в эндокринную систему витамина D, функция которой заключается в способности генерировать биологические реакции больше чем в 40 тканях-мишенях через регуляцию VDR транскрипции генов и быстрых внегеномных реакций, которые происходят через взаимодействие с VDR, находящимися на поверхности клеток.

Дефицит и недостаточность витамина D у беременных и детей раннего возраста увеличивает риск развития задержки формирования структур мозга, диабета, аутоиммунных и атопических забо-

леваний, неполноценного развития костной системы, онкологической патологии разной локализации (толстый кишечник, простата), сердечно-сосудистых заболеваний (артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца), приводит к низкому весу при рождении, младенческой сердечной недостаточности, краниотабесу, острой инфекции нижних дыхательных путей, гипокальциемии, остеопорозу, астме, шизофрении. Потенциальные механизмы, лежащие в основе данных взаимосвязей, включают метаболические, иммуномодулирующие и противовоспалительные эффекты витамина D. Отдельный интерес представляют эпигенетические модификации и, как следствие, фетальное программирование, ассоциированное с уровнем 25(OH)D. Обнаружение рецепторов к витамину D в большинстве органов и тканей и наблюдение, что многие гены могут прямо или косвенно регулироваться 1,25-дигидроксиголекальциферолом 1,25(OH)2D, обосновывают пользу витамина D для адекватного функционирования разных органов и систем. Витамин D может иметь ключевую, многогранную роль в развитии легких, мозга и костной системы плода.

Условия внешней среды, режим питания, социальные, культурные и национальные особенности, а также эпигенетические и генетические факторы являются дополнительными аспектами, обуславливающими вариабельность индивидуального ответа на прием витамина D. Коррекция недостаточности витамина D способствует улучшению исходов беременности, сохранению здоровья детей и качества жизни, а также может иметь огромное влияние на стратегии общественного здравоохранения для профилактики серьезных заболеваний.

Чтобы заложить основы хорошего здоровья, необходимо, чтобы беременные получали достаточные дозы витамина D. Для этого может быть использован препарат Аквадетрим, полученный путем применения нанотехнологий. Это мицеллированный раствор витамина D, содержащий наночастицы (10 1000 нм в диаметре), с жировой начинкой (включающей витамин D) и с гидрофильной оболочкой, позволяющая мицеллам равномерно распределяться во всем объеме водного раствора. Витамин D переходит в водорастворимую форму за счет образования мицелл. В кишечнике под действием желчных кислот. В норме мицеллы, содержащие витамин D, образуются при транзите в кишечнике под действием природных эмульгаторов — желчных кислот. Мицеллированные растворы витамина D хорошо всасываются у всех возрастных групп пациентов практически не имея зависимости от состава принимаемой пищи, лекарственных препаратов, функционального состояния печени и синтеза желчных кислот.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Autier P., Boniol M., Pizot C., Mullie P. Vitamin D status and ill health: a systematic review // *Lancet Diabetes Endocrinol.* — 2014. — №2. — P. 76-89.
2. Yakoob M.Y., Salam R.A., Khan F.R., Bhutta Z.A. Vitamin D supplementation for preventing infections in children under five years of age // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* — 2016. — Iss. 11. Art. No.: CD008824. DOI: 10.1002/14651858.CD008824.pub2.
3. <https://www.who.int/elena/nutrient/ru/>
4. Saraf R., Morton S.M.B., Camargo C.A., Grant C.C. Global summary of maternal and newborn vitamin D status — a systematic review // *Matern Child Nutr.* — 2016. — №12. — P. 647-668. doi: 10.1111/mcn.12210
5. Kaushal M., Magon N. Vitamin D in pregnancy: a metabolic outlook // *Indian J Endocrinol Metab.* — 2013. — №17 (1). — P. 76-82. doi: 10.4103/2230-8210.107862.



6. Bikle D.D. Vitamin D metabolism, mechanism of action, and clinical applications // *Chem Biol.* — 2014. — №21 (3). P. 319-329. doi: 10.1016/j.chembiol.2013.12.016.
7. Japelt R.B., Jakobsen J. Vitamin D in plants: a review of occurrence, analysis, and biosynthesis // *Front Plant Sci.* — 2013. — №4. — P.136. doi: 10.3389/fpls.2013.00136.
8. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — №62 (4). — С. 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
9. Barebring L., Schoenmakers I., Glantz A., Hulthén L., Jagner Å., Ellis J., Barebring M., Bullarbo M., Augustin H., Vitamin D. Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort // *Nutrients.* — 2016. — №8. doi: 10.3390/nu8100655
10. Crozier S.R., Harvey N.C., Inskip H.M., Godfrey K.M., Cooper C., Robinson S.M. Maternal vitamin D status in pregnancy is associated with adiposity in the offspring: findings from the Southampton Women's Survey // *Am J Clin Nutr.* — 2012. — №96. — P. 57-63. doi: 10.3945/ajcn.112.037473.
11. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany // *Br J Nutr.* — 2013. — №110. P.1895-1902. doi: 10.1017/S0007114513001438
12. Vinkhuyzen A., Eyles D., Burne T., Blanken L., Kruithof C., Verhulst F. et al. Prevalence and predictors of vitamin D deficiency based on maternal mid-gestation and neonatal cord bloods: the Generation R Study // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2015. doi: 10.1016/j.jsbmb.2015.09.018.
13. Karras S., Paschou S.A., Kandaraki E., Anagnostis P., Annweiler C., Tarlatzis B.C., Hollis B.W., Grant W.B., Goulis D.G. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review // *Eur J Clin Nutr.* — 2016. №70 (9). — P.979-986. doi: 10.1038/ejcn.2016.12.
14. Perampalam S., Ganda K., Chow K-A., Opie N., Hickman P.E., Shadbolt B., Hennessy A., Grunstein H., Nolan C.J. Vitamin D status and its predictive factors in pregnancy in 2 Australian populations // *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* — 2011. — №51. — P. 353-359. doi: 10.1111/j.1479-828X.2011.01313.x..
15. Nobles C.J., Markenson G., Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study // *Br J Nutr.* — 2015. — №215. — P. 2116-2128. doi: 10.1017/S0007114515003980.
16. Haggarty P., Campbell D., Knox S., Horgan G., Hoad G., Boulton E. et al. Vitamin D in pregnancy at high latitude in Scotland // *Br J Nutr.* — 2013. — № 109. — P. 898-905. doi: 10.1017/S0007114512002255
17. Mcgrath J., Eyles D., Pedersen C., Anderson C., Ko P., Burne T. et al. (2010) Neonatal vitamin D status and risk of schizophrenia: a population-based case-control study // *Arch Gen Psychiatry.* — 2010. — №67. — P.889-894. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.110.
18. Day F., Forouhi N., Ong K., Perry J. (2015) Season of birth is associated with birth weight, pubertal timing, adult body size and educational attainment: a UK Biobank study // *Heliyon.* — 2015. — №1. e00031. doi: 10.1016/j.heliyon.2015.e00031.
19. Wagner C.L., Greer F.R., American Academy of Pediatrics Section on B, American Academy of Pediatrics Committee on N. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents // *Pediatrics.* — 2008. — №122 (5). — P.1142-1152. doi: 10.1542/peds.2008-1862.
20. Bodnar L.M., Platt R.W., Simhan H.N. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes // *Obstet Gynecol.* — 2015. — №125 (2). — P. 439-447.
21. Мокрышева Н.Г., Липатенкова А.К., Таллер Н.А. Первичный гиперпаратиреоз и беременность // *Акушерство и гинекология.* — 2016. — №10. — P.18-25. doi: 10.18565/aig.2016.10.18-25.
22. Moller U.K., Streym S., Mosekilde L., Heickendorff L., Flyvbjerg A., Frystyk J., Jensen L.T., Rejnmark L. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study // *Osteoporos Int.* — 2013. — №24. — P.1307-1320. doi: 10.1007/s00198-012-2062-2
23. Zhong Y., Armbrecht H.J., Christakos S. Calcitonin, a regulator of the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase gene // *J Biol Chem.* — 2009. — №284. — P.11059-11069. doi: 10.1074/jbc.M806561200
24. Gray T.K., Lester G.E., Lorenc R.S. Evidence for extra-renal 1 alpha-hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 in pregnancy // *Science.* — 1979. — №204. — P.1311-1313.
25. Kovacs C.S., Kronenberg H.M. Maternal-Fetal Calcium and Bone Metabolism During Pregnancy, Puerperium, and Lactation // *Endocr Rev.* — 1997. — №18. — P.832-872. doi: 10.1210/edrv.18.6.0319.
26. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D and pregnancy: skeletal effects, nonskeletal effects, and birth outcomes // *Calcif Tissue Int.* — 2013. — №92. — P.128-139. doi: 10.1007/s00223-012-9607-4
27. Novakovic B., Sibson M., Ng H.K., Manuelpillai U., Rakyau V., Down T., Beck S., Fournier T., Evain-Brion D., Dimitriadis E., Craig J.M., Morley R., Saffery R. Placenta-specific methylation of the vitamin D 24-hydroxylase gene: implications for feedback autoregulation of active vitamin D levels at the fetomaternal interface // *J Biol Chem.* — 2009. — №284. — P.14838-14848. doi: 10.1074/jbc.M809542200
28. Wuertz C., Gilbert P., Baier W., Kunz C. Cross-sectional study of factors that influence the 25-hydroxyvitamin D status in pregnant women and in cord blood in Germany // *Br J Nutr.* — 2013. — №110. — P.1895-1902. doi: 10.1017/S0007114513001438.
29. Liu N.Q., Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy // *Archives of Biochemistry and Biophysics.* — 2012. — №523. — P. 37-47 http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2015.11.018
30. Placenta. — 2010. — Т 31, Vol.12. — P. 1027-1034.
31. Reichetzeder C., Dwi Putra S.E., Li J., Hochoer B. Developmental Origins of Disease Crisis Precipitates Change // *Cell Physiol Biochem.* — 2016. — №39. P. 919-938. doi: 10.1159/000447801
32. Hossein-Nezhad A., Spira A., Holick M.F. Influence of vitamin D status and vitamin D3 supplementation on genome wide expression of white blood cells: a randomized double-blind clinical trial // *PLoS One.* — 2013. — №8 (3). — P. 58725. doi: 10.1371/journal.pone.0058725
33. Fetahu I.S., Hobaus J., Kállay E. Vitamin D and the epigenome // *Front Physiol.* — 2014. — №5. doi: 10.3389/fphys.2014.0
34. Zhou Y., Zhao L.J., Xu X., Ye A., Travers-Gustafson D., Zhou B., Wang H.-W., Zhang W., Lee Hamm L., Deng H.-W., Recker R.R., Lappe J.M. DNA methylation levels of CYP2R1 and CYP24A1 predict vitamin D response variation // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2014. — №144. — P.207-214. doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.10.004
35. Gernand A.D., Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Parks W.T., Simhan H.N. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental vascular pathology in a multicenter US cohort // *Am J Clin Nutr.* — 2013. — №98 (2). — P. 383-388.
36. Hossain N., Kanani F.H., Ramzan S., Kausar R., Ayaz S., Khanani R. et al. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women.
37. Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P., Ellery S., Singh H., Rahman R. et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies // *Front Physiol.* — 2016. — №7. — P.43. doi: 10.3389/fphys.2016.00043
38. Evans K.N., Bulmer J.N., Kilby M.D., Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function // *J Soc Gynecol Investig.* — 2004. — №11. — P.263-271. doi: 10.1016/j.jsgi.2004.02.002
39. Barrera D., Avila E., Hernández G., Halhali A., Biruete B., Larrea F., Díaz L. Estradiol and progesterone synthesis in human placenta is stimulated by calcitriol // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2007. — №103. — P.529-532. doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.097
40. Liu N.Q., Kaplan A.T., Lagishetty V., Ouyang Y.B., Ouyang Y., Simmons C.F. et al. Vitamin D and the regulation of placental inflammation // *J Immunol.* — 2011. — №186 (10). — P.5968-5974. doi: 10.4049/jimmunol.1003332
41. Du H., Daftary G.S., Lalwani S.I., Taylor H.S. Direct regulation of HOXA10 by 1,25-(OH)2D3 in human myelomonocytic cells and human endometrial stromal cells // *Mol Endocrinol.* — 2005. — №19 (9). — P. 2222-2233. doi: 10.1210/me.2004-0336
42. Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Gernand A.D., Platt R.W., Parks W.T., Catov J.M. et al. Maternal vitamin D status and spontaneous preterm birth by placental histology in the US Collaborative Perinatal Project // *Am J Epidemiol.* — 2014. — №179(2). — P. 168-176.
43. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration // *Mol Cell Endocrinol.* — 2017. — №453. — P. 113-130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039.
44. Li N., Wu H.M., Hang F., Zhang Y.S., Li M.J. Women with recurrent spontaneous abortion have decreased 25(OH) vitamin D and VDR at the fetal-maternal interface // *Brazil J Med Biol Res.* — 2017. — №50 (11). — P.6527. doi: 10.1590/1414-431X20176527
45. Vijayendra C.A., Hemalatha R., Seshacharyulu M., Vasudeva M.M., Jayaprakash D., Dinesh K.B. Vitamin D deficiency in pregnant women impairs regulatory T cell function // *J Steroid Biochem Mol Biol.* — 2014. — №147. — P.48-55. doi: 10.1016/j.jsbmb.2014.11.020
46. Hamzaoui A., Berraies A., Hamdi B., Kaabachi W., Ammar J., Hamzaoui K. Vitamin D reduces the differentiation and expansion of Th17 cells in young asthmatic children // *Immunobiology.* — 2014. — №219. — P. 873-879. doi: 10.1016/j.imbio.2014.07.009
47. Taheri M., Baheiraei A., Foroushani A.R., Nikmanesh B., Modarres M. Treatment of vitamin D deficiency is an effective method in the elimination of asymptomatic bacterial vaginosis: A placebo-controlled randomized clinical trial // *Indian J Med Res.* — 2015. — №141 (6). — P. 799-806. doi: 10.4103/0971-5916.160707
48. Hollis B.W., Johnson D., Hulsev T.C., Ebeling M., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J Bone Miner Res.* — 2011. — Т.26, Vol. 10. — P.2341-2357. doi: 10.1002/jbmr.463
49. Grayson R., Hawison M. Vitamin D and human pregnancy // *Fetal Maternal Med Rev.* — 2011. — Т.22, Vol. 1. — P. 67-90. doi: 10.1017/S0965539511000039

50. Selvaraj P. Vitamin D, vitamin D receptor, and cathelicidin in the treatment of tuberculosis // *Vitam Horm.* — 2011. — Т.86. — P. 307-325. doi: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00013-7.
51. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis // *Hum Reprod.* — 2013. — Т.28, Vol.7. — P.1809-1815. doi: 10.1093/humrep/det096.
52. Christesen H.T., Falkenberg T., Lamont R.F., Jorgensen J.S. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2012. — Т. 91, Vol.12. — P.1357-1367. doi: 10.1111/aogs.12006
53. Hensel K.J., Randis T.M., Gelber S.E. et al. Pregnancy-specific association of vitamin D deficiency and bacterial vaginosis // *Am J Obstet Gynecol.* — 2011. — Т. 204, Vol. 41. — P.1-9.
54. Mehta S., Giovannucci E., Mugusi F.M., Spiegelman D., Aboud S., Hertzmark E. et al. Vitamin D status of HIV-infected women and its association with HIV disease progression, anemia, and mortality // *PLoS One.* — 2010. — №5. — P. 8770.
55. Mehta S., Hunter D.J., Mugusi F.M., Spiegelman D., Manji K.P., Giovannucci E.L. et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania // *J Infect Dis.* — 2009. — Т. 200. — P. 1022-1030.
56. Marjan <http://press.endocrine.org/action/doSearch?text1=Tabesh,+M&field1=ContribTabesh>, Amin <http://press.endocrine.org/action/doSearch?text1=Salehi-Abargouei,+A&field1=ContribSalehi-Abargouei>, Maryam <http://press.endocrine.org/action/doSearch?text1=Tabesh,+M&field1=ContribTabesh> and Ahmad Esmailzadeh Maternal Vitamin D Status and Risk of Pre-Eclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis // *JCEM Volume.* 2013. — № 98, issue 8.
57. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Витамин D и преэклампсия // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2016. — Т. 16. № 1. — С. 79-83.
58. Mulligan M.L., Felton S.K., Riek A.E., Bernal-Mizrachi C. Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation // *Am J Obstet Gynecol.* — 2010. — Т. 202, Vol. 5. — P.429. e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2009.09.002
59. Christesen H.T., Falkenberg T., Lamont R.F., Jorgensen J.S. The impact of vitamin D on pregnancy: a systematic review // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2012. — №91 (12). — P. 1357-1367. doi: 10.1111/aogs.12006
60. Mirzakhani H., Litonjua A.A., McElrath T.F., O'Connor G., Lee-Parritz A., Iverson R. et al. Early pregnancy vitamin D status and risk of preeclampsia // *J Clin Invest.* — 2016. — Т.126, Vol.12. — P. 4702-4715. doi: 10.1172/JCI89031.
61. Liu NQ, Hewison M. Vitamin D, the placenta and pregnancy // *Arch Biochem Biophys.* — 2012. — №523. — P. 37-47. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2011.11.018> PMID: 22155151
62. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Закирова А.М., Мальцева Л.И., Васильева Э.Н. Роль витамина D в системе мать-плацента-плод // *Практическая медицина.* — 2016. — №1(93). — С. 26-31.
63. Flood-Nichols S.K., Tinnemore D., Huang R.R., Napolitano P.G., Ippolito D.L. Vitamin D deficiency in early pregnancy // *PLoS One.* — 2015. — №10 (4).
64. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И., Сидорова Т.Н., Федорова О.В. Состояние плода и новорожденного в условиях дефицита витамина D // *Таврический медико-биологический вестник.* — Симферополь, 2016. — Том 19, №2. — С. 30-33.
65. Sablok A., Batra A., Thariani K., Batra A., Bharti R., Aggarwal A.R. et al. Supplementation of vitamin D in pregnancy and its correlation with fetomaternal outcome // *Clin Endocrinol (Oxf).* — 2015. — №83 (4). — P. 536-541.
66. Yu C.K., Sykes L., Sethi M., Teoh T.G., Robinson S. Vitamin D deficiency and supplementation during pregnancy // *Clin Endocrinol.* — 2009. — №70 (5). — P. 685-690.
67. Girardi G., Yarin D., Thurman J.M., Holers V.M., Salmon J.E. Complement activation induces dysregulation of angiogenic factors and causes fetal rejection and growth restriction // *J Exp Med.* — 2006. — №203 (9). — P. 2165-2175. doi: 10.1084/jem.20061022
68. Сидорова И.С. Решенные вопросы и нерешенные проблемы преэклампсии в России // *Российский вестник акушера-гинеколога.* — 2015. — №15 (2). — С. 4.
69. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г. Значение дефицита витамина D для развития тяжелых форм преэклампсии у женщин группы высокого риска // *Акушерство и гинекология.* — 2018. — №9. — P. 120-5. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2018.9.120-125>.
70. Hypponen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis // *Nutr Rev.* — 2005. — №63 (7). — P. 225-232. doi: 10.1301/nr.2005.jul.225-232
71. Romero R., Nien J.K., Espinoza J., Todem D., Fu W., Chung H., Kusanovic J.P., Gotsch F., Erez O., Mazaki-Tovi S., Gomez R., Edwin S., Chaiworapongsa T., Levine R.J., Karumanchi S.A. A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2008. — №21 (1). — P.9-23. doi: 10.1080/14767050701830480
72. Gernand A.D., Klebanoff M.A., Simhan H.N., Bodnar L.M. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate // *J Perinatol.* — 2015. — №35. — P.23-28. doi: 10.1038/jp.2014.139.
73. Merewood A., Mehta S.D., Chen T.C., Bauchner H., Holick M.F. Association between Vitamin D Deficiency and Primary Cesarean Section // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2009. — №94. — P. 940-945. doi: 10.1210/jc.2008-1217
74. Burris H.H., Camargo C.A., Jr. Vitamin D and gestational diabetes mellitus // *Curr Diab Rep.* — 2014. — №14 (1). — P. 451. doi: 10.1007/s11892-013-0451-3
75. Soheilykhah S., Mojibian M., Rashidi M., Rahimi-Saghand S., Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus // *Nutr Clin Pract.* — 2010. — №25 (5). — P. 524-527. doi: 10.1177/0884533610379851
76. Soheilykhah S., Mojibian M., Rashidi M., Rahimi-Saghand S., Jafari F. Maternal vitamin D status in gestational diabetes mellitus // *Nutr Clin Pract.* — 2010. — №25 (5). — P. 524-527. doi: 10.1177/0884533610379851
77. Lu M., Xu Y., Lv L., Zhang M. Association between vitamin D status and the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis // *Arch Gynecol Obstet.* — 2016. doi: 10.1007/s00404-016-4010-4
78. Wei S.Q., Qi H.P., Luo Z.C., Fraser W.D. Maternal vitamin D status and adverse pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2013. — №26 (9). — P. 889-899. doi: 10.3109/14767058.2013.765849
79. Karras S., Paschou S.A., Kandaraki E., Anagnostis P., Annweiler C., Tarlatzis B.C., Hollis B.W., Grant W.B., Goulis D.G. Hypovitaminosis D in pregnancy in the Mediterranean region: a systematic review // *Eur J Clin Nutr.* — 2016. — №70 (9). — P. 979-986. doi: 10.1038/ejcn.2016.12
80. Poel Y.H., Hummel P., Lips P. et al. Vitamin D and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Eur J Intern Med.* — 2012. — №23 (5). — P.465-469. doi: 10.1016/j.ejim.2012.01.007
81. Zhou J., Su L., Liu M., Liu Y., Cao X., Wang Z., Xiao H. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China // *Eur J Clin Nutr.* — 2014. — №68. — P.925-930. doi: 10.1038/ejcn.2014.99
82. Akbari M., Mosazadeh M., Lankarani K.B., Tabrizi R., Samimi M., Karamali M., Jamilian M., Kolahdooz F., Asemi Z. The Effects of Vitamin D Supplementation on Glucose Metabolism and Lipid Profiles in Patients with Gestational Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Horm Metab Res.* — 2017. — №49 (9). — P. 647-653. doi: 10.1055/s-0043-115225.
83. Nobles C.J., Markenson G., Chasan-Taber L. Early pregnancy vitamin D status and risk for adverse maternal and infant outcomes in a bi-ethnic cohort: the Behaviors Affecting Baby and You (B.A.B.Y.) Study // *Br J Nutr.* — 2015. — №215. — P. 2116-2128. doi: 10.1017/S0007114515003980.
84. Javadi M.K., Crozier S.R., Harvey N.C., Gale C.R., Dennison E.M., Boucher B.J., Arden N.K., Godfrey K.M., Cooper C. Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study // *Lancet.* — 2006. — №367. — P. 36-43. doi: 10.1016/S0140-6736(06)67922-1
85. IOM (Institute of Medicine). Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011. — 1132 p.
86. Пигарова Е.А., Рожинская Л.Я., Белая Ж.Е., Дзеранова Л.К., Каронова Т.Л., Ильин А.В., Мельниченко Г.А., Дедов И.И. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых // *Проблемы эндокринологии.* — 2016. — №62 (4). — С. 60-84. doi: 10.14341/probl201662460-84.
87. Barebring L., Schoenmakers I., Glantz A., Hulthén L., Jagner Å., Ellis J., Barebring M., Bullarbo M., Augustin H. Vitamin D. Status during Pregnancy in a Multi-Ethnic Population-Representative Swedish Cohort // *Nutrients.* — 2016. — №8. doi: 10.3390/nu8100655.
88. Curtis E.M., Moon R.J., Dennison E.M., Harvey N.C. Prenatal calcium and vitamin D intake, and bone mass in later life // *Curr Osteoporos Rep.* — 2014. — №12. — P. 194-204. doi: 10.1007/s11914-014-0210-7
89. Васильева Э.Н., Мальцева Л.И., Денисова Т.Г., Герасимова Л.И. Возможность витамина D для снижения риска преэклампсии // *Акушерство, гинекология и репродукция.* — 2019. — №13 (2). — С. 103-110. <https://doi.org/10.17749/2313-7347.2019.13.2.103-110>.
90. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: Improvements in birth outcomes and complications through direct genomic alteration // *Mol Cell Endocrinol.* — 2017. — №453. — P. 113-130. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.039.
91. Hollis B.W., Johnson D., Hulsey T.C., Ebeling M., Wagner C.L. Vitamin D supplementation during pregnancy: double-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness // *J Bone Miner Res.* — 2011. — №26 (10). — P. 2341-2357.
92. Gernand A.D., Bodnar L.M., Klebanoff M.A., Parks W.T., Simhan H.N. Maternal serum 25-hydroxyvitamin D and placental



vascular pathology in a multicenter US cohort // *Am J Clin Nutr.* — 2013. — №98 (2). — P. 383-388.

93. Murthi P., Yong H.E., Ngyuen T.P., Ellery S., Singh H., Rahman R. et al. Role of the Placental Vitamin D Receptor in Modulating Feto-Placental Growth in Fetal Growth Restriction and Preeclampsia-Affected Pregnancies // *Front Physiol.* — 2016. — №7 — P.43. doi: 10.3389/fphys.2016.00043

94. Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Герасимова Л., Антипова Н.Н. Новые подходы к профилактике преэклампсии у пациенток группы высокого риска развития преэклампсии в условиях дефицита витамина D // *Современные проблемы науки и образования.* — 2017. — № 5.

95. Мальцева Л.И., Васильева Э.Н., Денисова Т.Г., Кравцова О.А. Полиморфизм генов, регулирующих витамин D гормональную систему, и оптимизация дозы витамина D у женщин с преэклампсией и высоким риском ее развития // *Акушерство и гинекология.* — 2019. — №9. — С. 67-74. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2019.9.67-74>

96. Gernand A.D., Klebanoff M.A., Simhan H.N., Bodnar L.M. Maternal vitamin D status, prolonged labor, cesarean delivery and instrumental delivery in an era with a low cesarean rate // *J Perinatol.* — 2015. — №35. — P.23-28. doi: 10.1038/jp.2014.139

97. Dawodu A., Saadi H.F., Bekdache G., Javed Y., Altaye M., Hollis B.W. Randomized controlled trial (RCT) of vitamin D supplementation in pregnancy in a population with endemic vitamin D deficiency // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2013. — №98. — P. 2337-2346. doi: 10.1210/jc.2013-1154

98. Grant C.C., Stewart A.W., Scragg R., Milne T., Rowden J., Ekeroma A., Wall C., Mitchell E.A., Crengle S., Trenholme A., Crane J., Camargo C.A. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration // *Pediatrics.* — 2014. — №133. P. 143-153. doi: 10.1542/peds.2013-2602

99. WHO. Guideline: Vitamin D supplementation in pregnant women. - Geneva: World Health Organization, 2012.

100. Еремкина А.К., Мокрышева Н.Г., Пигарова Е.А., Мирная С.С. Витамин D: влияние на течение и исходы беременности, развитие плода и здоровье детей в постнатальном периоде. *Терапевтический архив.* — 2018. — №10. — С. 115-127

101. Bouillon R., Marcocci C., Carmeliet G. et al. Skeletal and extra-skeletal actions of vitamin D: Current evidence and outstanding questions // *Endocr Rev.* — 2018. doi: 10.1002/jbmr.463

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### УЧЕНЫЕ ОБНАРУЖИЛИ НОВЫЙ ФЕНОМЕН ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Используя новейшую магнитно-резонансную томографию с широким отверстием, ученые из Ноттингемского университета обнаружили различия в кровоснабжении плаценты при нормальном течении беременности и при преэклампсии, чтобы понять, почему данное состояние приводит к рождению детей с недостаточной массой или недоношенным.

Исследование, опубликованное в *PLOS Biology*, также выявило совершенно новый феномен, который исследователи назвали «маточно-плацентарный насос». Речь идет о сокращении плаценты и той части стенки матки, к которой она прикреплена. Группа ученых проверила 34 женщины со здоровой беременностью и 13 женщин с диагнозом преэклампсия,

получив понимание того, как материнская кровь проникает в плод и как это влияет на оксигенацию плаценты. «Мы обнаружили, что при здоровой беременности кровь течет очень медленно. Именно так плацента функционирует эффективно. При этом нормальные паттерны кровотока и оксигенации были переменными при преэклампсии», - рассказывает доктор Нил Деллшафт из Школы физики и астрономии Ноттингемского университета.

Источник: [www.medikforum.ru](http://www.medikforum.ru)



УДК 631.547.04

**Ю.А. СТЕПАНОВА<sup>1</sup>, В.И. СЕМИНА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского МЗ РФ, г. Москва<sup>2</sup>Республиканская центральная клиническая больница МЗ РМ, г. Саранск

## Патогенетические механизмы и основные подходы доплеровской диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода

**Контактная информация:****Семина Виктория Ивановна** — врач ультразвуковой диагностики Медико-генетической консультации Перинатального центра**Адрес:** 430013, г. Саранск, ул. Победы, д.18, **тел.** +7-926-893-43-65, **e-mail:** vika\_smily@mail.ru

*Задержка роста плода является распространенным осложнением беременности, которое в тяжелых случаях связано с высокой частотой перинатальной смертности, неонатальной заболеваемости и неврологической патологии у детей. Основной причиной задержки роста плода является плацентарная недостаточность, при которой плацента не в состоянии адекватно удовлетворить потребности растущего плода в кислороде и питательных веществах во время беременности. В условиях сниженной плацентарной перфузии хроническая гипоксия обуславливает задержку роста плода и перераспределение кровообращения с преимущественным снабжением головного мозга. Однако данная внутриутробная адаптация не способна полностью компенсировать негативное влияние гипоксии. Ранняя диагностика церебральных нарушений плода при ЗРП является актуальной проблемой, поскольку позволяет прогнозировать неблагоприятные перинатальные исходы и оптимизировать тактику ведения беременной. В настоящее время доплеровское обследование плода представляет собой важный инструмент в оценке нормальной и осложненной беременности, позволяющий адекватно оценивать внутриутробное состояние плода, а также выявлять и исследовать защитные механизмы плода или его декомпенсацию.*

**Ключевые слова:** задержка роста плода (ЗРП), централизация кровообращения, доплерометрия мозгового кровотока плода, фетальное мозговое кровообращение, мозговые артерии плода.

**(Для цитирования:** Степанова Ю.А., Семина В.И. Патогенетические механизмы и основные подходы доплеровской диагностики перинатальной централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 21-27)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-21-27

**Yu.A. STEPANOVA<sup>1</sup>, V.I. SEMINA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>A.V. Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery, Moscow,<sup>2</sup>Mordovian Republican Central Clinical Hospital, Saransk

## Pathogenetic mechanisms and basic approaches to Doppler diagnostics of perinatal centralization of blood circulation in fetal growth restriction syndrome

**Contact:****Semina V.I.** — sonologist of Prenatal Centre Genetic Counseling**Address:** 18 Pobedy Str., 430013, Saransk, Russian Federation, **tel.** +7-926-893-43-65, **e-mail:** vika\_smily@mail.ru

*Fetal growth restriction (FGR) is a common complication of pregnancy and, in severe cases, is associated with high frequency of perinatal mortality, neonatal morbidity and poor neurodevelopmental outcomes in children. The leading cause of FGR is placental insufficiency, in which the placenta is not able to adequately satisfy the growing fetus oxygen and nutrient requirements during pregnancy. In conditions of reduced placental perfusion, chronic hypoxia induces a decrease in fetal growth, and a redistribution of blood flow preferentially to the brain. However, this intrauterine adaptation cannot fully compensate for the negative influence of hypoxia. Early detection of brain injuries in FGR is a relevant problem allowing for the prediction of adverse prenatal outcomes and optimization of pregnancy management. Today, the Doppler examination is an important tool for evaluation of normal and complicated*

pregnancies allowing appropriate characterization of the fetal status, detection and investigation of the fetal protective mechanisms or decompensation.

**Key words:** *intrauterine fetal growth restriction (IUGR), brain sparing effect, fetal cerebral Doppler velocimetry; cerebrovascular circulation; fetal cerebral circulation; fetal cerebral arteries.*

**(For citation:** Stepanova Yu.A., Semina V.I. Pathogenetic mechanisms and basic approaches to Doppler diagnostics of perinatal centralization of blood circulation in fetal growth restriction syndrome. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 21-27)

**Введение.** Для синдрома задержки роста плода (ЗРП) характерна неспособность достичь определенных биометрических показателей или предполагаемого веса (менее 10-го перцентиля) к определенному гестационному периоду [1-3]. ЗРП представляет собой актуальную медицинскую проблему, поскольку обуславливает различные формы пре- и постнатальной заболеваемости и смертности. По данным многих зарубежных исследователей, частота ЗРП среди всех осложнений беременности составляет около 3-10% [1, 2, 4]. В России частота данного осложнения беременности достаточно велика и составляет от 3 до 24% среди доношенных и от 18 до 40% среди недоношенных новорожденных [2, 5-6]. Риск перинатальной смертности у плодов и новорожденных с ЗРП в 6-10 раз превышает, чем в популяции детей с нормальным ростом [2, 5-6].

Задержка роста плода не является самостоятельной нозологической формой, а представляет собой «совокупность нарушений состояния плода в результате изменений обменных процессов в фетоплацентарном комплексе, когда плод не в состоянии достигнуть необходимых массово-ростовых параметров к определенному гестационному возрасту» [2, 5, 6].

Основными этиологическими факторами ЗРП являются: материнские (артериальная гипертензия, сахарный диабет, сердечно-легочные заболевания беременной, анемия, недоедание, курение, употребление наркотиков); внутриутробные (генетические заболевания, включая анеуплоидию, врожденные пороки развития, внутриутробная инфекция, множественные беременности) и плацентарные причины (плацентарная недостаточность, а также инфаркт плаценты, плацентарный мозаицизм) [1-3, 7-9].

Исходя из времени манифестации, предлагается классифицировать ЗРП на раннюю (до 32 недель) и позднюю (после 32 недель) [1, 8, 10].

ЗРП связана с повышенным риском нарушения развития нервной системы плода, причем тяжесть нарушения напрямую зависит от степени ЗРП, срока манифестации (ранняя или поздняя) и сроком родоразрешения (недоношенный или доношенный) [11, 12]. Известно, что дети с ЗРП, родившиеся недоношенными или с признаками централизации кровообращения, имели повышенный риск поражения центральной нервной системы (ЦНС) [13]. Исследования показали, что развитие нервной системы у детей, рожденных с ранней манифестацией ЗРП, хуже, чем у детей с поздней манифестацией ЗРП, что можно объяснить как более тяжелой формой плацентарной недостаточности, так и более длительным влиянием перинатальной гипоксии, оказывающей негативное воздействие на развитие мозга плода и являющуюся часто провоцирующим фактором преждевременных родов [12, 14].

Кроме того, следует отметить, что у недоношенных детей с ЗРП наблюдается повышенный риск развития неонатальных осложнений, таких

как легочная гипертензия, метаболические нарушения и некротический энтероколит, которые, в свою очередь, также могут вызвать острую гипоксию (ишемию), усугубляющую поражение нервной системы [12, 13, 14]. Результаты многочисленных исследований показали, что младенцы с поздней манифестацией ЗРП также подвержены риску неблагоприятных пери- и постнатальных исходов, в особенности это касается плодов с централизацией кровообращения. У этой группы детей в неонатальном периоде и возрасте до 2-х лет наблюдались неврологические проблемы [9, 11, 12, 15]. Нарушения

Плод без внутриутробной задержки роста (ЗРП)	
	
Симметричная форма ЗРП	Асимметричная форма ЗРП
	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 20-30% случаев ЗРП</li> <li>✓ типична ранняя манифестация (ранее 32 недели гестации)</li> <li>✓ нормальный по ponderальный индекс*</li> <li>✓ уменьшение значений окружности живота (ОЖ) и окружности головы (ОГ) плода</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ 70-80% случаев ЗРП</li> <li>✓ типична поздняя манифестация (после 32 недели гестации)</li> <li>✓ сниженный по ponderальный индекс*</li> <li>✓ увеличение отношения окружности головы плода к окружности живота (ОГ/ОЖ)</li> <li>✓ часто централизация кровообращения плода ("brain-sparing effect")</li> </ul>
<p><b>Возможные причины:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Генетические факторы;</li> <li>➢ Инфекционные факторы</li> </ul>	
<p><b>Возможные причины:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Хроническая перинатальная гипоксия</li> <li>➢ Недостаток питательных веществ</li> </ul>	

**Рисунок 1. Краткий перечень основных признаков симметричной и асимметричной формы задержки роста плода (ЗРП) (\*Пондеральный индекс = (масса тела при рождении x 100) / длина тела новорожденного)**

**Figure 1. Brief list of signs of symmetrical and asymmetrical forms of fetus growth restriction (FGR) (\*Ponderal index = (body weight at birth x 100) / body length of a newborn)**

у детей школьного возраста, у которых наблюдались ЗРП, включают нарушения мелкой и крупной моторики, проблемы с познавательной способностью и обучением, а также поведенческие и неврологические дисфункции [12, 16, 17], которые могут продолжаться в старшем детстве и подростковом возрасте [11, 12, 15]. Кроме того, ЗРП связана с высоким риском развития детского церебрального паралича (ДЦП). По современным данным, частота церебрального паралича при ранней манифестации ЗРП составляет до 12% для детей, родившихся ранее 32 недель гестации [12, 14, 16, 18].

Поскольку измененная церебральная гемодинамика может сохраняться и после рождения, это вызывает необходимость формирования иного подхода в тактике динамического мониторинга и клинического ведения новорожденных с ЗРП, по сравнению с новорожденными с нормальной массой тела [19]. Как отмечено выше, последствиями длительного страдания плода при задержке роста плода в постнатальном периоде становятся нарушение адаптации, снижение сопротивляемости организма, отклонения в физическом, соматическом и невропсихическом развитии ребенка [10-14, 20].

Таким образом, обоснована необходимость изучения этиологических и патогенетических механизмов нарушения церебральной гемодинамики плода при ЗРП с целью возможности ранней диагностики гипоксических поражений ЦНС, что имеет важное социальное значение для рождения будущих здоровых поколений и во многом определяет пути профилактики и тактики ведения беременных женщин [10, 20, 21].

#### **Патогенетические механизмы централизации кровообращения при синдроме задержки роста плода (ЗРП)**

Перед тем как перейти к анализу патогенетического механизма централизации кровообращения при ЗРП, необходимо вспомнить, что ЗРП классифицируется с точки зрения фетометрии на симметричный или асимметричный типы (на основании отношения окружности головы к окружности живота плода) (рис. 1). С механизмом перераспределения церебрального кровотока, по мнению зарубежных авторов, чаще связан именно асимметричный тип ЗРП [22, 23]. Давно доказано, что ЗРП в большинстве случаев обусловлена хронической перинатальной гипоксией [21]. Необходимо также отметить, что смертность выше в случаях ЗРП симметричного типа, даже несмотря на возможные сопутствующие факторы риска [22-24].

Важно знать, что централизация кровообращения плода из компенсированного адаптивного ответа может стать декомпенсированной реакцией, поскольку увеличение мозгового кровотока и объема крови в дальнейшем способствуют нарушению развитию других органов и тканей плода [19, 20]. В связи с этим, приобретает существенное значение изучение механизма перехода компенсированной стадии централизации церебрального кровотока в декомпенсированную для разработки наиболее подходящих методов диагностики и лечения во время беременности.

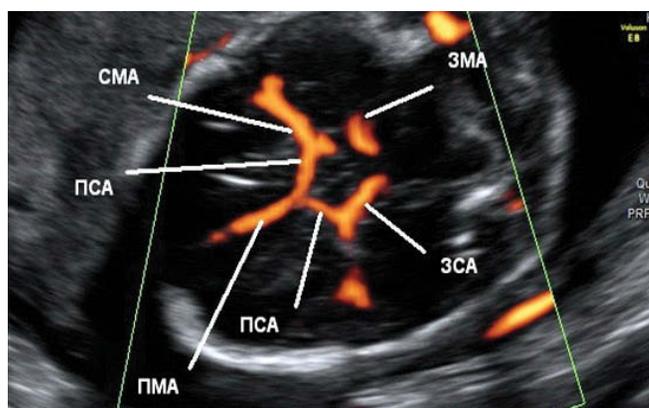
В настоящее время нет единого мнения о влиянии церебральной вазодилатации плода на неврологические исходы после рождения. Имеющиеся в литературе данные часто противоречат друг другу. Так, одни зарубежные авторы указывают — несмотря на то, что церебральная вазодилатация при ЗРП не полностью предотвращает повреждающее

воздействие гипоксии на формирование и развитие головного мозга плода [23-25], тем не менее, данная адаптивная реакция связана с наиболее благоприятными неврологическими исходами, по сравнению с клиническими случаями, не сопровождающимися данным церебральным ответом [22]. Мнение других зарубежных исследователей противоположное — ЗРП сама по себе снижает компенсационные возможности церебральных сосудов плода эффективно реагировать на перинатальную гипоксию и гипотензию [19, 23, 26]. В их работах было установлено, что у доношенных и недоношенных детей с истинной ЗРП и церебральной вазодилатацией чаще наблюдались неврологическая патология и проблемы поведения, чем у детей с ЗРП, но без признаков церебральной вазодилатации [12, 13, 15, 19, 27]. Однако, как говорилось выше, не все авторы подтвердили эту взаимосвязь [19].

Стоит отметить, что централизация кровообращения плода не уменьшает негативных последствий ЗРП для последующего здоровья плода и новорожденного, связанных с такими патологическими состояниями во время беременности, как артериальная гипертензия, сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания [23, 28].

Существует множество данных о том, что плацентарная недостаточность является основной причиной развития ЗРП при беременности [19, 21], поскольку нормальное развитие плаценты и ее функциональная целостность необходимы для физиологического роста плода. Гистологические особенности, наблюдаемые в плаценте беременных, осложненной ЗРП, включали: изменения материнской или плодовой части плаценты в виде сужения или полной окклюзии сосудов, снижения проницаемости плацентарной мембраны и склерозирования концевых ворсин хориона при изменении агрегационных свойств тромбоцитов [19], пролиферацию цитотрофобласта, апоптоз трофобласта, отложение фибрина [19, 29, 30].

В условиях плацентарной недостаточности и хронической перинатальной гипоксии кровообращение



**Рисунок 2. УЗ-изображение Виллизиева круга плода на сроке 20 недель в режиме энергетического картирования: передняя мозговая артерия (ПМА); передние соединительные артерии (ПСА); средние мозговые артерии (СМА); задние соединительные артерии (ЗСА); задние мозговые артерии (ЗМА)**

**Figure 2. Ultrasound image of a circle of Willis of a 20 weeks old fetus in energy mapping regime: anterior cerebral artery (ПМА); anterior communicating arteries (ПСА); middle cerebral arteries (СМА); posterior communicating arteries (ЗСА); posterior cerebral arteries (ЗМА)**

плода представляет собой характерный паттерн реакций, очень отличающихся от тех, которые вызываются острой гипоксией. Данный паттерн включает параллельную цепь компенсаторных процессов, направленных на увеличение сердечного выброса из правого желудочка сердца плода через артериальный проток в нисходящую аорту, тем самым обеспечивая возможность левого желудочка сердца кровоснабжать в основном верхнюю часть тела и головной мозг плода [19, 21, 30-32]. Сужение периферических сосудов обуславливает увеличение постнагрузки правого желудочка сердца плода. В условиях сниженной плацентарной перфузии повышенное сопротивление плацентарных сосудов способствует увеличению системного сопротивления [1, 19, 21, 29]. Важно отметить, что с другой стороны, вазодилатация церебральных артерий плода в свою очередь вызывает снижение постнагрузки на левый желудочек. Данные изменения приводят к преимущественному смещению сердечного выброса в пользу левого желудочка, усиливая кровоснабжение мозга [21, 23].

Учитывая разнообразие клинически значимых реакций плода на хроническую гипоксию, большое количество исследований было сосредоточено на том, как гипоксия оказывает влияние на структуру мозговой ткани плода [21, 23].

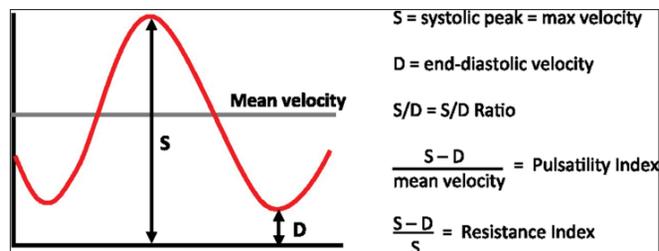
Некоторые отечественные исследователи доказали, что в условиях хронической гипоксии жизнедеятельность органов и тканей происходит за счет анаэробного гликолиза, в результате чего происходит накопление лактата, водородных ионов и, в результате, снижение буферных оснований с уменьшением pH крови. [19, 21, 23, 30, 33]. При этом также было установлено, что хроническая гипоксия обуславливает синтез аденозинтрифосфата (АТФ), что усугубляет дальнейшую задержку роста плода и приводит к его дистрессу [21, 23, 30].

Помимо гипоксических изменений в паренхиме головного мозга также ясно, что хроническая гипоксия резко изменяет состав и реактивность церебральных артерий плода. Важно отметить, что на эндотелиальной поверхности мозговых артерий хроническая гипоксия также вызывает несколько значимых эффектов. На основании зарубежных исследований, церебральные артерии плода очень чувствительны к изменениям рСО<sub>2</sub> артериальной крови. Накопление СО<sub>2</sub> в крови влияет на pH сосудистой стенки, что вызывает расширение сосудов [21, 23, 30, 34]. Также было доказано, что хроническая перинатальная гипоксия увеличивает содержание белка в церебральных артериях плода, снижает количество, вызванных деполяризацией, сокращений, а также снижает плотность нескольких типов рецепторов, которые управляют сокращением данных артерий [10, 19, 21, 23].

Еще одним важным влиянием хронической гипоксии на церебральные артерии плода является снижение способности АТФ-чувствительных и кальций-чувствительных калиевых каналов способствовать релаксации [19, 21, 23], что наблюдается у плода, но не у взрослых [19, 35].

#### Допплеровская оценка церебральной гемодинамики плода при ЗРП

Чаще всего ЗРП определяется у плода в том случае, если он не достиг своего генетического детерминированного веса при рождении. Однако, к сожалению, критерий определения ЗРП только на основании ультразвуковой фетометрии, является весьма условным (оценка массы плода или мас-



**Рисунок 3. Расчеты доплеровских индексов: S-пиковая систолическая скорость кровотока; D- конечная диастолическая скорость кровотока; S/D- СДО (систола-диастолическое отношение); meanvelocity-средняя скорость кровотока; ResistanceIndex – ИР, индекс резистентности; PulsatilityIndex- ПИ, пульсационный индекс**

**Figure 3. Calculations of Doppler indices: S – peak systolic velocity of blood flow; D – end diastolic velocity of blood flow; S/D- СДО (systolic-diastolic ratio); mean velocity of blood flow; Resistance Index; Pulsatility Index**

сы тела при рождении, составляющей менее 10-го перцентиля в соответствии с возрастом и полом). Во многих исследованиях не отмечается разница между здоровыми новорожденными детьми с весом при рождении менее 10-го перцентиля для своего гестационного возраста (небольшие дети для своего гестационного возраста («small for gestational age» (SGA)) и новорожденными с патологической задержкой внутриутробного роста («истинная ЗРП», «Fetal growth restriction» (FGR)). Также необходимо отметить группу плодов с ЗРП, но весом при рождении > 10-го перцентиля. Такая ситуация повышает риск мертворождения или других неблагоприятных перинатальных исходов [12].

В связи с этим, основным диагностическим аспектом оценки функционального состояния плода и, косвенно, поражений ЦНС плода и новорожденного при ЗРП становится доплеровская оценка гемодинамики плода и фетоплацентарного комплекса. Поскольку, как говорилось ранее, плацентарная недостаточность считается ведущим этиологическим фактором истинной ЗРП [3, 5, 6, 12, 19, 21, 23], в настоящее время критериями определения ЗРП являются не только фетометрические параметры, а сочетание отставания роста плода (фетометрия) с любым наблюдением нарушений доплеровских показателей пупочных, маточных или церебральных артерий. Недавние исследования в группе плодов с истинной ЗРП подтвердили, что оценка доплеровских параметров, а не гестационного возраста при рождении, позволила улучшить стратификацию риска у недоношенных плодов с ЗРП при невропатологии новорожденных [7, 12, 36-38].

Оценка церебрального кровотока плода особенно актуальна при гемодинамических изменениях, связанных с хронической гипоксией и тяжелыми формами ЗРП (рис. 2).

С помощью доплерометрии централизация кровообращения плода и усиление мозгового кровотока могут быть определены по снижению показателей: пульсационного индекса (ПИ) или индекса резистентности (ИР) артерий головного мозга плода, систоло-диастолического отношения (СДО) (рис. 3).

Давно известно, что «золотым стандартом» для оценки мозговой гемодинамики плода является оценка кровотока в средней мозговой артерии



(СМА) плода, а снижение ПИ или ИР ниже 5-го перцентиля обычно классифицируется патологическим значением [12, 19, 39-41]. Итак, снижение ПИ и ИР в СМА демонстрируют вазодилатацию церебральных артерий («brain sparing effect») [6, 7, 8, 12, 21] и все имеющиеся на сегодняшний день данные указывают на то, что это отражает прогрессирующую и тяжелую стадию ЗРП, а также высокий риск перинатальной патологии ЦНС [6, 7, 8, 12, 21, 23, 40].

Следует обратить внимание, что согласно последним зарубежным исследованиям перераспределение церебрального кровотока плода происходит на региональном, а не глобальном уровне [19, 40]. Зарубежные исследователи, измеряя фракционный объем подвижной крови (FMBV), выявили региональные изменения церебрального кровотока у плодов с ЗРП по мере прогрессирования ухудшения функционального состояния плода. Первоначально ими были отмечены увеличение лобного фракционного объема подвижной крови с последующим снижением по мере ухудшения состояния плода [19].

В нескольких аналогичных исследованиях сообщалось также, что изменения кровотока в передней мозговой артерии плода происходят чаще и раньше, чем изменения в СМА [7, 11, 15, 20, 21, 23, 40], что также согласуется с теорией иерархичного перераспределения церебрального кровотока: первоначальная протекция высоких когнитивных функций лобных долей (которые получают кровоснабжение от передней мозговой артерии), а затем следуют более элементарные области мозга, такие как базальные ганглии, кровоснабжающиеся от СМА [7, 12, 15, 20, 21, 23, 40].

Допплеровское исследование кровотока мозговых артерий плода необходимо для понимания изменения церебральной гемодинамики плода в целом на начальных этапах перинатальной гипоксии [40] (рис. 2).

Ряд авторов предложили расчет церебро-плацентарного отношения (ЦПО) (отношение ИР СМА и ИР пупочной артерии), которое является важным предиктором неблагоприятных перинатальных исходов [9, 12]. Чувствительность и специфичность патологических значений ЦПО для неблагоприятного перинатального исхода составляет 60-80% [9, 12, 13]. Было выявлено, что ЦПО может быть уменьшено, в то время, как другие доплеровские параметры плода были в пределах нормы. Некоторые авторы утверждают, что ЦПО обладает более высокой чувствительностью при прогнозировании перинатального и неонатального исхода, чем изолированная доплеровская оценка кровотока в СМА плода [12]. Однако, необходимо учитывать, что в этих исследованиях плоды при патологическом значении ЦПО были рождены преждевременно, что может отражаться на их результатах [9, 12].

Зарубежными авторами отмечено, что централизация кровообращения плода с повышенным ЦПО была связана с нормальными исходами развития нервной системы рожденных детей в возрасте 3 лет, однако в 5 лет у данной группы детей показатель IQ был на 9 пунктов ниже в соответствии с нормой для данного возраста [12].

Дальнейшее поэтапное ухудшение состояния гемодинамики плода при хронической и тяжелой гипоксии характеризуется исчезновением физиологических компенсаторных возможностей сосудов головного мозга плода и последующим увеличением сосудистого сопротивления сосудов. Тем не менее, исследования плодов с ЗРП показали, что

перинатальные поражения головного мозга могут развиваться даже до потери цереброваскулярной лабильности сосудов [12, 19, 21, 30, 40].

Ряд исследований свидетельствуют о том, что при тяжелых формах ЗРП ПИ и ИР в СМА при доплерометрии может возвращаться к своим нормальным значениям. Данное изменение гемодинамики можно считать претерминальным признаком [12, 19, 21, 30, 40].

Зарубежные исследователи в своих исследованиях отметили, что у 4-х из 8-ми плодов с признаками «псевдонормализации» ПИ и ИР в СМА были связаны последующие неблагоприятные перинатальные исходы в виде мертворождения, а остальные 4 умерли в течение периода новорожденности [19, 39, 42]. Причины данного явления многофакторны и не до конца изучены. Рядом авторов было высказано предположение, что хроническая гиперперфузия головного мозга плода приводит к отеку головного мозга плода, который усугубляет церебральную гемодинамику [19, 21, 30, 40]. Другие авторы полагают, что снижение церебрального кровотока может быть обусловлено сердечной декомпенсацией плода, связанной с уменьшением сердечного выброса [19, 30, 40], но, более вероятно, с венозным застоем [32, 40]. Подтверждением данной гипотезы можно считать результаты посмертных исследований мозга плодов с ЗРП, умерших после нормализации кровотока в СМА, у которых была выявлена не только выраженная дилатация СМА, но и перивентрикулярная радиальная гиперемия [19]. Известно, что перивентрикулярный застой имеет венозный генез и обусловлен окклюзией вены Галена [19, 21, 30, 40]. Между тем, имеются данные, что у плодов с ЗРП отмечается усиление кровотока в вене Галена, которое подтверждает наличие увеличения венозного возврата при централизации кровообращения [19, 21, 30, 40]. В норме венозный кровоток в вене Галена не пульсирующий [19, 30, 40], однако, рядом исследователей признаки пульсации были выявлены у плодов при осложненной беременности, например, при артериальной гипертензии или ЗРП [19]. Авторы предполагают, что данные пульсации являются результатом передаточных волн венозного кровообращения при сердечной недостаточности плода [19]. Также важно отметить, что сердечная недостаточность плода может нарушить венозный возврат головного мозга, что влияет на компенсаторные возможности плода [19, 21, 30, 40].

#### **Цереброваскулярное моделирование при ЗРП**

Длительная вазодилатация церебральных артерий плода при ЗРП по сути является защитным механизмом в условиях хронической гипоксемии, однако может привести к изменению структуры и функции сосудистого русла головного мозга плода в целом [19].

Как показал анализ данных литературы, первые признаки сосудистого ремоделирования были обнаружены в системных артериях у плодов с ЗРП как людей, так и животных [12, 14, 18]. Было доказано, что данный процесс обусловлен системными гемодинамическими изменениями при ЗРП, которые оказывают влияние на сосудистую стенку [12]. В связи с этим некоторые авторы провели аналогию данного явления с сосудистой стенкой церебральных артерий плода, поскольку централизация кровообращения оказывает большое влияние именно на гемодинамику головного мозга плода. Имеются

данные о повышенной частоте инсультов у взрослых, родившихся с низкой массой тела при рождении [12, 36, 43]. Однако, в настоящее время в данном направлении было проведено очень мало исследований. Эксперименты на животных продемонстрировали изменения в составе сократительной способности сосудистой стенки церебральных артерий при ЗРП [8, 12]. Авторы предполагают, что данное ремоделирование помогает сохранять энергию [12, 37] при действии неблагоприятных внутриутробных факторов, однако постнатальные последствия данных явлений не были хорошо изучены. Недавно проведенное зарубежное исследование продемонстрировало, что нарушение структурной целостности и стабильности стенки микроциркуляторного русла мозга ягнят с задержкой роста увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера и повышает риск кровоизлияний в головной мозг [12].

Имеются интересные данные отечественных авторов о вазомоторной функции и ауторегуляции мозговой гемодинамики. По данным Е.М. Козловой (2009), подобные изменения связаны с нарушением метаболизма при гипоксии (тканевой ацидоз, накопление лактата и др.). Формируется либо, так называемый, «синдром избыточной перфузии», либо «синдром внутреннего обкрадывания» [21, 33].

В своих работах Е.М. Козлова (2010) описывает патологические виды церебральной гемодинамики как: «синдром избыточной перфузии» — усиление мозговой гемодинамики вслед за его дефицитом, которое, по мнению автора, объясняется дисфункцией (параличом) вазомоторных центров артериол и венул в условиях тканевого ацидоза (синдром не связан с увеличением потребления кислорода головным мозгом плода (даже наоборот — данный показатель может снижаться)); и «синдром внутреннего обкрадывания» (феномен Робин Гуда) — парадоксальное изменение гемодинамики в ишемизированной зоне головного мозга плода, в результате действия гиперкапнии или введения вазоактивных веществ (происходит не усиление мозговой гемодинамики, а ее дальнейшее угнетение в пораженной области, что, вероятно, обусловлено оттоком крови в васкулярную сеть той зоны, где сосудистая реактивность еще сохранена) [21, 33].

С. Emily с соавт. (2015) в своих исследованиях также показали, что ИР фетальных церебральных артерий и ЦПО перестали демонстрировать нормальные физиологические значения в связи с потерей сосудистой реактивности. При сохранении нарушений церебральной вазореактивности после рождения, возникает угроза потери ауторегуляции головного мозга новорожденного, которая является важным механизмом предотвращения церебральной гипо- и гиперперфузии [19].

Данные результаты предполагают, что церебральная вазодилатация не всегда может защитить плод от гипоксического повреждения [19, 39, 43]. В результате данных исследований было предположено, что увеличение мозгового кровотока плода может отражать прогрессирующие стадии нарушения нервной системы плода, не являясь защитным механизмом [19, 39]. Как говорилось ранее, ЗРП тесно взаимосвязана с ремоделированием сосудов и снижением их вазореактивности [19, 42, 44]. Усиление мозгового кровотока частично может быть прямым следствием нарушения регуляции кровообращения, что можно подтвердить усиленным мозговым кровотоком и после рождения, несмотря на

то, что у новорожденного устранен фактор гипоксического воздействия и больше нет необходимости в церебральной компенсации [19, 30, 32, 44, 45]. Некоторые авторы предполагают, что постнатальное усиление церебрального кровотока может вызвать гипероксию в неокрепшем мозге новорожденного, что также может способствовать неврологическому повреждению [19, 44, 45].

**Заключение.** Хроническая перинатальная гипоксия может вызывать структурные и функциональные изменения в мозговом кровообращении плода. Как показал анализ литературы, данные фетальной адаптации, по-видимому, сохраняются и постнатально. Мозговой кровотоком у новорожденных с ЗРП отличается от кровотока новорожденных с низкой для своего гестационного срока сверстников, по крайней мере в первые несколько дней жизни [19].

Таким образом, изучение механизмов централизации кровообращения плода имеет важное клиническое значение, поскольку новые взгляды расширяют диагностические и прогностические возможности доплерографии в оценке церебральной гемодинамики плода, что позволяет оптимизировать тактику ведения беременности, определить сроки и методами родоразрешения.

Нельзя не заметить, что при кажущейся многоаспектности и обширности исследований еще многие свойства и механизмы церебральной гемодинамики плода недостаточно изучены, и существующие данные противоречивы. Выявление и оценка нарушений мозгового кровотока у плодов или новорожденных с ЗРП являются серьезными диагностическими задачами для современной перинатальной медицины, позволяющими своевременно прогнозировать неблагоприятные последствия во время беременности и проводить нейропротекторные вмешательства. ЗРП является распространенным осложнением беременности, и у детей с ЗРП значительно повышен риск повреждения ЦНС, поэтому разработка стратегий раннего выявления при ЗРП представляют большой клинический интерес.

**Степанова Ю.А.**

<http://orcid.org/0000-0001-5104-3383>

**Семина В.И**

<http://orcid.org/0000-0001-9742-4966>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Yellapragada L.N., Koripally J., Chinthaparthi M.R. Fetal outcome in relation with Colour Doppler study of middle cerebral artery and umbilical artery in intrauterine growth restriction // International. J. Res. Med. Sci. — 2015. — №3 (7). — P. 1721-1725. DOI: 10.18203/2320-6012.ijrms20150259
2. Rasyid H., Bakri S. Intra-uterine Growth Retardation and Development of Hypertension // J. ActaMedicaIndonesiana. — 2016. — №48. — P. 320-324.
3. Дегтярева Е.А., Захарова О.А., Куфа М.А., Кантемирова М.Г., Радзинский В.Е. Эффективность прогнозирования и ранней диагностики задержки роста плода // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2018. — №63 (6). — С. 37-45. Doi: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-37-45
4. Henrichs J., Verfaillie V., Viester L., Westerneng M., Molewijk B., Franx A., van der Horst H., Bosmans J.E., de Jonge A., Jellema P., IRIS Study Group. Effectiveness and cost-effectiveness of routine third trimester ultrasound screening for intrauterine growth restriction: study protocol of a nationwide stepped wedge cluster-randomized trial in The Netherlands (The IRIS Study) // BMC pregnancy and childbirth. — 2016. — №16: 310. doi: 10.1186/s12884-016-1104-8.
5. Попова Н.Г., Игнатко И.В., Афанасьева Н.В. Применение ультразвукового и доплерографического исследования плода для перинатальной диагностики поражения ЦНС недоношенных новорожденных // Здоровье и образование в XXI веке. — 2016. — №18 (2). — С. 193-198.
6. Фомина М.П., Мацкевич Н.В. Прогностическая ценность 2D доплерометрии плодово-плацентарного кровотока для перина-

- тальных исходов при задержке роста плода // Вестник Витебского государственного университета. — 2019. — №1. — С. 39-45. doi: 10.22263/2312-4156.2019.1.39
7. Fardiazar Z., Atashkhouei S., Yosefzad Y. Comparison of fetal middle cerebral arteries, umbilical and uterin artery color Doppler ultrasound with blood gas analysis in pregnancy complicated by IUGR // *Iran J ReprodMed.* — 2013. — №11 (1). — P. 47-51.
8. Muresan D., Rotar I.C., Stamatian F. The usefulness of fetal Doppler evaluation in early versus late onset intrauterine growth restriction. Review of the literature // *J. Med. ultrasonography.* — 2016. — №18. — P. 103. doi: 10.1152/mu.2013.2066.181.dop
9. Железова М.Е., Зефинова Т.П., Каниюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности // *Практическая медицина.* — 2019. — №17 (4). — С. 8-14. doi: 10.32000/2072-1757-2019-4-8-14
10. Bakalis S., Akolekar R., Gallo D.M., Poon L.C., Nicolaides K.H. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30–34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome // *J Obstet Gynecol.* — 2015. — №45 (4). — P. 209-220. doi: 10.1002/uog.14822
11. Miller S.L., Huppi P.S., Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome // *J. Physiol.* — 2016. — №594 (4). — P. 807-823. doi: 10.1113/jp271402
12. Atul M., Michael D., Michael C.F., Castillo-Melendez M., Allison B.J., Polglase G.R., Wallace E.M., Hodges R., Jenkin G., Miller S.L. Detection and assessment of brain injury in the growth-restricted fetus and neonate // *J. Pediatr. Res.* — 2017. — №82 (2). — P. 184-193. doi: 10.1038/pr.2017.37
13. Murray E., Fernandes M., Fazel M., Kennedy S.H., Villar J., Stein A. Differential effect of intrauterine growth restriction on childhood neurodevelopment: a systematic review // *J. Bjog.* — 2015. — №122 (8). — P. 1062-1072. doi: 10.1111/1471-0528.13435
14. Baschat A.A. Neurodevelopment after fetal growth restriction // *J. Fetal Diagn Ther.* — 2014. — №36. — P. 136-142. doi: 10.1159/000353631
15. Oros D., Figueras F., Cruz-Martinez R., Padilla N., Meler E., Hernandez-Andrade E., Gratacos E. Middle versus anterior cerebral artery Doppler for the prediction of perinatal outcome and neonatal neurobehavior in term small-for-gestational-age fetuses with normal umbilical artery Doppler // *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* — 2010. — №35 (4). — P. 456-461. doi: 10.1002/uog.7588
16. Замалеева Р.С., Мальцева Л.И., Черепанова Н.А. Состояние проблемы лечения и прогнозирования задержки развития плода // *Практическая медицина.* — 2016. — №1. — С. 41-44.
17. Горюнова А.Г., Симонова М.С., Мурашко А.В. Синдром задержки роста плода и адаптации плаценты // *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева.* — 2016. — №3 (2). — С.76-80. doi: 10.18821/2313-8726-2016-3-2-76-80
18. Blair E.M., Nelson K.B. Fetal growth restriction and risk of cerebral palsy in singletons born after at least 35 weeks' gestation // *J ObstetGynecol.* — 2015. — №212 (4). — P. 520.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2014.10.1103.
19. Emily C., Willem B., Frank B. Brain-Sparing in Intrauterine Growth Restriction: Considerations for the Neonatologist. *Neonatology.* — 2015. — 108: 269-276. doi: 10.1159/000438451
20. Wibbeke D., Hammer K., Mollers M., Braun J., Koster H.A., Falkenberg M.K., de Murcia K.O., Borowski M., Klockenbusch W., Schmitz R. Assessment of the Fetal Cerebral Artery Importance of Doppler Preset Settings // *J. Ultr. Inmed.* — 2018. — №37 (3). — P. 621-628.
21. Семина В.И., Степанова Ю.А. Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть I // *Медицинская визуализация.* — 2015. — №2. — С. 95-105.
22. Flood K., Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe F.M., O'Donoghue K., Hunter A., Morrison J.J., Burke G., Dicker P., Tully E.C., Malone F.D. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study // *Am J. ObstetGynecol.* — 2014. — №211 (3). — P. 288.e1-5. doi: 10.1016/j.ajog.2014.05.008.
23. Fleiss B., Wong F., Brownfoot F., Shearer I.K., Baud O., Walker D.W., Gressens P., Tolcos M. Knowledge Gaps and Emerging Research Areas in Intrauterine Growth Restriction-Associated Brain Injury // *FrontEndocrinol (Lausanne).* — 2019. — №10. — P. 188. doi: 10.3389/fendo.2019.00188
24. Accrombessi M., Zeitlin J., Massougbdji A., Cot M., Briand V. What Do We Know about Risk Factors for Fetal Growth Restriction in Africa at the Time of Sustainable Development Goals? A Scoping Review // *PaediatrPerinatEpidemiol.* — 2018. — №32 (2). — P. 184-196. doi:10.1111/ppe.12433
25. Beukers F., Aarnoudse-Moens C.S.H., van Weissenbruch M.M., Ganzevoort W., van Goudoever J.B., van Wassenaer-Leemhuis A.G. Fetal Growth Restriction with Brain Sparing: Neurocognitive and Behavioral Outcomes at 12 Years of Age // *J Pediatr.* — 2017. — №188. — P. 103-109.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2017.06.003
26. Mcintyre S., Badawi N., Blair E., Nelson K.B. Does aetiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy influence the outcome of treatment? // *DevMedChildNeurol.* — 2015. — №57 Suppl 3. — P. 2-7. doi:10.1111/dmnc.12725
27. Cruz-Martinez R., Figueras F., Oros D., Padilla N., Meler E., Hernandez-Andrade E., Gratacos E. Cerebral blood perfusion and neurobehavioral performance in full-term small-for-gestational-age fetuses // *American journal of obstetrics and gynecology.* — 2009. — №201 (5). — P. 474.e1-474.e4747. doi: 10.1016/j.ajog.2009.05.028
28. Devaskar S.U., Chu A. Intrauterine growth restriction: hungry for an answer // *Physiology (Bethesda).* — 2016. — №31 (2). — P. 131-146. doi: 10.1152/physiol.00033.2015.
29. Spinillo A., Gardella B., Bariselli S., Alfei A., Silini E.M., Bello B.D. Cerebroplacental Doppler ratio and placental histopathological features in pregnancies complicated by fetal growth restriction // *J PerinatMed.* — 2014. — №42 (3). — P. 321-328. doi:10.1515/jpm-2013-0128
30. Ареева М.И. Диагностическое значение доплерографии в оценке функционального состояния плода: дисс. ... д-ра мед. наук. — М., 2008. — 296 с.
31. Ishii H., Takami T., Fujioka T., Mizukaki N., Kondo A., Sunohara D., Hoshika A., Akutagawa O., Isaka K. Comparison of changes in cerebral and systemic perfusion between appropriate- and small-for-gestational-age infants during the first three days after birth // *Brain Dev.* — 2014. — №36 (5). — P. 380-387. doi: 10.1016/j.braindev.2013.06.006.
32. Flood K., Unterscheider J., Daly S., Geary M.P., Kennelly M.M., McAuliffe M.F., O'Donoghue K., Hunter A., Morrison J.J., Burke G., Dicker P., Tully E. C., Malone F. D. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study // *Am J Obstet Gynecol.* — 2014. — №211. — P. 288.
33. Козлова Е.М. Особенности позднего неонатального периода у новорожденных, перенесших тяжелую перинатальную гипоксию: дисс. докт. ... мед. наук. — Н. Новгород: 2009. — 304 с.
34. Thompson J.A., Richardson B.S., Gagnon R., Regnault T.R. Chronic intrauterine hypoxia interferes with aortic development in the late gestation ovine fetus // *J Physiol.* — 2011. — №589 (Pt 13). — P. 3319-3332. doi: 10.1113/jphysiol.2011.210625
35. Fouzas S., Karatza A.A., Davlouros P.A., Chrysis D., Alexopoulos D., Mantagos S., Dimitriou G. Neonatal cardiac dysfunction in intrauterine growth restriction // *PediatrRes.* — 2014. — №75 (5). — P. 651-657. doi: 10.1038/pr.2014.22.
36. Figueras F., Gratacos E. Update on the diagnosis and classification of fetal growth restriction and proposal of a stage-based management protocol // *FetalDiagnTher.* — 2014. — №36 (2). — P. 86-98. doi: 10.1159/000357592
37. Cruz-Martinez R., Tenorio V., Padilla N., Crispi F., Figueras F., Gratacos E. Risk of ultrasound-detected neonatal brain abnormalities in intrauterine growth-restricted fetuses born between 28 and 34 weeks' gestation: relationship with gestational age at birth and fetal Doppler parameters // *UltrasoundObstetGynecol.* — 2015. — №46 (4). — P. 452-459. doi: 10.1002/uog.14920.
38. Gordijn S.J., Beune I.M., Thilaganathan B., Papageorgiou A., Baschat A.A., Baker P.N., Silver R.M., Wynia K., Ganzevoort W. Consensus definition of fetal growth restriction: a Delphi procedure // *UltrasoundObstetGynecol.* — 2016. — №48 (3). — P. 333-339. doi: 10.1002/uog.15884.
39. Roza S.J., Steegers E.A., Verburg B.O., Jaddoe V.W., Moll H.A., Hofman A., Verhulst F.C., Tiemeier H. What is spared by fetal brain-sparing? Fetal circulatory redistribution and behavioral problems in the general population // *Am J Epidemiol.* — 2008. — №168 (10). — P. 1145-1152. doi: 10.1093/aje/kwn233.
40. Семина В.И., Степанова Ю.А. Перинатальная гипоксия: патогенетические аспекты и подходы к диагностике (обзор литературы). Часть 2 // *Медицинская визуализация.* — 2015. — №3. — P. 97-104.
41. Aditya I., Tat V., Sawana A., Mohamed A., Tuffner R., Mondal T. Use of Doppler velocimetry in diagnosis and prognosis of intrauterine growth restriction (IUGR): A Review // *J Neonatal Perinatal Med.* — 2016. — №9 (2). — P. 117-126. doi: 10.3233/NPM-16915132.
42. Castillo-Melendez M., Yawno T., Allison B.J., Jenkin G., Wallace E.M., Miller S.L. Cerebrovascular adaptations to chronic hypoxia in the growth restricted lamb // *Int J DevNeurosci.* 2015. — №45. — P. 55-65. doi: 10.1016/j.ijdevneu.2015.01.004.
43. Levine T.A., Grunau R.E., McAuliffe F.M., Pinnamaneni R., Foran A., Alderdice F.A. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review // *Pediatrics.* — 2015. — №135 (1). — P. 126-141. doi: 10.1542/peds.2014-1143.
44. Gerstner B., DeSilva T.M., Genz K., Armstrong A., Brehmer F., Neve R.L., Felderhoff-Mueser U., Volpe J.J., Rosenberg P.A. Hyperoxia causes maturation-dependent cell death in the developing white matter. *Version 2 // J Neurosci.* — 2008. — №28 (5). — P. 1236-1245. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3213-07.2008.
45. Yiş U., Kural S.H., Kumral A., Cilaker S., Tuğyan K., Genç S., Yılmaz O. Hyperoxic exposure leads to cell death in the developing brain // *BrainDev.* — 2008. — №30 (9). — P. 556-562. doi: 10.1016/j.braindev.2008.01.010.

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 618.333

**В.Ф. ДОЛГУШИНА, Н.К. ВЕРЕИНА, Ю.В. ФАРТУНИНА, Т.В. НАДВИКОВА**

Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

## Задержка роста плода: всегда ли гипотрофия новорожденного?

**Контактная информация:****Фартунина Юлия Вадимовна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии**Адрес:** 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64, тел. +7-906-866-42-06, e-mail: \_fluffy13@ma

**Цель работы.** Изучение особенностей анамнеза, течения беременности и исходов родов у женщин при совпадении или несовпадении антенатального диагноза «задержка роста плода» (ЗРП) и постнатального — «задержка внутриутробного роста» (ЗВУР).

**Материал и методы.** Обследованы 153 беременные женщины с ЗРП, выявленной по данным ультразвуковой фетометрии. Постнатально у 88 новорожденных гипотрофия была подтверждена, у 65 — не подтверждена.

**Результаты.** Для беременных с ЗРП и гипотрофией новорожденного характерно наличие повышенного риска хромосомных аномалий, тяжелой преэклампсии во втором триместре, маловодия, гемодинамических нарушений в системе «мать-плацента-плод». При несовпадении диагнозов у беременных чаще имелись «большие акушерские синдромы» в анамнезе, в большинстве случаев в данной группе была проведена профилактика преэклампсии и венозных тромбозных осложнений.

**Заключение.** Как при совпадении, так и несовпадении диагнозов «ЗРП» и «ЗВУР» у обследованных пациенток не выявлено клинико-анамнестических особенностей, однако беременность при совпадении диагнозов чаще характеризовалась осложненным течением, преждевременным родоразрешением и неблагоприятным перинатальным исходом.

**Ключевые слова:** беременность, задержка роста плода, плацентарная недостаточность, преэклампсия.

(Для цитирования: Долгушина В.Ф., Вереина Н.К., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В. Задержка роста плода: всегда ли гипотрофия новорожденного? Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 28-34)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-28-34

**V.F. DOLGUSHINA, N.K. VEREINA, Yu.V. FARTUNINA, T.V. NADVIKOVA**

South Ural State Medical University, Chelyabinsk

## Fetal growth restriction: is it always hypotrophy of a newborn?

**Contact:****Fartunina Yu.V.** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 64 Vorovskogo Str., 454092, Chelyabinsk, Russian Federation, **tel.** +7-906-866-42-06, **e-mail:** fluffy13@mail.ru

**Objective.** To study the features of anamnesis, course of gestation and delivery outcomes in women with and without coinciding diagnoses of antenatal fetal growth restriction (FGR) and postnatal intrauterine growth restriction (IUGR).

**Material and methods.** We examined 153 pregnant women with FGR revealed by ultrasound photometry. Hypotrophy was confirmed after birth in 88 newborns and not confirmed in 65 newborns.

**Results.** Pregnant women with FGR and hypotrophy of newborns had the elevated risk of chromosomal abnormalities, severe preeclampsia in the second trimester, oligohydramnios and hemodynamic disorders in “mother-placenta-fetus” system. In cases of not coinciding diagnoses, pregnant women more often had “great obstetrical syndromes” in anamnesis; in most cases in this group they had prevention of preeclampsia and venous thromboembolism.

**Conclusion.** Both in cases with and without coinciding diagnoses of FGR and IUGR, the examined patients showed no clinical-anamnestic features, but in coinciding diagnoses the pregnancy was more often characterized by complicated course, pre-mature delivery and disadvantageous prenatal outcome.

**Key words:** pregnancy, fetal growth restriction, placental insufficiency, preeclampsia.

(For citation: Dolgushina V.F., Vereina N.K., Fartunina Yu.V., Nadvikova T.V. Fetal growth restriction: is it always hypotrophy of a newborn? Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 28-34)



### Введение

Ежегодно рождается приблизительно 30 миллионов младенцев с задержкой внутриутробного роста (ЗВУР) [1]. Распространенность задержки роста плода (ЗРП) варьируется в зависимости от страны, населения, расы. Частота ЗРП в развитых странах составляет от 5 до 10% [2-4], а в развивающихся странах достигает 20-23% [1]. В России ЗРП встречается в 5-18% беременностей [5]. ЗРП занимает 2-е место в структуре перинатальной смертности [3]. Среди постнатальных осложнений у гипотрофичных новорожденных наблюдаются асфиксия, персистирующая легочная гипертензия, легочное кровотечение, некротизирующий энтероколит, полицитемия, тромбоцитопения, почечная недостаточность [6]. В последующем у таких детей могут быть нарушения физического, умственного развития, эндокринные расстройства, аномалии развития костной системы.

Известно, что ЗРП может предрасполагать к определенным заболеваниям в более позднем возрасте, включая метаболический синдром, ожирение, ишемическую болезнь сердца, гипертонию, дислипидемию, сахарный диабет, хронические заболевания легких и почек [2, 7].

Выявление ЗРП имеет большое значение, так как пациентки с данной акушерской патологией требуют выработки индивидуальной тактики ведения беременности, особенно важным является решение вопроса о своевременном родоразрешении, поскольку в настоящее время доказанные методы лечения ЗРП отсутствуют [8, 9]. Дефиниции и диагностические критерии диагноза «ЗРП» разнятся. Наиболее широко в качестве определяющего критерия маловесности используется предполагаемая масса плода менее 10-го перцентиля для данного гестационного возраста [7, 10, 11]. При этом выделяют понятия «задержка роста плода» и плод, «малый к сроку гестации». К плодам с задержкой роста относят тех, которые не достигли внутриутробно своего генетического потенциала роста вследствие материнских, плацентарных или плодовых причин. «Малые к сроку гестации» плоды включают в себя большинство конституционально маленьких, но здоровых плодов с меньшим риском неблагоприятного перинатального исхода [8, 12].

Основная проблема при диагностике ЗРП заключается в том, что не существует единого стандарта для определения этого состояния, так как генетически детерминированный потенциал роста плода пока неизвестен, поэтому при выявлении данного осложнения беременности иногда случаются ошибки, когда у беременных с ЗРП рождаются здоровые дети, и наоборот, когда только после рождения устанавливается ЗВУР.

Кроме того, при ошибочно выявленной ЗРП повышается риск индукции родов, планового кесарева сечения, у новорожденных отмечается более низкий вес при рождении, и они чаще требуют наблюдения в условиях реанимационного отделения [13]. Дополнительно увеличиваются финансовые расходы (необходимы динамическое ультразвуковое наблюдение, дородовая госпитализация), возникает необходимость в более частом посещении специалистов, а также возрастает уровень материнского стресса и тревоги. Несмотря на всю эту важность, в литературе очень мало говорится о факторах, которые приводят к несоответствию пренатального и постнатального диагноза «гипотрофии».

**Целью** нашего исследования стало изучение особенностей анамнеза, течения беременности и исходов родов у женщин при совпадении или несопадении антенатального диагноза «ЗРП» и постнатального — «ЗВУР».

### Материал и методы

Тип исследования: «случай-контроль» на базе когортного. Исследуемая популяция: беременные женщины, родившие в Клинике ФГБОУ ВО Южно-Уральского государственного медицинского университета (ЮУГМУ) Минздрава России в 2017-2019 годах. Метод выборки: сплошной.

Критерии включения: наличие ЗРП, установленной по данным ультразвуковой фетометрии, проведенной во втором или начале третьего триметра.

Критерии исключения: онкологические заболевания, ВИЧ-инфекция, туберкулез и тяжелая соматическая патология, психические заболевания, наркомания, многоплодная беременность.

Проведение исследования было одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ (протокол заседания от 21.11.2017 № 9).

В исследование включено 153 беременных, у которых по данным ультразвуковой биометрии была установлена ЗРП. Группу 1 составили 88 пациенток с совпадением антенатального диагноза «ЗРП» и постнатального — «ЗВУР», группу 2 — 65 пациенток с несовпадением диагнозов, то есть у детей, которых после рождения ЗВУР не была подтверждена.

ЗРП определялась на основании результатов ультразвуковой фетометрии при предполагаемой массе плода менее десятого перцентиля [11], предполагаемая масса плода рассчитывалась по формуле F. Hadlock [14]. В зависимости от выраженности несоответствия фетометрических параметров и массы плода предполагаемому сроку беременности выделялось 3 степени тяжести [15]. Гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод» регистрировались в маточных артериях и артерии пуповины [16]. Риск венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) во время беременности и преэклампсии (ПЭ), а также степень ее тяжести оценивались согласно клиническим рекомендациям [17, 18]. Для постановки диагноза «ЗВУР» использовали центильные таблицы Фентона [19].

Гистологическое исследование последов проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином по общепринятой методике [20].

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 23.0 (IBM). Учитывая, что значительное количество переменных отличалось от нормального распределения (критерий Колмогорова-Смирнова), для дальнейшего анализа данных использовались непараметрические методы математической статистики. Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных (процентных) величин. Для сравнения групп по бинарному признаку были построены таблицы сопряженности. Значимость различий качественных признаков оценивалась при использовании критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера (при частоте встречаемости менее 5). Для оценки различий количественных признаков между группами применялся U-критерий Манна-Уитни. Количественные данные в тексте представлены в виде медианы (Me) и квартилей

Q1 и Q3 в формате Me (Q1; Q3). Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения  $p < 0,05$ .

### Результаты

Средний возраст пациенток в группе 1 составил 29 (25;33) лет, в группе 2 — 29 (26; 33) лет без значимых различий.

По антропометрическим показателям обследованные женщины были сопоставимы, индекс массы тела (ИМТ) в группе 1 равнялся 22,3 (19,7; 26) кг/м<sup>2</sup>, в группе 2 — 21,8 (19,5; 26,8) кг/м<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ). Исходный дефицит массы тела (ИМТ  $< 18,5$  кг/м<sup>2</sup>) несколько чаще выявлялся в группе 2 (группа 1 — 12 (13,6%); группа 2 — 13 (20%);  $p > 0,05$ ), а ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> отмечался у 30% всех беременных (группа 1 — 28 (31,8%); группа 2 — 20 (30,8%);  $p > 0,05$ ).

Табакокурение во время беременности в 2 раза чаще регистрировалось у пациенток группы 1 (13 (14,8%)), но без статистически значимой разницы в сравнении с группой 2 (4 (6,2%);  $p > 0,05$ ).

У всех обследованных беременных регистрировалась большая распространенность хронической артериальной гипертензии (группа 1 — 14 (15,9%); группа 2 — 12 (18,5%);  $p > 0,05$ ). По частоте других хронических соматических заболеваний существенных различий выявлено не было.

У каждой третьей женщины встречалась гинекологическая патология в анамнезе (группа 1 — 33 (37,5%); группа 2 — 23 (35,4%);  $p > 0,05$ ), преобладали воспалительные заболевания органов малого таза (группа 1 — 19 (21,6%); группа 2 — 11 (16,9%);  $p > 0,05$ ), миома матки (группа 1 — 10 (11,4%); группа 2 — 8 (12,3%);  $p > 0,05$ ) и бесплодие (группа 1 — 10 (11,4%); группа 2 — 6 (9,2%);  $p > 0,05$ ).

«Большие акушерские синдромы» в анамнезе, в целом, в два раза чаще наблюдались в группе 2 (группа 1 — 8 (9,1%); группа 2 — 12 (18,5%);  $p > 0,05$ ). Так, ПЭ в анамнезе отмечалась в группе 1 у шести (6,8%); в группе 2 — у пяти (7,7%) пациенток ( $p > 0,05$ ); преждевременную отслойку нормально расположенной плаценты — в группе 1 имели две (2,3%); в группе 2 — две (3,1%) женщины ( $p > 0,05$ ), антенатальную гибель плода — в группе 1 — две (2,3%); в группе 2 — четыре (6,2%) женщины ( $p > 0,05$ ). Преждевременными родами предыдущая беременность завершилась у пяти (5,7%) человек в группе 1 и у девяти (13,8%) — в группе 2 ( $p > 0,05$ ).

Наступление настоящей беременности после вспомогательных репродуктивных технологий в группе 1 было в пяти (5,7%) случаях, в группе 2 — в двух (3,1%) случаях.

Из осложнений гестации с равной частотой в каждой из групп регистрировались угроза прерывания (группа 1 — 29 (33%); группа 2 — 22 (33,8%);  $p > 0,05$ ), цервиковагинальные (группа 1 — 50 (56,8%); группа 2 — 50 (61,5%);  $p > 0,05$ ) и внутриматочная (группа 1 — 20 (22,7%); группа 2 — 19 (29,2%);  $p > 0,05$ ) инфекция, отмечалась высокая встречаемость гестационного сахарного диабета (группа 1 — 16 (18,2%); группа 2 — 16 (24,6%);  $p > 0,05$ ).

Анемия почти в два раза чаще диагностировалась в группе 2 (группа 1 — 21 (23,9%); группа 2 — 26 (40%);  $p = 0,013$ ), но с наибольшей частотой встречаемости в третьем триместре (группа 1 — 12 (15,2%); группа 2 — 16 (24,6%),  $p > 0,05$ ), тогда

как в начале беременности анемия чаще выявлялась в группе 1 (группа 1 — 7 (7,8%); группа 2 — 3 (4,6%),  $p > 0,05$ ). У всех обследованных женщин преобладала анемия легкой степени тяжести (группа 1 — 21 (23,9%)), группа 2 — 23 (35,4%),  $p > 0,05$ ).

ПЭ, возникала у трети пациенток из каждой группы (группа 1 — 30 (34,1%); группа 2 — 18 (27,7%);  $p > 0,05$ ). Однако ее манифестация во втором триместре значимо чаще происходила у беременных с гипотрофией новорожденного (группа 1 — 10 (11,4%), группа 2 — 1 (1,5%);  $p = 0,021$ ), и у них же в два раза чаще регистрировалась ПЭ тяжелой степени (группа 1 — 14 (15,9%); группа 2 — 4 (6,2%);  $p > 0,05$ ).

Оценивая риск развития ПЭ на основании клинико-анамнестических данных, оказалось, что в группе 1 высокий риск ПЭ имели 17 (19,3%) пациенток, в группе 2 — 14 (21,5%) и две (3,1%) — умеренный риск. Но необходимо отметить, что с целью профилактики ПЭ препараты ацетилсалициловой кислоты до 16 недель гестации чаще получали беременные в группе 2 (группа 1 — 4 (4,5%); группа 2 — 13 (20%);  $p = 0,009$ ).

Низкомолекулярные гепарины в первом триместре после клинической оценки риска ВТЭО и состояния гемостаза, также значимо чаще получали пациентки группы 2, с беременностью, завершившейся рождением ребенка без гипотрофии (группа 1 — 2 (3,1%); группа 2 — 7 (15,2%);  $p = 0,021$ ).

В ходе проведения пренатальной диагностики у пациенток группы 1 значимо чаще регистрировались признаки повышенного риска хромосомных аномалий (гипоплазия носовых костей, укорочение длинных трубчатых костей, кисты сосудистых сплетений головного мозга, пиелоктазия) (группа 1 — 21 (23,9%); группа 2 — 6 (9,2%);  $p = 0,019$ ). Постнатально детей с установленной хромосомной патологией не было.

При доплерометрии гемодинамические нарушения в системе «мать-плацента-плод» значимо чаще встречались у беременных с гипотрофией плода и новорожденного (группа 1 — 67 (77,3%); группа 2 — 31 (47,7%);  $p < 0,001$ ), причем уже во втором триместре их появление наблюдалось у 60,2% данных пациенток (группа 1 — 53 (60,2%); группа 2 — 18 (27,7%);  $p < 0,001$ ), с сохранением той же пропорции в третьем триместре (группа 1 — 51 (64,6%); группа 2 — 24 (36,9%);  $p = 0,017$ ). Нарушение пуповинного кровотока (НПК) в целом происходило в 4 раза чаще у пациенток группы 1 (группа 1 — 32 (36,4%); группа 2 — 6 (9,2%);  $p < 0,001$ ). При этом изолированное НПК наблюдалось одинаково часто в обеих группах (группа 1 — 6 (6,8%); группа 2 — 3 (4,6%);  $p > 0,05$ ), однако во втором триместре НПК зафиксировано только в группе 1 (группа 1 — 5 (5,7%); группа 2 — 0;  $p = 0,051$ ). Сочетанное нарушение маточного и пуповинного кровотока значимо чаще диагностировалось в группе 1 (группа 1 — 26 (29,5%); группа 2 — 3 (4,6%);  $p < 0,001$ ). Нулевой кровоток или ретроградный кровоток в артерии пуповины выявлен у 16 (18,2%) беременных группы 1 и только у двух (3,1%) — из группы 2 ( $p < 0,001$ ).

У 50% пациенток с гипотрофией новорожденного выявлялось маловодие (группа 1 — 46 (52,3%); группа 2 — 16 (24,6%);  $p = 0,001$ ), во втором триместре оно обнаруживалось у каждой пятой беременной (группа 1 — 19 (21,6%); группа 2 — 4 (6,2%);  $p = 0,008$ ), а к третьему триместру частота его



**Таблица 1. Изменение степени тяжести ЗРП у обследованных беременных, n (%)**  
**Table 1. Changes of FGR severity in the examined pregnant women, n (%)**

	Группа 1 n = 88	Группа 2 n = 65	Уровень значимости (p)
Неизменная степень тяжести ЗРП	44 (50%)	18 (27,7%)	p = 0,005 (критерий $\chi^2$ Пирсона)
ЗРП 1 степени	27 (30,7%)	16 (24,6%)	p > 0,05
ЗРП 2 степени	15 (14,3%)	2 (3,1%)	p = 0,008 (критерий Фишера)
сразу ЗРП 3 степени	2 (2,3%)	0	p > 0,05
Нарастание степени тяжести ЗРП	36 (40,9%)	3 (4,6%)	p < 0,001 (критерий Фишера)
ЗРП 1→2	27 (30,7%)	2 (3,1%)	p < 0,001 (критерий Фишера)
ЗРП 1→3	6 (6,8%)	0	p = 0,039 (критерий Фишера)
ЗРП 2→3	3 (3,4%)	1 (1,5%)	p > 0,05
Уменьшение степени тяжести ЗРП	8 (9,1%)	44 (67,7%)	p < 0,001 (критерий $\chi^2$ Пирсона)
СЗРП 2→1	0	1 (1,5%)	p > 0,05
СЗРП 2→0	0	2 (3,1%)	p > 0,05
СЗРП 1→0	8 (9,1%)	41 (63,1%)	p < 0,001 (критерий $\chi^2$ Пирсона)

*Примечание: статистическая значимость при p < 0,05*  
*Note: statistically significant at p < 0.05*

только увеличивалась (группа 1 – 35 (44,3%); группа 2 – 15 (23,1%); p = 0,008).

Выявление ЗРП при ультразвуковой фетометрии как в группе 1, так и в группе 2 происходило преимущественно в третьем триместре гестации (группа 1 – 67 (76,1%); группа 2 – 50 (56,8%); p > 0,05). Однако ранняя ЗРП (до 32 недель) несколько чаще устанавливалась в группе 1 (группа 1 – 50 (56,8%); группа 2 – 28 (43,1%); p > 0,05). Изучая степень тяжести ЗРП, установлено, что в группе 1 превалировала ЗРП 2 (группа 1 – 42 (47,7%); группа 2 – 6 (9,2%); p < 0,001) и 3 степени (группа 1 – 11 (12,5%); группа 2 – 1 (1,5%); p = 0,014), а в группе 2 – ЗРП 1 степени (группа 1 – 35 (39,8%); группа 2 – 58 (89,2%); p < 0,001).

При анализе изменения степени тяжести ЗРП в течение беременности (табл. 1) установлено, что в группе 1 в половине случаев степень тяжести ЗРП оставалась неизменной от момента ее выявления до родов (группа 1 – 44 (50%); группа 2 – 18 (27,7%); p = 0,005), у 40% пациенток нарастала (группа 1 – 36 (40,9%); группа 2 – 3 (4,6%); p < 0,001) и только у восьми (9,1%) женщин в последующем диагноз был снят. В группе 2 ЗРП при последующих ультразвуковых исследованиях не выявлялась в 63,1% случаев (p < 0,001).

Частота преждевременных родов в группе 1 была в 2 раза выше (группа 1 – 41 (46,6%); группа 2 – 13 (20%); p = 0,001). Очень ранние преждевремен-

ные роды зарегистрированы только в данной группе (9 (10,2%); p = 0,011).

Антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минуте после рождения детей группы 1 были значимо меньше аналогичных показателей детей из группы 2 (табл. 2). Наблюдение в условиях реанимации и респираторная поддержка потребовались в группе 1 – 40 (46,5%) новорожденным, в группе 2 – 12 (18,5%) (p < 0,001). Перинатальная смертность составила в группе 1 девять случаев (102‰), из них два пришлось на антенатальную гибель плода и семь – на раннюю неонатальную смертность; в группе 2 зафиксировано три (46‰) случая ранней неонатальной смертности.

При изучении результатов морфологического исследования последов, оказалось, что масса плаценты пациенток группы 1 была значимо меньше (группа 1 – 320 (265...390) г; группа 2 – 405 (380...460) г; p < 0,001). Признаки хронической плацентарной недостаточности (ХПН) зафиксированы значимо чаще в группе 1 (группа 1 – 59 (73,6%); группа 2 – 29 (50,9%); p = 0,01), преимущественно регистрировалась субкомпенсированная ХПН (группа 1 – 31 (38,8%); группа 2 – 12 (21,1%); p = 0,028) и декомпенсированная ХПН (группа 1 – 22 (27,5%); группа 2 – 2 (3,5%); p = 0,001), в группе 2 – компенсированная ХПН (группа 1 – 6 (7,5%); группа 2 – 15 (26,3%); p = 0,003). По ча-

**Таблица 2. Морфофункциональные показатели новорожденных, Me(Q1;Q3), n (%)**  
**Table 2. Morphofunctional indicators of the newborns, Me(Q1;Q3), n (%)**

	Группа 1 n=88	Группа 2 n=65	Уровень значимости (p)
Пол мужской	40 (45,5%)	25 (38,5%)	p > 0,05
Масса, г	2120 (1357,5...2515)	2850 (2580...2960)	p < 0,001 (критерий Манна-Уитни)
Рост, см	45,5 (38...48)	49 (48...50)	p < 0,001 (критерий Манна-Уитни)
Апгар на 1-й мин, балл	6,5 (3...7)	8 (7...8)	p < 0,001 (критерий Манна-Уитни)
Апгар на 5-й мин, балл	7 (4...8)	8 (8...9)	p < 0,001 (критерий Манна-Уитни)
Респираторная поддержка	40 (46,5%)	12 (18,5%)	p < 0,001 (критерий $\chi^2$ Пирсона)

Примечание: статистическая значимость при p < 0,05  
 Note: statistically significant at p < 0.05

стоте встречаемости признаков острой плацентарной недостаточности (группа 1 — 17 (21,3%); группа 2 — 16 (28,1%); p > 0,05) и воспалительных изменений в плаценте (группа 1 — 44 (55%); группа 2 — 34 (59,6%); p > 0,05) статистически значимой разницы не получено.

### Обсуждение

Проведя анализ клинико-анамнестических данных, особенностей течения беременности и перинатальных исходов у беременных при совпадении или несовпадении антенатального диагноза «ЗРП» и постнатального — «ЗВУР», можно отметить, что «большие» акушерские синдромы в анамнезе чаще наблюдались у беременных при несовпадении диагнозов. Поэтому данные пациентки сразу были отнесены в группу высокого перинатального риска, пристально наблюдались и им чаще проводились профилактические и лечебные мероприятия в текущую беременность. Улучшению перинатальных исходов у пациенток с ЗРП могло способствовать своевременное использование ацетилсалициловой кислоты, назначенное с целью профилактики ПЭ, так как ПЭ и ЗРП имеют общие патофизиологические механизмы, итогом которых является развитие плацентарной недостаточности и материнской кардиоваскулярной дезадаптации [21-23]. Кроме того, конечным звеном в патогенезе ЗРП и ПЭ выступает активация гемостаза, что вызывает тромбоз плацентарных сосудов, нарушение перфузии плаценты [24]. НМГ, назначенные в первом триместре для профилактики ВТЭО и коррекции протромботического состояния гемостаза, возможно, также внесли дополнительный вклад в улучшение плацентации [23-25].

Среди пациенток с ЗРП и гипотрофией новорожденного в 2 раза чаще отмечалось курение во время беременности. Известно, что воздействие никотина вызывает вазоконстрикцию в плацентарной сосудистой сети, уменьшает проникновение трофобласта, что приводит к задержке в установлении фе-

тально-материнского кровообращения и развитию гипоксии [26].

Из осложнений настоящей беременности для женщин с совпадением диагнозов было характерно развитие тяжелой ПЭ во втором триместре. Это созвучно с данными литературы о том, что около 50-60% случаев ЗРП сочетается с ранней тяжелой ПЭ, что связано с их общими патофизиологическими механизмами [21, 27].

Маловодие, встречавшееся у половины беременных с ЗРП и гипотрофией новорожденного, свидетельствовало о гемодинамических нарушениях у плодов, так как уменьшение количества околоплодных вод происходит вследствие снижения оборота жидкости у плода из-за ишемии почек при развитии децентрализации кровообращения при дисфункции плаценты [3].

НПК, регистрируемое по данным доплерометрии, происходило в 4 раза чаще у пациенток с ЗРП и гипотрофией новорожденного, что указывало о выраженных нарушениях при развитии плацентарного дерева на ранних сроках беременности.

При анализе изменения степени тяжести ЗРП в течение беременности, ее уменьшение, возможно, было связано с диагностическими сложностями определения предполагаемой массы плода, которая может отклоняться от фактического веса при рождении до 20 в 95% беременностей, а в остальных 5% — отклонение может быть даже больше 20% [28]. В течение десятилетий, ультразвуковая фетометрия (бипариетальный размер, окружность головки, окружность живота и длина бедра) были использованы для определения предполагаемой массы плода и опубликовано 92 модели множественных оценок. Однако по итогам одного из последних обзоров был сделан вывод о том, что ни одна из моделей не является предпочтительной, учитывая существенные ошибки, допущенные в определении предполагаемой массы плода, с 95% доверительным интервалом, превышающим 14% веса при рождении для всех методов [29]. И поэто-

му некоторым конституционально маленьким новорожденным во время беременности был установлен ошибочно диагноз «ЗРП».

Положительная динамика в уменьшении степени тяжести ЗРП может быть обусловлена проводимыми лечебно-профилактическими мероприятиями, в частности, назначением антитромботических препаратов, что нуждается в дополнительном исследовании.

### Заключение

Таким образом, несмотря на совершенствование и повышение точности ультразвуковой диагностики ЗРП, созданию различных нормограмм роста плода, а также продолжающемуся поиску предикторов данной акушерской патологии, прогнозирование перинатальных исходов при ЗРП, по-прежнему, остается сложной задачей и представляет наибольший интерес, так как не у каждого ребенка с антенатально выявленной гипотрофией происходит ее подтверждение после рождения.

На основании проведенного исследования установлено, что совпадение антенатального диагноза «задержка роста плода» и постнатального — «задержка внутриутробного роста новорожденного» наблюдалось в 57,1% случаев.

По клинико-анамнестическим данным обследованные пациентки практически не отличались, однако женщины с несовпадением диагнозов чаще были отнесены к группе высокого перинатального риска и им чаще проводилась профилактика осложнений беременности.

Течение беременности у женщин с совпадением диагнозов статистически значимо чаще характеризовалось выявлением повышенного риска хромосомных аномалий по результатам пренатальных тестов, наличием таких осложнений беременности как, тяжелая преэклампсия с манифестацией во втором триместре, маловодие, нарушение маточного и пуповинного кровотока, высокой частотой преждевременных родов с неблагоприятным перинатальным исходом.

Полученные результаты исследования могут быть использованы для прогнозирования перинатальных исходов при ЗРП и улучшения тактики ведения беременных с данной акушерской патологией.

### Долгушина В.Ф.

<https://orcid.org/0000-0002-3929-7708>

### Вереина Н.К.

<https://orcid.org/0000-0003-0678-4224>

### Фартунина Ю.В.

<https://orcid.org/0000-0002-0125-8578>

### Надвикова Т.В.

<https://orcid.org/0000-0003-1003-9681>

### ЛИТЕРАТУРА

- Sharma D., Shastri S., Sharma P. Intrauterine Growth Restriction: Antenatal and Postnatal Aspects // *Clin Med Insights Pediatr.* — 2016. — №10. — P. 67-83. doi:10.4137/CMPed.S40070
- Priante E, Verlato G, Giordano G, et al. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach // *Metabolites.* — 2019. — № 9. — P. 267-280. doi:10.3390/metabo9110267
- Nardoza L.M., Caetano A.C., Zamarian A.C. et al. Fetal growth restriction: current knowledge // *Arch Gynecol Obstet.* — 2017. — № 295. v P. 1061-1077. doi:10.1007/s00404-017-4341-9
- Tang L., He G., Liu X., Xu W. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction // *Reproduction.* — 2017. — №153. — P. 227-240. doi:10.1530/REP-16-0287

- Ганичкина М.Б., Мантрова Д.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л., Хачатурян А.А., Зиганшина М.М. Ведение беременности при задержке роста плода // *Акушерство и Гинекология.* — 2017. — №10. — С. 5-11.

- Kesavan K., Devaskar S.U. Intrauterine Growth Restriction: Postnatal Monitoring and Outcomes // *Pediatr Clin North Am.* — 2019. — № 66. — P. 403-423. doi:10.1016/j.pcl.2018.12.009

- Leite D.F.B., Cecatti J.G. Fetal Growth Restriction Prediction: How to Move beyond. // *The Scientific World Journal.* — 2019. — №3. — P. 1-8. doi:10.1155/2019/1519048

- McCowan L.M., Figueras F., Anderson N.H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy // *Am J Obstet Gynecol.* — 2018. — №218. — P. 855-868. doi:10.1016/j.ajog.2017.12.004

- Monier I., Blondel B., Ego A., Kaminiski M., Goffinet F., Zeitlin J. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: a French national study // *BJOG.* — 2015. — №122. — P. 518-527. doi:10.1111/1471-0528.13148

- Unterscheider J, Daly S, Geary MP, et al. Optimizing the definition of intrauterine growth restriction: the multicenter prospective PORTO Study // *Am J Obstet Gynecol.* — 2013. — № 208. — P. 290-296. doi:10.1016/j.ajog.2013.02.007

- ACOG Practice Bulletin No. 204: Fetal Growth Restriction // *Obstet Gynecol.* — 2019. — №133. — P. 97-109. doi:10.1097/AOG.0000000000003070

- Inácio Q.A.S., Araujo Júnior E., Nardoza L.M.M., Petrini C.G., Campos V.P., Peixoto A.B. Perinatal Outcomes of Fetuses with Early Growth Restriction, Late Growth Restriction, Small for Gestational Age, and Adequate for Gestational Age // *Rev Bras Ginecol Obstet.* — 2019. — №41. — P. 688-696. doi:10.1055/s-0039-1697987

- Gabbay-Benziv R., Aviram A., Hadar E. et al. Pregnancy outcome after false diagnosis of fetal growth restriction // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2017. — №30. — P. 1916-1919. doi:10.1080/14767058.2016.1232383

- Hadlock F.P., Harrist R.B., Carpenter R.J., Deter R.L., Park S.K. Sonographic estimation of fetal weight. The value of femur length in addition to head and abdomen measurements // *Radiology.* — 1984. — №150. — P. 535-540. doi: 10.1148/radiology.150.2.6691115

- Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е. Акушерство: нац. рук. 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — С. 243-245.

- Вихарева О.Н., Воеводина С.М., Демидов В.Н., Михайлов А.В., Емельяненко Е.С., Юсупов К.Ф. Допплерометрическое исследование во время беременности // *Клинические протоколы. М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, 2015. — 8 с.*

- Анестезия и интенсивная терапия у пациенток, получающая антикоагулянты для профилактики и лечения венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве. Клинические рекомендации (Протокол лечения). 2016. Доступно на: [http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2018/06/tromboprofilaktika\\_kr.pdf](http://www.arfpoint.ru/wp-content/uploads/2018/06/tromboprofilaktika_kr.pdf) (дата обращения: 20.03.2020)

- Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Клинические рекомендации (Протокол лечения). 2016. Доступно на: [http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye\\_rasstroystva\\_vo\\_vremya\\_beremennosti\\_v\\_rodah\\_i\\_poslerodovom\\_periode.\\_preeklampsiya.\\_eklampsiya.pdf](http://www.rokb.ru/sites/default/files/pictures/gipertenzivnye_rasstroystva_vo_vremya_beremennosti_v_rodah_i_poslerodovom_periode._preeklampsiya._eklampsiya.pdf) (дата обращения: 20.03.2020)

- 2013 GROWTH CHART. Доступно на: <https://www.ualgary.ca/fenton/2013chart> (дата обращения: 20.03.2020)

- Франк Г. А. и др. Правила проведения патолого-анатомических исследований плаценты Класс XV и XVI МКБ-10. Клинические рекомендации. Российское общество патологоанатомов. — М., 2017. — 74 с.

- Tay J., Masini G., McEnery C.M. et al. Uterine and fetal placental Doppler indices are associated with maternal cardiovascular function // *Am J Obstet Gynecol.* — 2019. — №220. — P. 961-968. doi:10.1016/j.ajog.2018.09.017

- Loussert L., Vidal F., Parant O., Hamdi S.M., Vayssiere C., Guerby P. Aspirin for prevention of preeclampsia and fetal growth restriction // *Prenat Diagn.* — 2020. — №10. — P. 1-30. doi:10.1002/pd.5645

- Groom K.M., David A.L. The role of aspirin, heparin, and other interventions in the prevention and treatment of fetal growth restriction // *Am J Obstet Gynecol.* — 2018. — № 218. — P. 829-840. doi:10.1016/j.ajog.2017.11.565

- Lafalla O., Esteban L.M., Lou A.C. et al. Clinical utility of thrombophilia, anticoagulant treatment, and maternal variables as predictors of placenta-mediated pregnancy complications: an extensive analysis // *J Matern Fetal Neonatal Med.* — 2019. — P. 1-11. doi:10.1080/14767058.2019.1611764

- Mazarico E, Molinet-Coll C, Martinez-Portilla RJ, Figueras F. Heparin therapy in placental insufficiency: Systematic review and meta-analysis // *Acta Obstet Gynecol Scand.* — 2020. — № 99. — P. 167-174. doi:10.1111/aogs.13730

26. Sabra S, Gratacós E, Gómez Roig MD. Smoking-Induced Changes in the Maternal Immune, Endocrine, and Metabolic Pathways and Their Impact on Fetal Growth: A Topical Review // *Fetal Diagn Ther.* — 2017. — №41. — P. 241-250. doi:10.1159/000457123

27. Wilkerson R.G., Ogunbodede A.C. Hypertensive Disorders of Pregnancy // *Emerg Med Clin North Am.* — 2019. — №37. — P. 301-316. doi:10.1016/j.emc.2019.01.008

28. Dudley NJ. A systematic review of the ultrasound estimation of fetal weight // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2005. — №25. — P. 80-89. doi:10.1002/uog.1751

29. Lappen JR, Myers SA. The systematic error in the estimation of fetal weight and the underestimation of fetal growth restriction // *Am J Obstet Gynecol.* — 2017. — №216. — P. 477-483. doi:10.1016/j.ajog.2017.02.013

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### КОРОНАВИРУС ОПАСЕН ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Из-за вируса сокращается приток крови к плоду, пишет The Daily Mail. На примере 15 беременных ученые Северо-Западного университета выявили повреждения плаценты (были нарушения целостности и тромбы). В итоге к плоду не могли нормально поступать кислород и питательные вещества.

У 12 женщин был тип повреждения плаценты, нарушающий кровоток от матери к ребенку (сосудистая недостаточность). Шесть женщин имели тромбы в плаценте, появившиеся вследствие сильного воспаления (чрезмерной реакции иммунной системы на COVID-19). Именно из-за этого патологического процесса многие инфицированные погибают вследствие инсультов и сердечных приступов на фоне вирусной инфекции.

Проблемы с плацентарным кровотоком могут привести к снижению веса ребенка при рождении, повреждению органов и даже к смерти плода. Несмотря на отклонения в работе плаценты, женщины родили здоровых детей. Но ученые призывают внимательно наблюдать за инфицированными беременными. Кстати, предыдущие исследования показали, что у детей, родившихся во время пандемии гриппа 1918-1919 годов, повышена частота развития сердечных заболеваний.

Источник: [www.meddaily.ru](http://www.meddaily.ru)



УДК 636.082.455:616.61-002.3

**М.А. КАГАНОВА<sup>1</sup>, Н.В. СПИРИДОНОВА<sup>1</sup>, О.О. ДЕВЯТОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара<sup>2</sup>Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова, г. Самара

## Влияние микробиоты мочевыводящих путей на преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности

### Контактная информация:

**Каганова Мария Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО**Адрес:** 443100, Россия, Самара, ул. Полевая, д. 80, **тел.** +7-462-07-19-68, **e-mail:** mkaganova@yandex.ru

**Цель** — оценить влияние бессимптомной бактериурии (ББ) и ее медикаментозной терапии на частоту преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при доношенной беременности.

**Материал и методы.** Проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 279 пациенток, относящихся к низкой и умеренной группам риска согласно порядку оказания помощи по профилю: «Акушерство и гинекология» №572 от 01.11.2012г. Основную группу составили пациентки с ПРПО при доношенной беременности — 159 беременных, группу сравнения — пациентки, которые вступили в срочные роды с интактными плодными оболочками — 120 случаев. Проводился анализ данных анамнеза, течения беременности, результатов бактериологических посевов мочи, взятых в первом триместре беременности, методов лечения бессимптомной бактериурии, и связи их с ПРПО при доношенной беременности.

**Результаты.** Посевы мочи были положительны у 68 беременных основной группы (42,8%) и 43 беременных группы сравнения (35,8%,  $p = 0,24$ ), бессимптомная бактериурия из них выявлена у 38 беременных, что составило 13,6% от всех обследованных. Основные возбудители в посевах мочи: *Enterobacteriaceae spp.* — 37,8% (*E.coli* — 31,5%), *Staphylococcus spp.* — 34,2% (патогенные виды — 10,8%), *Enterococcus faecalis* — 31,5%. Частота инфекции почек при беременности (О 23.0) была выше у пациенток с положительными посевами мочи лишь на 4,2%, чем у пациенток с исходно отрицательными посевами мочи (9,0 и 4,8% соответственно,  $p = 0,16$ ). У пациенток основной группы (с ПРПО) частота клинических проявлений инфекции почек при беременности была выше на 4% (8,2 и 4,2% соответственно,  $p = 0,17$ ). У беременных, не получавших лечение по поводу роста бактерий в моче (23 случая), частота ПРПО была в 2 раза выше (10,7 и 5,0%,  $p = 0,08$ ), но клинических проявлений инфекции почек не было.

**Выводы.** Положительные результаты посевов мочи во время беременности не являются фактором риска ПРПО при доношенной беременности, но наблюдается связь с более высокой частотой роста абсолютных патогенов: *E.coli*, *Staphylococcus spp.*. Частота клинических проявлений инфекции почек во время беременности (О 23.0) у пациенток с положительными и отрицательными посевами мочи была сопоставима.

**Ключевые слова:** микробиота, преждевременный разрыв плодных оболочек, гестационный пиелонефрит, *E.coli*, бессимптомная бактериурия.

(Для цитирования: Каганова М.А., Спиридонова Н.В., Девятова О.О. Влияние микробиоты мочевыводящих путей на преждевременный разрыв плодных оболочек при доношенной беременности. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 35-41)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-35-41

**M.A. KAGANOVA<sup>1</sup>, N.V. SPIRIDONOVA<sup>1</sup>, O.O. DEVIATOVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara<sup>2</sup>N.I. Pirogov Municipal Clinical Hospital No. 1, Samara

## Influence of urinary tract microbiota on premature rupture of membranes at term pregnancy

### Contact:

**Kaganova M.A.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 80 Poleyaya Str., 443100, Samara, Russian Federation, **tel.** +7-462-07-19-68, **e-mail:** mkaganova@yandex.ru

**Objective.** To evaluate the effect of asymptomatic bacteriuria (AB) and its drug therapy on the frequency of premature rupture of membranes (tPROM) in a full-term pregnancy.

**Material and methods.** A prospective analysis of the course of pregnancy and delivery was conducted in 279 patients with low and moderate risk groups according to the clinical management "Obstetrics and Gynecology" No. 572 of 11.01./2012. The main group consisted of patients with tPROM – 159 pregnant women, the comparison group – patients who entered delivery with intact membranes – 120 cases. The analysis of anamnesis, course of pregnancy, results of bacteriological cultures of urine in the first trimester of pregnancy, methods of treating asymptomatic bacteriuria, and their relationship with tPROM was performed.

**Results.** Urine culture was positive in 68 pregnant women of the main group (42.8%) and 43 pregnant women in comparison groups (35.8%,  $p = 0.24$ ), asymptomatic bacteriuria was detected in 38 pregnant women, which amounted to 13.6% of all examined. The main pathogens in urine culture were: Enterobacteriaceae spp. – 37.8% (*E. coli* – 31.5%), *Staphylococcus* spp. – 34.2% (pathogenic species – 10.8%), *Enterococcus faecalis* – 31.5%. The rate of kidney infection during pregnancy (O 23.0) was only 4.2% higher in patients with positive urine cultures than in patients with initially negative urine cultures (9.0% and 4.8%, respectively,  $p = 0.16$ ). In patients of the main group (with tPROM), the frequency of clinical manifestations of kidney infection during pregnancy was higher by 4% (8.2% and 4.2%, respectively,  $p = 0.17$ ). In pregnant women who did not receive treatment for bacterial growth in the urine (23 cases), the frequency of tPROM was higher (10.7% and 5.0%,  $p = 0.08$ ), but there were no clinical manifestations of kidney infection.

**Conclusions.** Positive results of urine culture during pregnancy are not a risk factor for tPROM, but there is a connection with a higher growth rate of absolute pathogens: *E. coli*, *Staphylococcus* spp. The frequencies of clinical manifestations of kidney infection during pregnancy (O 23.0) in patients with positive and negative urine culture were comparable.

**Key words:** microbiota, premature rupture of membranes, gestational pyelonephritis, *E. coli*, asymptomatic bacteriuria.

(For citation: Kaganova M.A., Spiridonova N.V., Devyatova O.O. Influence of urinary tract microbiota on premature rupture of membranes at term pregnancy. Practical medicine. 2020. Vol. 18, No. 2, P. 35-41)

Проблема преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) по-прежнему не теряет своей актуальности в современном акушерстве. Несмотря на объем накопленных знаний о причинах ПРПО, до настоящего времени остается открытым вопрос об этиологии и группах риска данного осложнения беременности.

Особое значение в этиопатогенезе ПРПО придается очагам хронической инфекции, изменению вагинального биоценоза, а также изменению биоценоза близлежащих систем: мочевой и кишечной микрофлоры. Так, в более ранних исследованиях наличие бессимптомной бактериурии (ББ) четко ассоциировалось с развитием гестационного пиелонефрита и акушерских осложнений (преждевременных родов, преждевременного излития околоплодных вод и низкой массой плода при рождении) [1]. Учитывая весь комплекс патогенетических факторов ПРПО, пристальное внимание уделяется исследованию нормальной микрофлоры мочевыводящих путей и цервикального канала во время беременности, в родах и послеродовом периоде и влиянию различных микроорганизмов на развитие акушерских осложнений, в частности, на преждевременный разрыв плодных оболочек. Опираясь на современные публикации [2] можно сказать, что на сегодняшний день нет доступных рандомизированных клинических испытаний, оценивающих преимущества и вред скрининга, а также лечения ББ. Основные исследования по этой проблеме были проведены в 60-80-е годы XX века, после чего необходимость скрининга ББ и антибактериальная терапия ББ у беременных в отношении снижения риска пиелонефрита были обобщены в Кохрейновском обзоре (2007) и включены во все ведущие руководства [1, 2, 3]. Согласно данным литературы частота ББ представлена в широком диапазоне 2,2-15% [3, 4]. В работах начала XXI века было доказано, что отсутствие лечения может привести к развитию острого цистита в 20-50% случаев и гестационного пиелонефрита в 30-40% случаев [1], но в последние годы появились работы, свидетельствующие о том, что частота осложнений ББ крайне низка, не связана с наличием либо отсутствием лечения [5, 6, 7]. Соответственно, ассоциация ББ с акушерскими ос-

ложнениями во многих исследованиях стала подвергаться сомнению [4, 8], имеется ряд публикаций, свидетельствующих в пользу защитной роли ББ [4, 5, 6]. Влияние микрофлоры мочевыводящих путей на частоту ПРПО при доношенной беременности с точки зрения современных взглядов освещено в источниках литературы недостаточно, однако поиск предикторов ПРПО является важной задачей, позволяющей расширить объем знаний об этой проблеме и соответственно влиять на частоту ПРПО.

**Целью** данного исследования явилось оценить влияние бессимптомной бактериурии (ББ) и ее медикаментозной терапии на частоту преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при доношенной беременности.

**Материал и методы.** Нами проведен проспективный анализ течения беременности и родов у 279 пациенток, относящихся к низкой и умеренной группам риска согласно порядку оказания помощи по профилю: «Акушерство и гинекология» №572 от 01.11.2012 г. У всех пациенток были запланированы роды через естественные родовые пути. Как осложнение течения беременности 159 из них имели дородовое излитие околоплодных вод, эти беременные составили основную группу и 120 рожениц вступили в роды с целым плодным пузырем, они были включены в группу сравнения. Проводился анализ данных анамнеза, течения беременности, результатов бактериологических посевов мочи, взятых в первом триместре беременности, методов лечения бессимптомной бактериурии, и связи их с ПРПО при доношенной беременности.

Критериями включения пациенток в исследование были: доношенная беременность, головное предлежание, отсутствие показаний к кесареву сечению. Диагноз ББ, согласно общепринятому в мире определению, выставлялся при выделении 10<sup>5</sup> и более бактерий в 1 мл мочи, полученной от лиц, не имеющих клинических симптомов инфекций мочевыводящих путей [2].

Критериями исключения из исследования являлись: беременные, относящиеся к группе высокого риска, согласно порядку оказания помощи по профилю: «Акушерство и гинекология» №572 от 01.11.2012 г., клинические симптомы инфекций мо-



чевыводящих путей (обострение хронического пиелонефрита, цистита) в первом триместре, а также наличие рубца на матке.

**Статистический анализ.** Обработку результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0, SPSS 13. Для описания количественных данных использовано среднее ( $M$ ), а в качестве интервальной оценки — стандартное отклонение ( $\sigma$ ) т. к. распределение соответствовало нормальному, сравнение проведено с помощью Т-критерия Стьюдента. Качественные признаки приведены в абсолютных частотах и процентах. Анализ качественных признаков проводился с помощью таблиц сопряженности, с применением критерия Хи-квадрат либо двустороннего критерия Фишера. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Обследуемые пациентки были сопоставимы по возрасту:  $28,2 \pm 5,3$  лет и  $29,0 \pm 5,2$  лет ( $t = -1,26$ ;  $p = 0,21$ ). Срок беременности в группах составил в среднем  $38,79 \pm 1,34$  недель

в основной группе и  $39,48 \pm 1,01$  недель — в группе сравнения ( $t = 4,69$ ,  $p = 0,000$ ). Рост микроорганизмов в посевах мочи в I триместре наблюдался у 111 пациенток, что составило 39,8%. Из них у 38 беременных (13,6%) рост колоний наблюдался больше 105 КОЕ, что соответствовало критериям постановки диагноза бессимптомной бактериурии (ББ). У оставшихся 168 (60,2%) пациенток посевы мочи были стерильны (91 (57,2%) пациентка из основной группы и 77 (64,2%) — из группы сравнения,  $p = 0,27$ ). В обеих группах чаще наблюдался рост одного возбудителя, 3 микроорганизма наблюдались в 3 случаях основной группы (1,9%) и 4 случаях (3,4%) группы сравнения, однако различия были статистически не значимы ( $\chi^2 = 2,37$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,5$ ).

Видовое соотношение микроорганизмов в результатах микробиологических посевов мочи представлено в таблице 1.

На первом месте по частоте выявления были микроорганизмы, принадлежащие семейству Enterobacteriaceae spp. (37,8% случаев) с более высокой частотой в группе сравнения. Но в основ-

**Таблица 1. Виды микроорганизмов при бессимптомной бактериурии в моче в группах**  
**Table 1. Types of microorganisms in asymptomatic bacteriuria in urine by groups**

Показатель	Всего (n=279)	Основная группа (n=159)	Группа сравнения (n=120)	Примечание
Роста микроорганизмов в посевах мочи нет	168 (60,2%)	91 (57,2%)	77 (64,6%)	$\chi^2=1,37$ ; $df=1$ ; $p=0,24$
Рост микроорганизмов в посевах мочи меньше 105КОЕ	73 (26,2%)	44 (27,6%)	29 (24,7%)	$\chi^2=0,44$ ; $df=1$ ; $p=0,51$
Рост микроорганизмов в посевах мочи больше 105КОЕ	38 (13,6%)	24 (15,1%)	14 (11,7)	$\chi^2=0,68$ ; $df=1$ ; $p=0,41$
Enterococcus faecalis	35 (31,5%)	23 (33,8%)	12 (27,9%)	$\chi^2=1,24$ ; $df=1$ ; $p=0,26$
Staphylococcus spp. непатогенные	38 (34,2%)	25 (36,8%)	13 (30,2%)	$\chi^2=8,1$ ; $df=2$ ; $p=0,02$
Патогенные виды (st. aureus, st. hemolyticus)	12 (10,8%)	11 (16,2%)	1 (2,3%)	
Streptococcus spp.	8 (7,2%)	5 (7,3%)	3 (6,9%)	$\chi^2=1,42$ ; $df=1$ ; $p=0,49$
Candida spp.	1 (0,9%)	1 (1,5%)	0	$\chi^2=0,38$ ; $df=1$ ; $p=0,75$
Enterobacteriaceae spp.	42 (37,8%)	22 (32,3%)	20 (46,5%)	$\chi^2=2,24$ ; $df=1$ ; $p=0,13$
Raoultella ornithinolytica и др.	7 (6,3%)	4 (5,9%)	3 (6,9%)	$\chi^2=0,05$ ; $df=1$ ; $p=0,82$
Escherichia coli	35 (31,5%)	18 (26,5%)	17 (39,5%)	$\chi^2=2,08$ ; $df=1$ ; $p=0,15$
Proteus spp./ Acinetobacter	2 (1,8%)	2 (2,9%)	0	$\chi^2=1,52$ ; $df=1$ ; $p=0,21$
Corinobacteria spp.	6 (5,4%)	1 (1,5%)	5 (11,6%)	$\chi^2=4,07$ ; $df=1$ ; $p=0,04$
Clostridia spp.	1 (0,9%)	1 (1,5%)	0	$\chi^2=1,32$ ; $df=1$ ; $p=0,25$

**Таблица 2. Варианты терапии ББ у беременных в первом триместре**  
**Table 2. Asymptomatic bacteriuria therapy options in pregnant women in the first trimester**

Терапия	Основная группа		Группа Сравнения		Примечание
	N=159	%	N=120	%	
ББ нет	91	57,2	77	64,2	$\chi^2 = 1,37; df = 1; p = 0,24$
Лечение не проводилось	17	10,7	6	5	$\chi^2 = 2,93; df = 1; p = 0,09$
Канефрон	27	16,9	23	19,2	$\chi^2 = 0,22; df = 1; p = 0,64$
Антибиотик+канефрон	24	15,1	14	11,7	$\chi^2 = 0,68; df = 1; p = 0,41$

ной группе рост *E.coli* в титре более 105 КОЕ наблюдался у 16 пациенток из 18, тогда как в группе сравнения только у 9 из 17. *Raoultella ornithinolytica* наблюдалась с равной частотой в обеих группах, причем в низком титре (менее 103).

На втором месте по частоте встречаемости — непатогенные виды *Staphylococcus spp.* 38 (34,2%), различий по группам не наблюдалось, при этом в основной группе преобладали патогенные стафилококки: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus hemolyticus* — 11 (16,2%,  $\chi^2 = 8,1; df = 2; p = 0,02$ ), в высоком титре (105 и более) у 6 пациенток, тогда как в группе сравнения патогенные стафилококки выявлены в одном случае, высокий титр так же в одном случае для *Staphylococcus epidermidis*.

Третье место занимают *Enterococcus spp.*, а точнее *E.faecalis* 35 (31,5%), значимых различий в группах не наблюдалось. В титре более 105 в основной группе — 10 случаев (14,7%), в группе сравнения — в 4 (9,3%,  $p = 0,4$ ).

В группе сравнения значимо чаще встречались *Corinobacteria spp.* 5 (11,6%,  $p = 0,04$ ), в основной группе в единичных случаях *Corinobacteria spp.* и *Clostridia spp.* — представители нормальной микрофлоры кишечника и микробиоты мочевого пузыря у женщин. Обращает на себя внимание низкий процент семейства *Streptococcus spp.* — 7,2%, *Streptococcus agalactiae* в одном случае в группе сравнения. Распределение микроорганизмов в посевах мочи по группам в зависимости от титра КОЕ: более и менее 105 представлено на рисунке 2.

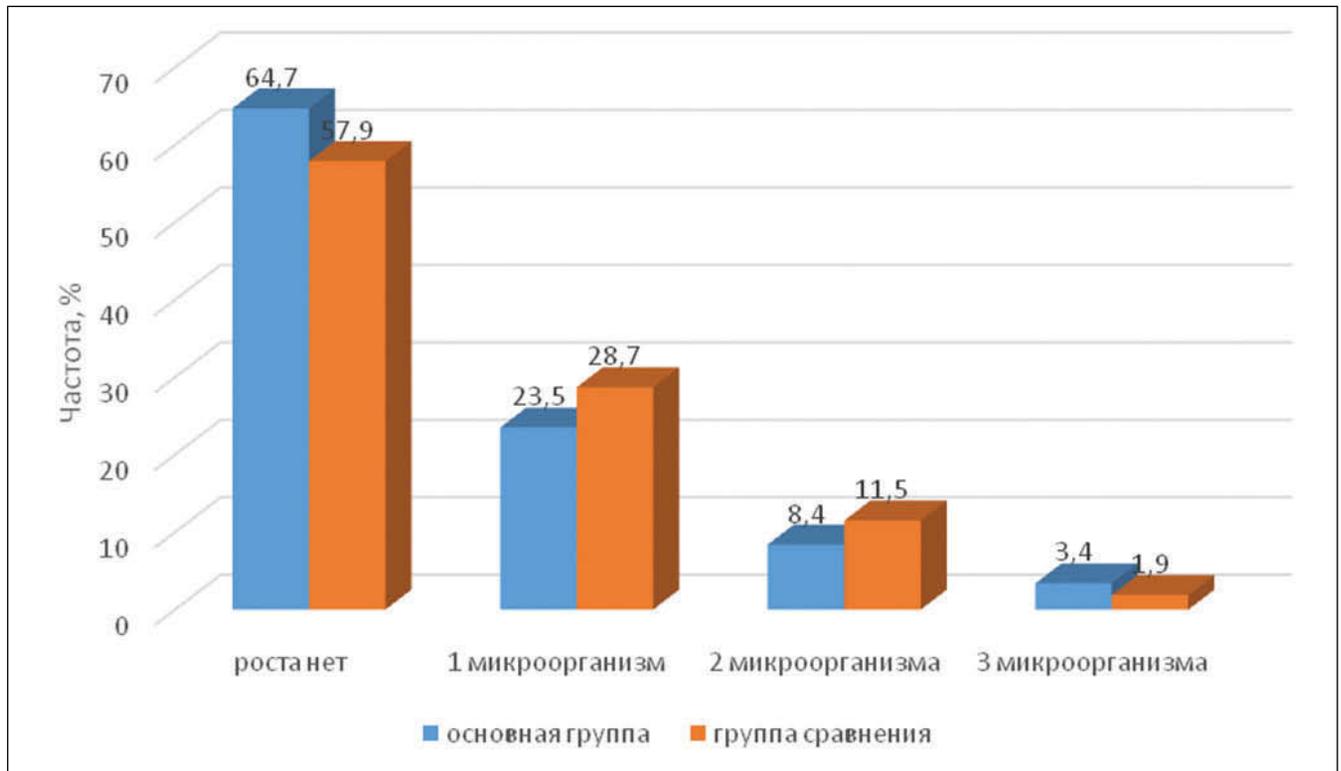
Пациенткам с ББ (количество КОЕ превышает 105) была назначена антибактериальная терапия в сочетании с фитопрепаратом Канефрон® Н (Бионорика СЕ, Германия) — 38 человек (34,2%). При выявлении сапрофитной флоры в титре ниже 105 пациенткам с профилактической целью был назначен фитопрепарат Канефрон® Н (Бионорика СЕ, Германия) — 50 пациенток (45%). Оставшиеся 23 пациентки (20,7%) с положительными посевами в титре менее 105 отказались от лечения (табл. 2).

Группа пациенток, не получавших лечение, была крайне мала 23 (20,7% от всех пациенток с положительными посевами мочи), соответственно получить статистически значимые различия не представляется возможным, тем не менее частота ПРПО в этой группе в 2 раза выше, чем у пациенток с интактным плодным пузырем, тогда как все остальные частоты были сопоставимы. У 38 пролеченных пациенток через неделю проводился контроль излеченности. Только у 6 пациенток (15,8%) в повторных посевах мочи были выявлены те же микроорганизмы (*Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*,

*Staphylococcus hemolyticus*), что повлекло за собой повторные курсы антибиотикотерапии. У остальных посева мочи либо стали стерильными, либо наблюдались уже совершенно другие микроорганизмы, по поводу чего пациенткам назначили канефрон.

Частота клинических проявлений инфекции почек при беременности (О 23.0) во втором и третьем триместрах у пациенток с положительными и отрицательными посевами мочи была сопоставима и составила соответственно 10 из 111 (9,0%) и 8 из 168 случаев (4,8%,  $\chi^2 = 1,99; df = 1; p = 0,16$ ). Из них число пациенток, получавших антибактериальную терапию составило 7 человек (6,3%), а оставшиеся получали канефрон — 3 (2,7%). У пациенток основной группы клинические проявления инфекции почек при беременности наблюдались в 13 случаях (8,2%), а в группе сравнения — в 4 (4,2%,  $\chi^2 = 1,82; df = 1; p = 0,17$ ). Таким образом, частота клинических проявлений инфекции почек во второй половине беременности у пациенток с ПРПО в два раза выше, чем в группе сравнения, но статистически значимой разницы получено не было, у 23 пациенток с положительными посевами мочи и отказом от лечения гестационный пиелонефрит выявлен не был, все эти пациентки имели низкие титры выявленных микроорганизмов.

**Обсуждение.** В акушерстве давно отмечена зависимость различных осложнений беременности от второй половине беременности от отклонений от физиологического течения в первой (дисбаланс Th1/Th2 путей иммунного ответа с преобладанием провоспалительных или противовоспалительных цитокинов; иммунологическая гипер- или гипореактивность; нарушение выработки блокирующих факторов; неполноценное формирование иммунологической толерантности) [9], причем окружающая микробиота в том числе и мочевыводящих путей играет немаловажную роль. Ряд публикаций демонстрирует то, что причиной более половины случаев родового излития околоплодных вод при доношенной беременности является инфекционный фактор. Особенная роль была отведена бессимптомной бактериурии в этиологии преждевременных родов, начинающихся именно с преждевременного излития околоплодных вод. Но последние исследования показали отсутствие связи бессимптомной бактериурии и преждевременных родов [4]: «у женщин с ББ не возрастает частота преждевременных родов и рождений детей с низкой массой тела даже в тех случаях, когда они не получают никакого лечения». В исследовании Т.П. Земфириной и соавт. [10] отмечено, что у 27% пациенток с ББ



**Рисунок 1. Распределение количества микроорганизмов в посевах мочи в I триместре беременности в группах**

**Figure 1. Distribution of the amounts of microorganism in urine cultures in the first trimester by groups**

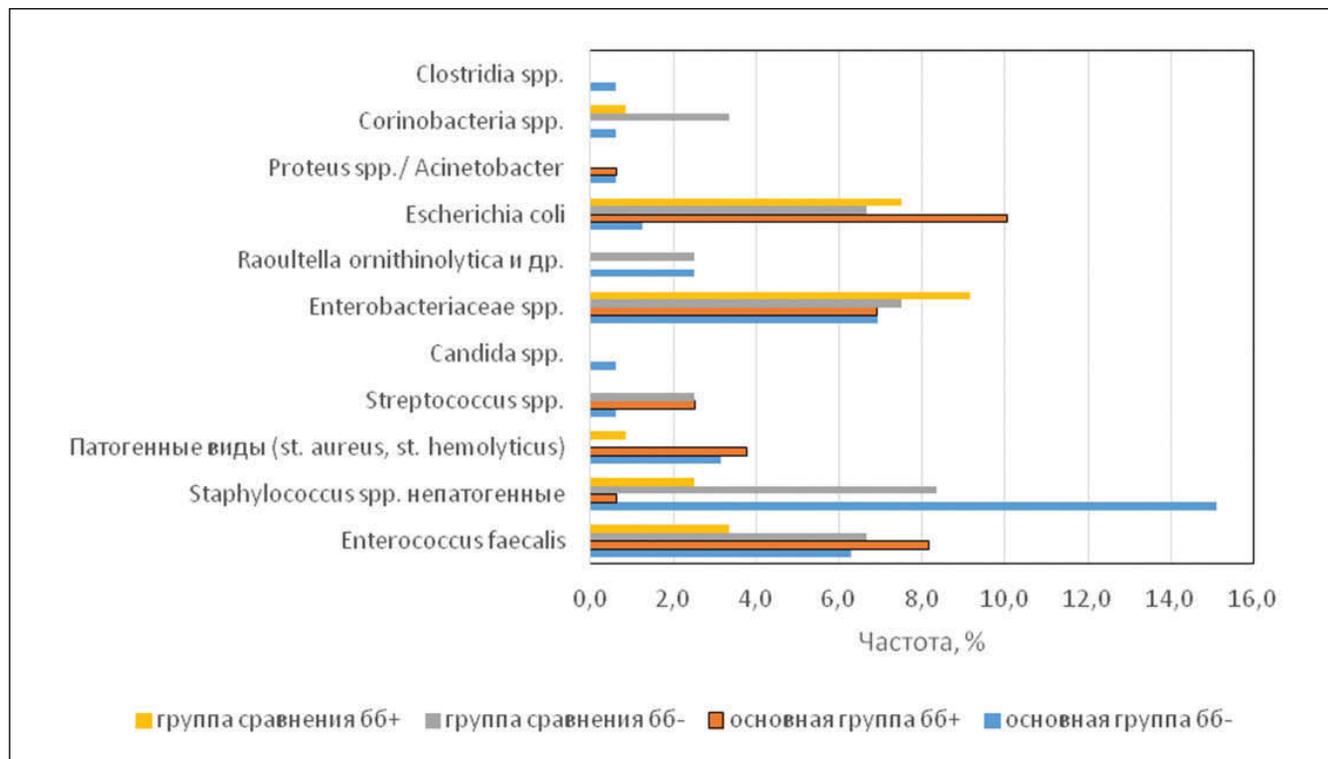
роды начинались с преждевременного излития околоплодных вод, тогда как в общей популяции частота ПРПО при доношенной беременности составляет 8,2-19,6% [11]. В нашем исследовании мы изучали пациенток с доношенной беременностью и не было получено значимых различий по частоте бессимптомной бактериурии в I триместре беременности у пациенток основной группы — с ПРПО и группы сравнения — без ПРПО. В обеих группах каждая вторая беременная имела положительный бактериологический посев мочи, из них только 13,6% соответствовали критериям постановки диагноза. Роль положительных посевов мочи, как этиопатогенетического фактора ПРПО при срочных родах, не подтвердилась. Вероятно, в развитии акушерских осложнений предиктором служит не наличие микробов в моче в принципе, а их вирулентность и особенности иммунитета организма матери. Так, в группе с ПРПО значимо чаще выделены в посевах мочи общепризнанные возбудители инфекций мочевыводящих путей: патогенные виды стафилококков, что косвенно свидетельствует в пользу наличия сопутствующей хронической микробной нагрузки у пациенток с преждевременной деструкцией плодных оболочек. Случаи ПРПО не зависели от проводимого метода лечения ББ, статистически значимой разницы получено не было, но у пациенток, не получавших лечение по поводу положительных посевов мочи (их было всего 23 случая), частота ПРПО была в 2 раза выше.

Спектр основных возбудителей инфекций мочевыводящих путей представлен в исследовании ДАРМИС-2018г., согласно которому лидирующее место среди возбудителей у беременных по-прежнему занимает *E.coli* (73,6%), в нашем исследовании

*E.coli* также лидирует — 31,5%. На долю остальных возбудителей приходится около 11% в этом исследовании, тогда как наши результаты продемонстрировали значимую роль стафилококков (34,2%) и энтерококков (31,5%). *Klebsiella pneumoniae*, согласно исследованию ДАРМИС-2018 [12], а также другим данным [13, 14], занимает второе место в структуре инфекций мочевыводящих путей у беременных — 10,4%, однако в представленном анализе выявлена только в одном случае. Это может быть связано с изменением лидирующих позиций микрофлоры за последние несколько лет.

Современные исследования продемонстрировали, что мочевой пузырь в норме не стерилен, в нем персистируют различные микроорганизмы. Не случайно возник новый термин «женская мочевая микробиота» [5, 14, 15]. В целом, современное понятие микробиоты включает в себя разнообразие микроорганизмов, колонизирующих нижние отделы мочевых путей. У большинства женщин в нижних отделах мочевых путей, как правило, доминирует один род, чаще всего *Lactobacillus*, в меньшей степени *Gardnerella*, *Streptococcus* или *Corynebacterium*, еще реже — роды *Escherichia*, *Aerococcus* или *Staphylococcus*, таким образом, структура во многом напоминает микрофлору влагалища.

Другое исследование [7] подтверждает так же, что в норме нижние отделы мочевыводящих путей и не должны быть стерильными. Бактериальная флора обнаруживалась в 80% образцов, было определено тридцать пять разных родов и 85 видов микроорганизмов. Наиболее распространенными родами оказались *Lactobacillus* (15%), *Corynebacterium* (14,2%), *Streptococcus* (11,9%), *Actinomyces* (6,9%) и *Staphylococcus* (6,9%). Другие широ-



**Рисунок 2. Распределение микроорганизмов в посевах мочи по группам в зависимости от титра КОЕ, % ("бб-" — рост микроорганизмов в посевах мочи менее  $10^5$  КОЕ; "бб+" — рост микроорганизмов в посевах мочи более  $10^5$  КОЕ)**

**Figure 2. Distribution of the amounts of microorganisms by groups depending on CFU titer, % ("AB-" — microorganisms growth in urine cultures less than  $10^5$  CFU; "AB+" — microorganisms growth in urine cultures over  $10^5$  CFU)**

ко распространенные роды включали *Aerococcus*, *Gardnerella*, *Bifidobacterium* и *Actinobaculum*. Это исследование показало, что моча содержит сложные сообщества живых бактерий, которые и составляют резидентную микробиоту мочи. Позже было установлено, что резидентные сообщества различаются в зависимости от состояния здоровья. И уже обсуждаются перспективы контроля патологических процессов в мочевых путях посредством модификации его микрофлоры [5, 6, 14]. Видовой состав микробиоты мочевыводящих путей, полученный в нашем исследовании отличался от результатов вышеприведенного исследования: мы практически не получили *Lactobacillus*, и у каждой третьей беременной были выявлены патогенные и условно патогенные микроорганизмы. Нами были получены значимые различия в группах для патогенных видов стафилококков, частота выявления которых на 15% выше в основной группе, чем в группе сравнения. А для *Corynebacteria*, наоборот, характерен более высокий процент в группе сравнения. Пациентки, у которых высевались только *Corynebacteria* spp., не имели случаев гестационного пиелонефрита. *Corynebacteria* spp. относятся к сапрофитной флоре и соответственно могут играть защитную роль в формировании биоценоза мочевых путей, занимая нишу, которая при их отсутствии могла бы быть заселена уропатогенами.

В последние годы появились сведения, которые приписывают ББ положительные свойства, в частности, способность защищать мочевые пути от колонизации патогенами и тем самым оказывать протективный эффект в отношении развития симптомных ИМП. Salvador E. и соавт. [16] сообщают,

что ББ — состояние, при котором бактерии стабильно колонизируют мочевыводящие пути, очень похожа на комменсализм на других участках слизистой оболочки.

Таким образом, вопрос негативного влияния ББ на течение беременности и родов снова становится открытым. Но пока, несмотря на отсутствие однозначных доказательств пользы, побуждает осторожность, и в большинстве рекомендаций, в том числе и отечественных, беременные женщины остались почти единственной категорией, которым показана терапия ББ антибактериальными препаратами [2, 10, 14].

Развитие клиники воспалительных заболеваний у пациенток с ББ, особенно гестационного пиелонефрита, несомненно вносит значимый вклад в материнскую и перинатальную заболеваемость [17]. Работы первого десятилетия XXI века говорят о том, что риск развития пиелонефрита у беременных с ББ повышается в 20-30 раз по сравнению с беременными без ББ [18]. Согласно данным метаанализа (2019) лечение ББ снижает частоту развития пиелонефрита на 5,5-20,7% (объединенный RR = 0,24; 95%ДИ 0,14-0,41), недостатком приведенных исследований являлась их давность (более 40 лет), и в основном результаты были получены при ретроспективном анализе [19]. Современное исследование Brenda M. Kazemier (2015) демонстрирует, что, хотя беременные с ББ без лечения и имеют повышенный риск развития инфекций МВП, но все же он намного ниже, чем сообщалось ранее — для пациенток с ББ составляет 2,4%, тогда как без ББ 0,6% [4]. Что касается других исходов: преждевременные роды, малый вес новорожденного при



рождении — повышение рисков у беременных с ББ не доказано [6]. Сходные данные были получены в нашем исследовании: частота клинических проявлений инфекции почек у беременных (О23.0) была выше у пациенток с положительными посевами мочи лишь на 4,2%, чем у пациенток с исходно отрицательными посевами (9,0 и 4,8% соответственно). У пациенток основной группы (с ПРПО) их частота в течение беременности была выше на 4%, однако различия были статистически незначимы (8,2 и 4,2% соответственно).

**Выводы.** Таким образом, положительные результаты посевов мочи во время беременности не являются фактором риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности, но выявлена связь с более высокой частотой выявления абсолютных патогенов: *E. coli*, *Staphylococcus spp.* в данной группе пациенток. Проведенное лечение бессимптомной бактериурии либо отсутствие его значимо не влияло на развитие гестационного пиелонефрита, а наличие в свою очередь последнего не являлось фактором риска преждевременного разрыва плодных оболочек при доношенной беременности.

**Каганова М.А.**

<https://orcid.org/0000-0001-5879-418x>

**Спиридонова Н.В.**

<https://orcid.org/0000-0003-3928-3784>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Smaill F., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. — 2007. — №4. — CD000490.
2. European Association of Urology. Guideline. — 2018. — P. 415.
3. Nicolle L.E. et al. Infectious diseases society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // *Clin. Infect. Dis.* — 2019. — P.1-94.
4. Kazemier B.M., Koningstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial // *Lancet Infect. Dis.* — 2015. — №15 (11). — P. 1324-33.
5. Brubaker L., Wolfe A. The Urinary Microbiota: A Paradigm Shift for Bladder Disorders? Published in final edited form as: *Curr Opin Obstet Gynecol.* — 2016. — №28 (5). — P. 407-412. doi:10.1097/GCO.0000000000000298.
6. Angelescu K., Nussbaumer-Streit B., Sieben W., Scheibler F., Gartlehner G. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review // *BMC Pregnancy Childbirth*. — 2016. — №16 (1). — 336 p. Doi: 10.1186/s12884-016-1128-0.
7. Cai T., Koves B., Johansen T.E. Asymptomatic bacteriuria, to screen or not to screen — and when to treat? // *Curr Opin. Urol.* — 2017. — №27 (2). — P. 107-111.
8. Fankhauser, C., Bürklin, I., Hodel, M., & Origlia Ikhlor, P. (2016). Vorzeitiger spontaner Blasensprung am Termin: Hospitalisation oder ambulantes Management? Eine Erhebung in Deutschschweizer Geburtsinstitutionen // *Zeitschrift Für Geburtshilfe Und Neonatologie*. — №220 (05). — P. 207-214. doi:10.1055/s-0042-111016
9. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Мартынова Н.В., Мингалиева Л.К., Гогель Л.Ю., Белоконева Т.С., Калинин О.Б., Жернакова Е.В., Юсупова Р.Р. Универсальный подход к профилактике синдрома патологической беременности // *Наука и инновации в медицине*. — 2017. — №1 (5). — С. 13-23.
10. Зефирова Т.П., Железова М.Е., Ахметшина И.И. Спорные вопросы диагностики и лечения бессимптомной бактериурии у беременных женщин // *Практическая медицина*. — 2018. — Т. 16, №6. — С. 34-38.
11. Афанасьева М.Х., Болотских В.М., Полякова В.О. Преждевременное излитие околоплодных вод (современные взгляды на этиологию и патогенез, перспективы прогнозирования) // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2014. — Т. LXIII, №3. — С. 4-11.
12. Палагин И.С., Сухорукова М.В., Дехнич А.В., Эйдельштейн М.В., Перепанова Т.С., Козлов Р.С. и исследовательская группа «ДАРМИС-2018». Антибиотикорезистентность возбудителей внебольничных инфекций мочевых путей в России // *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. — 2019. — Т. 21, №12. — С. 134-146. DOI: 10.36488/смач.2019.2.134-146.
13. Björn Wullt, Fredrik Sunde ´n, Magnus Grabe Asymptomatic Bacteriuria is Harmless and Even Protective: Don't Treat if You Don't Have a Very Specific Reason // *European Urology Focus*. — 2019. — P. 15-16.
14. Brubaker L., Wolfe A.J. The new world of the urinary microbiota in women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2015. — №213 (5). — P. 644-9.
15. Brubaker L., Wolfe A.J. The Female Urinary Microbiota/Microbiome: Clinical and Research Implications // *Rambam Maimonides Med. J.* — 2017. — №28. — 8 (2).
16. Salvador E., Wagenlehner F., Köhler C.D., Mellmann A., Hacker J., Svanborg C., Dobrindt U. Comparison of asymptomatic bacteriuria *Escherichia coli* isolates from healthy individuals versus those from hospital patients shows that long-term bladder colonization selects for attenuated virulence phenotypes // *Infect Immun.* — 2012. — №80 (2). — P. 668-78. doi: 10.1128/IAI.06191-11..
17. Жданова А.Н., Пряничникова М.Б. Оценка обоснованности нефрэктомии у беременных с гнойным гестационным пиелонефритом // *Аспирантский вестник Поволжья*. — 2019. — №1-2. — С. 157-162. <https://doi.org/10.17816/2072-2354.2019.19.1.157-162>.
18. Волгина Г.В. Бессимптомная бактериурия — современная тактика диагностики и лечения // *Нефрология и диализ*. — 2012. — Т. 14, №1. — С. 6-14.
19. Jillian T. Henderson, Elizabeth M. Webber, Sarah I. Bean. Screening for Asymptomatic Bacteriuria in Adults. Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. — 2019. — №322(12). — P. 1195-1205. doi:10.1001/jama.2019.10060.

WWW.PMARCHIVE.RU

САЙТ ЖУРНАЛА «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

УДК 612.63:616-022.14

**Ф.К. ТЕТЕЛЮТИНА, Э.Р. ФАЗЛЕЕВА, Т.В. СУШЕНЦОВА, Ю.Н. БАДРИЕВА, Е.В. ВАСИЛЬКОВА**

Ижевская государственная медицинская академия МЗ РФ, г. Ижевск

## Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с пороками сердца

### Контактная информация:

**Тетелютина Фаина Константиновна** — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии

ФПК и ПП

**Адрес:** 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281, **e-mail:** faina.tetelyutina@mail.ru

**Цель исследования** — выявить особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с приобретенными пороками сердца.

**Материал и методы.** Проведена оценка соматического и репродуктивного состояния 73 беременных женщин в возрасте от 19 до 38 лет: 29 — ВИЧ-инфицированных, 44 — без ВИЧ-инфекции.

**Результаты.** При изучении анализа состояния соматического и репродуктивного здоровья ВИЧ-инфицированных беременных показана высокая частота соматических заболеваний, осложненной беременности со стороны матери и плода, особенно при пороках сердца, на фоне инфекционного эндокардита, с нарушением ритма сердца: беременность в 42,9% закончилась преждевременно, с антенатальной гибелью плода в 28,6%.

**Заключение.** Течение беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин характеризуется статистически значимыми изменениями соматического состояния, осложнениями беременности со стороны матери и плода, особенно при пороках сердца на фоне инфекционного эндокардита с нарушением ритма сердца.

**Ключевые слова:** беременность, роды, ВИЧ-инфекция.

(Для цитирования: Тетелютина Ф.К., Фазлеева Э.Р., Сушенцова Т.В., Бадриева Ю.Н., Василькова Е.В. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с пороками сердца. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 42-45)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-42-45

**F.K. TETELYUTINA, E.R. FAZLEEVA, T.V. SUSHENTSOVA, Yu.N. BADRIEVA, E.V. VASIL'KOVA**

Izhevsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation, Izhevsk

## Features of the course of pregnancy and childbirth in HIV-infected women with heart defects

### Contact:

**Tetelyutina F.K.** — MD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology

**Address:** 281 Kommunarov Str., 426034, Izhevsk, Russian Federation, **e-mail:** faina.tetelyutina@mail.ru

**Objective:** to identify the features of the course of pregnancy and childbirth in HIV-infected women with acquired heart defects.

**Material and methods.** Somatic and reproductive status of 73 pregnant women aged 19 to 38 years was examined, of them: 29 HIV-infected and 44 without HIV infection.

**Results.** The study of somatic, psycho-emotional and reproductive health of 29 HIV-infected pregnant women showed a high incidence of somatic diseases, complications of pregnancy on the part of the mother and fetus, especially with heart defects due to infectious endocarditis with cardiac arrhythmias; in 42.9% of cases pregnancy ended prematurely, in 28.6% of cases — with antenatal fetal death.

**Conclusion.** The course of pregnancy and childbirth in HIV-infected women is characterized by statistically significant changes in the somatic state and complications of pregnancy on the part of the mother and fetus, especially with heart defects due to infective endocarditis and cardiac arrhythmias.

**Key words:** pregnancy, childbirth, HIV infection.

(For citation: Tetelyutina F.K., Fazleeva E.R., Sushentsova T.V., Badrieva Yu.N., Vasil'kova E.V. Features of the course of pregnancy and childbirth in HIV-infected women with heart defects. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 42-45)



Рост числа зарегистрированных россиян с ВИЧ-инфекцией (на 30.06.2019 г. до 1.041.040 человек с превышением эпидемиологического порога в некоторых городах) подчеркивает необходимость изыскания путей улучшения качества оказания медицинской помощи. В их числе значительное место занимают женщины детородного возраста, которые хотят и могут осуществить свое желание иметь ребенка. При тщательно спланированном подходе и координированной работе пациентки и врачей возможно рождение здорового малыша с минимальным риском для собственного здоровья [1]. В то же время у беременных на фоне естественной иммуносупрессии за счет высокого уровня прогестерона все хронические заболевания (особенно воспалительные) в той или иной мере еще более снижают иммунитет. В связи с чем, большой интерес вызывает наличие ИППП (сифилис, гонорея, хламидиоз, трихомоназ и другие), гепатитов В и С, так как они не редкость у женщин — пользовательниц инъекционных наркотиков в прошлом или имеющих половой контакт с пользователем наркотиков, а также вредные привычки (алкоголь, курение, наркотики и психоактивные вещества в прошлом или на данный момент) [1, 2]. Наркотики — это риск прямого внутривенного инфицирования рядом инфекций, а также формирования тяжелых осложнений — от инфекционного эндокардита до сепсиса. Нередко эндокардит осложняется формированием клапанных пороков сердца, изменением гемодинамики, что еще более усугубляет клиническую картину кардиологического заболевания и течение гестации. Наиболее распространенными причинами пороков сердца, обнаруживаемых у ВИЧ-инфицированных беременных, являются воспаление эндокарда и миокарда. Актуальность своевременного выявления аномалии сердца, выбора рациональной схемы ведения беременности и способа родоразрешения у них обусловлена значительным риском декомпенсации заболевания при гестации, высокой вероятностью как материнской, так и перинатальной смертности [3, 4, 5, 6].

**Цель исследования** — выявить особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин с приобретенными пороками сердца.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находились 73 беременных женщин: из них 29 беременных — ВИЧ-инфицированные (основная группа) и 44 — без ВИЧ-инфекции (группа сравнения). Возраст наблюдаемых колебался от 19 до 38 лет. Средний возраст пациенток основной группы 30,6 (1,2) лет не отличался от такового группы сравнения 29,8 (2,3) лет ( $p > 0,05$ ). Из 29 беременных с ВИЧ-инфекцией у 7 (24,1%) на фоне инфекционного эндокардита выявлены клапанные пороки сердца.

Изменения со стороны сердца оценивали по данным эхокардиографии на аппарате SonoScape S6Pro (Китай). Диагноз ВИЧ-инфекции выставлялся

на основании положительных результатов иммуноферментного анализа с помощью тест-систем 4-го поколения, подтвержденного результатами иммунного блоттинга. Для лабораторного мониторинга естественного течения ВИЧ-инфекции и оценки эффективности АРВТ определялось количество CD4 и CD8 — лимфоцитов в крови (абсолютное число в микролитре крови и процент по отношению к общему количеству лимфоцитов) и осуществлялся контроль «вирусной нагрузки» с использованием ПЦР.

АРВ профилактику трансмиссии ВИЧ-инфекции от матери к ребенку проводили тремя препаратами: зидовудин, ламивудин, невирапин. Полный курс АРВ профилактики получили 29 беременных. У 9 (31,0 %) АРВ профилактику проводили на сроке 24-28 недель, у 15 (51,7 %) — 29-32 недели, у 5 (11,5 %) — 32 недели и более. У всех беременных с ВИЧ-инфекцией АРВ профилактика была назначена в зависимости от уровня вирусной нагрузки. При низкой нагрузке (CD4 более 350 клеток/мм<sup>3</sup>) назначали один препарат в три этапа — в конце беременности, в родах и после родов — ребенку. При высокой вирусной нагрузке, начиная со второго триместра, беременной назначали терапию тремя АРВ препаратами, прием которых прекращали после родов.

**Статистический анализ.** Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы BiostatStatistika 6,0. Определялось процентное выражение ряда данных (%). Для оценки значимости количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента; рассчитывали среднее арифметическое и стандартное отклонение M (SD). Сравнительная оценка статистических данных проводилась с помощью непараметрических методов: критерия  $\chi^2$  Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** По социальному статусу служащие составили 17 человек (58,6%) в основной и 28 (63,6%) — в группе сравнения. Большинство пациенток проживали в городе: 24 (82,7%) в основной группе и 31 (70,5%) — в группе сравнения. Каждая вторая женщина независимо от группы была одинокой — 15 (51,7%) и 23 (52,3%), каждая третья в гражданском браке — 9 (31%) и 15 (31,4%) и только каждая пятая — 5 (17,3%) и каждая седьмая — 6 (13,6 %) была в зарегистрированном браке.

Особо следует выделить, что большинство обследованных воспитывались в неполной семье (табл. 1).

При анализе репродуктивного здоровья женщин, было установлено, что большинство (58-75,6%) были первобеременными. У 9 (11,5%) обследованных имелись в анамнезе самопроизвольные аборты. Из анамнеза установлено, что для обследованных пациенток был характерен высокий удельный вес инфекций, передающихся половым путем —

**Таблица 1. Распределение беременных по семейному положению в детстве (M (SD))**  
**Table 1. Distribution of the pregnant women by marital status in childhood (M (SD))**

Состояние семьи	Основная группа n=29	Группа Сравнения n=44	Уровень Значимости p=0,05
Отсутствие отца	13 (44,8%)	4,0 (9,0%)	p<0,01
Наличие отца	5 (17,3%)	2 (4,5%)	p> 0,05



**Рисунок 1. Структура соматической патологии у обследованных женщин (%)**  
**Figure 1. Structure of somatic pathology in the examined women (%)**

у 53 (67,9%) и соматических заболеваний (вирусные гепатиты — 39,6%, частые ОРЗ — 25,1%).

Частота соматических заболеваний была в 2,5 раза выше в основной группе, чем в группе сравнения (рис. 1).

В структуре соматической патологии наиболее часто выявлялась анемия. У 2 беременных АГ осложнилась гипертоническим кризом в 27 и 36 недель беременности. У 1 (3,4%) выявлена открытая форма туберкулеза легких. Страдали ожирением 7 (24,1%), сахарным диабетом — 1 (3,4%), аллергическим дерматитом — 1 (3,4%) беременных.

Особо следует отметить, что у каждой четвертой — 7 (24,1%) женщин с ВИЧ-инфекцией течение

беременности осложнилось инфекционным эндокардитом, при котором сформировалась недостаточность трикуспидального и митрального клапана сердца с нарушением ритма сердца по типу синусовой тахикардии — у 3, экстрасистолии — у 2 и парасизмальной тахикардии — у 2 беременных. Нарушения кровообращения были более выражены у 4 — при сердечной недостаточности функционального класса III.

При настоящей беременности выявлена высокая частота ИППП с обострением герпетической у 5 (17,2%), хламидийной — у 4 (13,4%), уреоплазменной — у 5 (17,2%), микоплазменной — у 3 (10,3%) инфекцией и носительством герпетиче-

**Таблица 2. Распределение осложнений беременности у обследуемых женщин (x 2)**  
**Table 2. Distribution of pregnancy complications in the examined women (x 2)**

Заболевания и симптомы	Основная группа n = 29	Группа сравнения n = 44	Уровень значимости
Рвота беременной	6 (20,7%)	3 (6,8%)	3,041
Преэклампсия	18 (62,1%)	2 (4,5%)	29,241**
УПБ	10 (34,5%)	4 (9,1%)	7,219**
УПР	4 (13,8%)	3 (6,8%)	2,782
Патология амниона	7 (24,1%)	1 (2,3%)	8,561**
ПН	8 (27,6%)	2 (4,5%)	7,848**
НММПК	7 (24,1%)	2 (4,5%)	6,276*
Предлежание плаценты	2 (6,9%)	1 (2,5%)	7,143
Низкая плацентация	8 (27,6%)	1 (2,3%)	6,276*
ВУИ	8 (17,2%)	2 (4,5%)	7,848**
ЗРП	8 (24,1%)	2 (4,5%)	7,848**
Гипоксия	9 (24,1%)	1 (2,3%)	12,230**

*Примечание*

\* — статистическая значимость при  $p < 0,05$

\*\* — статистическая значимость при  $p < 0,01$ .

Note:

\* — statistically significant at  $p < 0.05$

\*\* — statistically significant at  $p < 0.01$



ской инфекции у 5 (17,2%), ЦМВИ — у 10 (34,4%), токсоплазма — у 3 (10,3%) беременных. Получили лечение по поводу бактериального вагиноза — 8 (27,6%) и аэробного вагинита — 12 (41,4%) женщин.

Анализ показал, что статистически значимыми осложнениями беременности у ВИЧ-инфицированных пациенток были преэклампсия, угроза невынашивания, патология амниона, плацентарная недостаточность, ведущими к нарушениям гемодинамики плаценты, внутриутробному инфицированию и задержке роста плода ( $p = 0,01$ ) (табл. 2).

В основной группе в 5 раз чаще была преэклампсия, у каждой четвертой беременной выявлена патология амниона: многоводие — 3 (10,3%) и маловодие — 4 (13,7%). Обращает внимание высокая частота патологии плаценты: преждевременное созревание плаценты у 6 (20,7%), плацентарная недостаточность сопровождающаяся НММПК ( $p < 0,05$ ). Установлена также высокая частота патологии плода в виде ВУИ, гипоксии плода при неправильном его положении у 12 (41,4%): поперечное положение у плода в 4 (13,8%), тазовое предлежание у 8 (27,6%) наблюдаемых.

Наиболее тяжелое течение беременности было у женщин при приобретенных пороках сердца (недостаточности трикуспидального и митрального клапана) на фоне инфекционного эндокардита. Выявлена высокая частота соматической патологии: анемии — у 3 (42,9%), артериальной гипертензии I-II степени — у 6 (85,7%) и осложнений беременности (рвота беременной, преэклампсия, угроза невынашивания и недонашивания плода, ВУИ и ЗРП).

Беременные основной группы родоразрешены в среднем в 35,8 (1,2) недели, что достоверно раньше пациенток группы сравнения 37,8 (2,1) ( $p < 0,05$ ). Самостоятельные роды у рожениц основной группы были в 2 раза реже группы сравнения. Течение родов через естественные родовые пути осложнилось у 10 (34,5%) пациенток основной группы несвоевременным излитием околоплодных вод и аномалиями родовой деятельности.

Большинство рожениц основной группы — 17 (58,6%) родоразрешены путем кесарева сечения в нижнем сегменте матки, что в 3,2 чаще, чем в группе сравнения — 8 (18,2%).

Среди факторов, увеличивающих риск рождения инфицированного ребенка, выделены следующие: большое количество вирусов в крови, особенно в последнем триместре беременности и во время родов; низкий иммунный статус (ниже 200 клеток/мл); наличие коинфекций (гепатит С, вирус папилломы человека, генитальный герпес), а также инфекций, передаваемых половым путем (сифилис, кандидоз, бактериальный вагиноз); обострение хронических заболеваний; затяжные роды с длительным безводным периодом (более 4 часов); патологические изменения в плаценте.

Анализируя состояние плода и новорожденного у ВИЧ-инфицированных женщин следует указать, что в 8 (27,6%) наблюдениях выявлено наличие внутриутробной инфекции, в 9 (31,0%) — хронической гипоксии плода, в 8 (27,6%) — ЗРП, что статистически значимо чаще группы сравнения ( $p < 0,01$ ).

Сразу после родов новорожденным была назначена АРВ профилактическая терапия (в зависимости от показателя уровня ВН, если ВН была менее 1000 коп/мл новорожденному назначался сироп Зидовудин 4 мг/кг 2 раза в сутки в течении 4-х недель; если ВН была более 1000 коп/мл новорожденному назначалась тритерапия: сироп Зидовудин, сироп Ламивудин 2 мг /кг 2 раза в сутки в течении 4-х недель, суспензия Невирапин 6 мг/кг 2 раза в сутки в течении 2-х недель). Таким детям было противопоказано грудное вскармливание.

При комплексном обследовании новорожденных массо-ростовой показатель от матерей основной группы был статистически значимо ниже при средней массе 2957,8 (211) г. по отношению к группе сравнения 3482,7 (128) г. ( $p < 0,05$ ), рост 50,0 см не отличался 51,1 см ( $p > 0,05$ ). Были недоношенными 7 детей, из них 3 были от матерей с пороками сердца на фоне инфекционного эндокардита с нарушением ритма сердца. У 4 доношенных выявлены признаки незрелости, у 13 — гипотрофия. В группе сравнения недоношенных детей не было.

### Заключение

Медико-социальный портрет ВИЧ-инфицированных беременных характерен наличием приобретенного порока сердца у каждой четвертой и социальной «неустроенности» (гражданский брак или одинокие, воспитывались без отца).

У ВИЧ-инфицированных наблюдается высокая частота соматической патологии, ИППП, и сопровождается осложнениями исходов беременности со стороны матери и плода, травматизмом в родах, наиболее выраженными у пациентов с пороками сердца на фоне инфекционного эндокардита и нарушения ритма сердца.

У каждой четвертой ВИЧ-инфицированной беременной с пороком сердца на фоне инфекционного эндокардита и нарушения ритма сердца родились недоношенные незрелые дети, беременность закончилась в 42,9% преждевременно, с антенатальной гибелью плода в 28,6%.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Медведева В.В., Мальгина Г.Б. Особенности соматического, акушерско-гинекологического анамнеза у ВИЧ-инфицированных пациенток с бесплодием, обратившихся для проведения ВРТ // Проблемы репродукции. — 2016. — Т. 22, №5. — С. 70-75.
2. Покровский В.И., Анджаридзе О.Г. СПИД — глобальная проблема века. О перспективах развития научных исследований по проблеме СПИД // Вестник России. АМН. — 2002. — Т. 10, №15. — С. 3-8.
3. Краснопольских В.И., Мравян С.Р., Петрухин В.А., Коваленко Т.С. Беременность при пороках сердца: взгляд на проблему // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Сеченова. — 2015. — Т.2, № 3. — С. 40-44.
4. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Воробьев И.В., Воропаева Е.Е. Сравнительная характеристика медико-социального портрета, течения беременности и перинатальных исходов у женщин с кардиоваскулярной патологией различного риска // Уральский медицинский журнал. — 2016. — № 05 (138). — С. 29-32.
5. Воробьев И.В., Паширова Н.В. Состояние фетоплацентарного комплекса и перинатальные исходы у женщин с заболеваниями сердца // Акушерства и женских болезней. — 2016. — Т. LXV. — спецвыпуск. — С. 9-10.
6. Джонсон Д., Шалонина Т.Г., Костян И.Р., Алехина К.А. Особенности беременности при ВИЧ-инфекции // Мед.наука Армении «ГИТУТЮН» НАН РА. — 2012. — Т. 52, №1. — С. 116-124.

УДК 618.15-007.44

**И.И. МУСИН<sup>1</sup>, Р.А. НАФТУЛОВИЧ<sup>1</sup>, Д.Ф. АБСАЛЯМОВА<sup>2</sup>, Л.В. ЛУЗИНА<sup>3</sup>, Е.М. ПОПОВА<sup>1</sup>, Д.В. АЛТЫНОВ<sup>3</sup>, А.Р. МОЛОКАНОВА<sup>1</sup>, К.Н. ЯЩУК<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Башкирский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Уфа<sup>2</sup>Городская клиническая больница Демского района города, г. Уфа<sup>3</sup>Городская клиническая больница № 18, г. Уфа

## Выбор метода реконструктивных операций при пролапсе гениталий с учетом дополнительных факторов риска

### Контактная информация:

**Мусин Ильнур Ирекович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии с курсом ИДПО**Адрес:** 450008, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3, **тел.** +7-917-467-10-64, **e-mail:** ilnur-musin@yandex.ru**Цель работы.** Выявить дополнительные факторы риска развития рецидива и осложнений генитального пролапса.**Материал и методы.** Обследовано 65 женщин с диагнозом POP-Q III-IV стадии (Pelvic Organ Prolapse Quantification), из них у 21 пациентки диагностирован постгистерэктомический пролапс. На основании лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ-метрии) в контрольную группу включены 76 женщин без нарушения анатомии органов малого таза с отсутствием в анамнезе беременностей и родов. В комплексном исследовании проводили оценку кровотока в тканях влагалища методом ЛДФ. У всех пациенток проведена биопсия кардинальных и крестцово-маточных связок. Далее был проведен морфометрический анализ биоптатов, включающий анализ срезов при помощи программы Axiovision (C. Zeiss, Германия).**Результаты.** Всем пациенткам основной группы выполнена традиционная трансвагинальная экстирпация матки с реконструкцией тазового дна. В день госпитализации в данной группе проведено измерение длины влагалища и ЛДФ-метрии. После влагалищных операций происходило укорочение длины влагалища (TVL) на 4 см. Вероятно это связано с ушиванием культи влагалища, проводимой резекции слизистой влагалища и сокращением *m. levatorani*. При постгистерэктомическом пролапсе особое значение имеет состояние стенки влагалища, что является важным моментом при выборе сетчатого протеза и операционного доступа. Перед операцией всем пациенткам с рецидивом была проведена ЛДФ-метрия. При POP-Q IV стадии были диагностированы минимальные значения тканевой доплерометрии с задней стенки влагалища. На основании проведенного анализа состояния кровообращения (ЛДФ-метрии) и длины влагалища проводились следующие операции: сакроспинальная фиксация, кольпоррафия Лейфора-Нейгебауэра, сакрокольпопексия, апоневротическая фиксация с предварительным армированием и сакрокольпопексия с применением анкера.**Заключение.** При выборе оперативного вмешательства хирурги должны руководствоваться не только стадией пролапса, а также учитывать длину влагалища и степень нарушения кровотока в стенках влагалища, что позволит снизить риски осложнений и рецидива.**Ключевые слова:** пролапс гениталий, лазерная доплеровская флоуметрия, пролапс тазовых органов.**(Для цитирования:** Мусин И.И., Нафтулович Р.А., Абсальямова Д.Ф., Лузина Л.В., Попова Е.М., Алтынов Д.В., Молоканова А.Р., Ящук К.Н. Выбор метода реконструктивных операций при пролапсе гениталий с учетом дополнительных факторов риска. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 46-50)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-46-50

**I.I. MUSIN<sup>1</sup>, R.A. NAFTULOVICH<sup>1</sup>, D.F. ABSALYAMOV<sup>2</sup>, L.V. LUZINA<sup>3</sup>, E.M. POPOVA<sup>1</sup>, D.V. ALTYNOV<sup>3</sup>, A.R. MOLOKANOVA<sup>1</sup>, K.N. YASHCHUK<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa,<sup>2</sup>City Clinical Hospital of Demskiy district of Ufa, Ufa<sup>3</sup>City Clinical Hospital No. 18, Ufa

## Choice of reconstructive operations method for genital prolapse with additional risk factors

### Contact:

**Musin I.I.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 3 Lenin str., 450008 Ufa, Russian Federation, **tel.** +7-917-467-10-64, **e-mail:** ilnur-musin@yandex.ru

**Objective.** To identify additional risk factors for the development of relapse and complications of genital prolapse.

**Material and methods.** 65 women with a diagnosis of POP-Q stage III-IV were examined, of which 21 patients were diagnosed with post-hysterectomy prolapse. Based on LDF-metry, the control group included 76 women without violation of the pelvic organs anatomy, with no history of pregnancy and childbirth. In a comprehensive study, we assessed blood flow in the vaginal tissues using the LDF method. All patients underwent a biopsy of the cardinal and sacrouterine ligaments. A morphometric analysis of biopsy samples was carried out, including analysis of sections using the Axiovision program (C. Zeis, Germany).

**Results.** All patients of the main group underwent traditional transvaginal hysterectomy with reconstruction of the pelvic floor. On the day of hospitalization in this group, the length of the vagina and LDF-metry were measured. After vaginal surgery, the vaginal length was shortened by 4 cm (TVL). That was probably due to suturing of the vaginal stump, resection of the vaginal mucosa and reduction of m.levatorani. With post hysterectomy prolapse, the condition of the vaginal wall is of particular importance, which is an important point when choosing a mesh prosthesis and surgical access. Before surgery, all patients with relapse underwent LDF-metry. With POP-Q stage IV, the minimum values of tissue dopplerometry from the posterior vaginal wall were diagnosed. Based on the analysis of the blood circulation state (LDF-metry) and the length of the vagina, the following operations were performed: sacrospinal fixation, Lephor-Neugebauer colpography, sacrocolpopexy, aponeurotic fixation with preliminary reinforcement and sacrocolpopexy using an anchor.

**Conclusion.** When choosing a surgical intervention, surgeons should be guided by not only the prolapse stage, but also take into account the length of the vagina and the degree of blood flow disturbance in the walls of the vagina, which will reduce the risks of complications and relapse.

**Key words:** genital prolapse, laser Doppler flowmetry, pelvic organ prolapse.

**(For citation:** Musin I.I., Naftulovich R.A., Absalyamov D.F., Luzina L.V., Popova E.M., Altynov D.V., Molokanova A.R., Yashchuk K.N. Choice of reconstructive operations method for genital prolapse with additional risk factors. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 46-50)

В настоящее время отмечено повышение частоты клинически значимых рецидивов при пролапсе гениталий после реконструктивных операций, при этом рецидив может быть установлен, если пролапс выше, чем POP-Q (Pelvic Organ Prolapse Quantification) I стадии [1]. Согласно исследованию Friedman et al., с 1995 по 2017 гг. была выявлена частота рецидива, которая составила в среднем 36% после реконструктивных операций собственными тканями, однако, в другом исследовании были диагностированы анатомические рецидивы в 10% случаев, симптоматических рецидивов — в 5% и менее 1% рецидивов — после повторных реконструкций собственными тканями [2, 3]. Согласно проведенному проспективному исследованию выявлена взаимосвязь между ретракцией протеза и рецидивом десценции тазового дна у 91 пациентки [4]. На четвертые сутки после оперативного лечения происходит «сморщивание» импланта на 38%, которое через 3-5 месяцев прогрессирует еще на 15% [5]. Однако, ни в одном из исследований не были приняты во внимание состояние кровотока и длина влагалища при постгистерэктомическом пролапсе.

**Цель исследования:** выявить дополнительные факторы риска развития рецидива и осложнений генитального пролапса.

**Критерии включения:** постгистерэктомический пролапс, POP-Q III-IV стадии. Критерии исключения: воспалительные заболевания органов малого таза в стадии обострения, декубитальные язвы, некорректируемые заболевания ЦНС, заболевания сердечно-сосудистой системы в стадии декомпенсации, репродуктивный возраст, беременность, цистоцеле.

#### Материал и методы

С 2017 по 2019 гг. было обследовано 65 женщин с диагнозом POP-Q III-IV стадии, из них у 21 пациентки диагностирован постгистерэктомический пролапс. В нашей предыдущей работе были представлены данные о нормативных показателях лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) крови с передней и задней стенок влагалища [6]. По данным ЛДФ-метрии в контрольную группу вошли

76 женщин без нарушения анатомии органов малого таза, с отсутствием в анамнезе беременностей и родов.

При оценке стадии пролапса особое внимание уделялось задней стенке влагалища. Согласно литературным данным цистоцеле при постгистерэктомическом пролапсе является симптоматическим рецидивом. В комплексном исследовании мы проводили оценку кровотока в тканях влагалища методом ЛДФ. Полученные параметры обрабатывали с использованием программного обеспечения LAKK 2-20. При этом оценивались следующие показатели: М — среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции (ПМ). Изменение М (увеличение или уменьшение) характеризует повышение или снижение перфузии крови соответственно. Параметр измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.).  $\sigma$  — среднее квадратическое отклонение амплитуды колебаний кровотока от среднего арифметического значения М. Параметр измеряется в перфузионных единицах (пф. ед.). Сигнал с зонда обрабатывался с помощью программного обеспечения LAKK 2-20 с точностью измерения до 0,001, что составляло порог измерения данной системой.

**Гистологический анализ связочного аппарата.** У всех пациенток была произведена биопсия кардинальных и крестцово-маточных связок. Далее был проведен морфометрический анализ биоптатов, включающий анализ срезов при помощи программы Axiovision (C. Zeis, Германия). Срезы связочного аппарата окрашивали по методу Ван-Гизона, затем с помощью Axiovision выделяли мышечные структуры ярко-желтого цвета и оценивали общую площадь мышечных волокон. Мы использовали по 20 полей зрения на срезах. При этом вычисляли относительную площадь мышечных волокон в каждом поле зрения (в %) и определяли по формуле:  $S_{отн} = (S_{мыш} / S_{стк}) \times 100\%$ .

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью операционной среды Windows 7 с использованием статистических программ «Statistica 6.0» и «IBM SPSS Statistics 20».

**Таблица 1. Проплапс органов малого таза у обследуемой группы**  
**Table 1. Pelvic organs prolapse in the studied group**

Параметры	До операции (POP-Q)	После операции (POP-Q) (1 месяц)	Укорочение длины задней стенки влагалища (см)	Без пролапса
n-65	n-65	n-65	n-65	n-76
Ap	7,2 [+1,5;-0,9]	5,6 [-1,6;-2,1]	1,6	—
Bp	4,7[+1,9;+1,3]	2,9 [-2,9;-2,7]	1,8	—
TVL	13[7,9;8,2]	9 [5,6;7,5]	4	—
M задней стенки (Мзст) пф. ед.	6,8±0,67	6,3±0,5	—	21,068±0,960
Σзст	2,9±0,007	1,1±0,01	—	3,697±0,324

*Примечание: Мзст – среднее арифметическое значение показателя микроциркуляции задней стенки влагалища, Σзст – сумма среднего арифметического значения показателя микроциркуляции задней стенки влагалища*

*Мзст – arithmetic mean of microcirculation of the posterior vaginal wall, Σзст – sum of the arithmetic mean of microcirculation of the posterior vaginal wall*

### Результаты

Всем пациенткам основной группы выполнена традиционная трансвагинальная экстирпация матки с реконструкцией тазового дна. В день госпитализации в данной группе проведено измерение длины влагалища и ЛДФ-метрии (данные представлены в таблице 1).

После влагалищных операций происходило укорочение длины влагалища (TVL) на 4 см. Мы считаем, что это связано с ушиванием культи влагалища, проводимой резекции слизистой влагалища и сокращением m.levatorani. Перфузия ткани кровью в группе с пролапсом составила Мзст 6,3±0,5, в исследуемой 6,3±0,5 соответственно.

При постгистерэктомическом пролапсе особое значение имеет состояние стенки влагалища, что является важным моментом при выборе сетчатого протеза и операционного доступа. Перед операцией всем пациенткам с рецидивом была проведена ЛДФ – метрия (табл. 2). При POP-Q IV стадии были диагностированы минимальные значения тканевой доплерометрии с задней стенки влагалища Мзст 0,29пф. ед.

При сохраненном связочном аппарате (кардинальные и крестцово-маточные связки) ЛДФ составила 1,38 пф.ед., в отличие от группы после тотальной гистерэктомии – 0,29пф. ед. Мы считаем, это связано со снижением кровообращения в ре-

зультате лигирования маточных сосудов, которое также приводит к нарушению трофики fascia pelvis visceralis.

При статистическом анализе относительной площади мышечных волокон (ОПМВ) выявлена корреляционная взаимосвязь со стадией пролапса ( $\eta I = 0,93$ ,  $F = 187$ ,  $p < 0,0001$ ). У пациентов с POP-Q III стадии ОПМВ составила  $41,2 \pm 2,9\%$ , а низкие показатели ОПМВ были выявлены в группе POP-Q IV стадии –  $4,2 \pm 1,0\%$  ( $p < 0,0001$ ). Согласно нашим наблюдениям, это связано с ретропозицией органов малого таза, которая приводит к длительной ишемизации стенки влагалища.

На основании проведенного анализа состояния кровообращения (ЛДФ-метрии) и длины влагалища проводились следующие операции: сакроспинальная фиксация, кольпоррафия Лефора-Нейгебауэра, сакрокольпопексии, апоневротическая фиксация с предварительным армированием и сакрокольпопексия с применением анкера.

При выборе тактики оперативного лечения мы руководствовались показателями кровотока со стенок влагалища и длиной влагалища. Мы считаем, что одним из основных факторов, приводящих к образованию эрозии, является длительная ретропозиция органов малого таза, что в свою очередь приводит к изменению кровообращения. Таким образом, при диагностике длины влагалища менее 9 см и

**Таблица 2. Постгистерэктомический пролапс у обследуемой группы**  
**Table 2. Post-hysterectomy prolapse in the studied group**

Параметры	POP-QIV культи влагалища	POP-Q III-IV культи шейки матки	Без пролапса
n-21	n-10	n-11	n-76
Ap	1,9[+2;+1,4]	1,7 [+1,7;-1]	—
Bp	4,8[+2,7;+1,2]	5,6[+1,8;-1,7]	—
TVL	6[-1;1]	7,6 [-1;1,9]	—
M задней стенки (Мзст) пф. ед.	0,29	1,38	21,068±0,960
Σзст	0,8	2.3	3,697±0,324

**Таблица 3. Реконструктивные операции при пролапсе гениталии с учетом показателей ЛДФ и длины влагалища****Table 3. Reconstructive operations in genital prolapse taking into account the LDF values and vagina length**

Виды операций	Мзст > 1 пф.ед., TVL > 9 больше	Мзст < 1 пф.ед., TVL < 9 меньше
«упрощенная» сакрокольпопексия	25 (38,4%)	—
срединная кольпорафия Лefора–Нейгебауэра	12 (18,4%)	—
сакроспинальная фиксация	—	23 (35,3%)
апоневротическая фиксация с предварительным армированием	1 (1,5%)	—
сакрокольпопексия с применением анкера	4 (6,1%)	—

Мзст ниже 1 пф.ед. проводилась сакроспинальная фиксация. При значениях у женщин с постгистерэктомическим пролапсом Мзст>1 пф.ед. и TVL < 9 проводили лапароскопическую «упрощенную» сакрокольпопексию. Срединная кольпорафия Лefора–Нейгебауэра проводилась в комбинации с петлевой уретропексией трансобтураторным доступом. Апоневротическая фиксация с предварительным армированием проведена только в одном случае, а в 10 случаях мы применили анкер с целью фиксации проксимального отдела протеза при «упрощенной» сакрокольпопексии [9]. Использование анкера при лапароскопической «упрощенной» сакрокольпопексии укорачивает время операции, что значимо для пациентов в старшей возрастной группе.

Кровопотеря во время операций не превысила 150–200 мл, в среднем составила 100 мл. Все пациентки были выписаны на 4–5 сутки после операции. В одном случае требовалось нахождение в отделении реанимации более суток. У 4 пациенток на вторые сутки отмечена острая задержка мочеиспускания, которая купировалась после медикаментозной терапии. При использовании анкера мы предварительно проводили денситометрию с целью исключения нарушений минеральной плотности кости в поясничном отделе позвоночника.

### Обсуждение

Для оценки состояния мышц тазового дна целесообразно проведение комплексного обследования, включающего: лазерную доплеровскую флоуметрию крови с задней стенки влагалища и измерение длины влагалища при постгистерэктомическом пролапсе. Самые низкие показатели лазерной доплеровской флоуметрии крови и длина влагалища зарегистрированы в группе женщин с постгистерэктомическим пролапсом (выпадение культи влагалища): Мзст = 0,29 пф. ед., TVL-6 [-1; 1]. Снижение кровообращения, которое в последующем приводит к изменению кровотока в стенках влагалища, и укорочение длины влагалища позволяет отнести данную когорту пациентов к группе риска по ретракции сетки и рецидива пролапса. На фоне индукции воспалительных факторов, возникающих в результате имплантации сетчатого протеза, происходит образование новой ткани, которая в последующем превращается в рубцовую ткань, но функционально уступает здоровой ткани за счет слабости и жесткости структуры ее соединительной ткани [8, 9]. Данный воспалительный процесс и образование рубцовой ткани происходит на фоне ишемизированной ткани. Таким образом, снижение кровотока в стен-

ке влагалища и укорочение длины влагалища можно отнести к дополнительным факторам риска при реконструктивных операциях. Несмотря на большое количество методов коррекции генитального пролапса, на сегодняшний день, к сожалению, нет «золотого» стандарта оперативного лечения, а также отсутствуют алгоритмы предоперационной подготовки и обследования. Мы считаем, что при выборе тактики лечения должна учитываться не только степень пролапса, но и возможные риски рецидива и осложнений. Сегодня это является приоритетной задачей каждого хирурга, и при выборе должна учитываться длина влагалища и нарушение кровотока в стенках влагалища. При значениях кровотока с задней стенки влагалища при постгистерэктомическом пролапсе Мзст<1 пф.ед. и при TVL < 9 мы использовали только сакроспинальную фиксацию без сетчатого протеза, а при соответствующих показателях Мзст>1 пф.ед. и TVL < 9 — сакрокольпопексию. Учитывая снижение функциональных возможностей мышечного аппарата тазового дна у женщин пожилого и старческого возраста, не живущих половой жизнью, им выполнялась срединная кольпорафия Лefора–Нейгебауэра в комбинации с петлевой уретропексией трансобтураторным доступом. Таким образом, можно выделить 2 группы пациенток согласно степени укорочения влагалища при постгистерэктомическом пролапсе:

- 1 степень TVL > 9 (Мзст > 1 перф.ед.)
- 2 степень TVL < 9 см (Мзст<1 перф.ед.)

При первой степени мы рекомендуем влагалищный, лапароскопический и абдоминальный доступы. При второй степени — только сакроспинальную фиксацию без сетчатого протеза с учетом желания женщины сохранить половую функцию.

**Вывод.** При выборе оперативного вмешательства хирурги должны руководствоваться не только стадией пролапса, а также учитывать длину влагалища и степень нарушения кровотока в стенках влагалища, что позволит снизить риски осложнений и рецидива.

**Мусин И.И.**

<http://orcid.org/0000-0001-5520-5845>.

**Нафтулович Р.А.**

<http://orcid.org/0000-0003-2893-4844>.

**Абсаямова Д.Ф.**

<http://orcid.org/0000-0001-6286-5307>.

**Лузина Л.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-3811-5298>.

**Попова Е.М.**

<http://orcid.org/0000-0001-7298-3489>.

**Алтынов Д.В.**

<http://orcid.org/0000-0003-2997-7328>.

**Молюканова А.Р.**

<http://orcid.org/0000-0003-1115-6775>.

**Ящук К.Н.**

<http://orcid.org/0000-0002-8550-910X>.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Kapoor D.S., Nemcova M., Pantazis K. et al. Reoperation rate for traditional anterior vaginal repair: analysis of 207 cases with a median 4-year follow-up // *IntUrogynecol J.* — 2010. — Vol. 21. — P. 27-31.
2. Friedman T., Eslick G.D., Dietz H.P. Risk factors for prolapse recurrence: systematic review and meta-analysis // *Int. Urogynecol. J.* — 2018. — Vol. 29. — P. 13-21.
3. Kalkan U., Yoldemir T., Ozyurek E.S., Daniilidis A. Native tissue repair versus mesh repair in pelvic organ prolapse surgery // *Climacteric.* — 2017. — Vol. 20 (6). — P. 510-517.
4. Velemir L., Amblard J., Fatton B., Savary D., Jacquetin B. Transvaginal mesh repair of anterior and posterior vaginal wall

prolapse: a clinical and ultrasonographic study // *Ultrasound Obstet Gynecol.* — 2010. — Vol. 35 (4). — P. 474-480.

5. Svabik K., Martan A., Masata J., El-Haddad R., Hubka P., Pavlikova M. Ultrasound appearances after mesh implantation - evidence of mesh contraction or folding? // *IntUrogynecol J.* — 2011. — Vol. 22 (5). — P. 529-533.

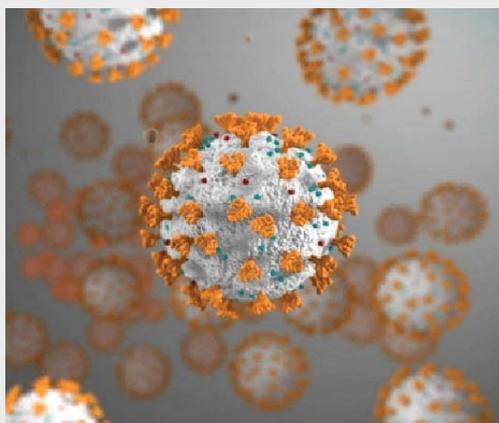
6. Ящук А.Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А., Попова Е.М. и др. Оценка имплант-ассоциированных осложнений при установке сетчатых протезов в реконструкции тазового дна // *Гинекология.* — 2019. — Т. 21, № 5. — С. 69-73.

7. Ящук А.Г., Мусин И.И., Нафтулович Р.А., Валеев М.М. Способ подвешивания выпавшей культы шейки матки или влагалища после вагинальной экстрAPERитонеальной кольпопексии на фоне хронического периостита // Патент на изобретение RU 2682857, 21.03.2019. Заявка № 2018112944 от 09.04.2018.

8. Deprest J., Zheng F., Konstantinovic M., Spelzini F. et al. The biology behind fascial defects and the use of implants in pelvic organ prolapse repair // *IntUrogynecol J Pelvic Floor.* — №17, Suppl 1, S16. — 2006.

9. De Tayrac R., Alves A., Therin M. Collagen-coated vs noncoated low-weight polypropylene meshes in a sheep model for vaginal surgery. A pilot study // *IntUrogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* — 2007. — Vol. 18 (5). — P. 513-520.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### КОРОНАВИРУСЫ В ДОМЕ — КАКУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ РАЗЛИЧНЫЕ ПОВЕРХНОСТИ?

"Sars-CoV-2 передается преимущественно через капельки жидкости в воздухе. Но насколько заразны туалеты, пульта дистанционного управления и дверные ручки? Информацию об этом дает новое исследование", — сообщает немецкое издание Die Zeit.

"В новом исследовании команды ученых под руководством микробиолога Рикарды Марии Шмитхаузен из Бонна и вирусолога Хендрика Стрика была изучена опасность передачи вируса от человека к человеку через различные поверхности. Для этого исследователи изучили дома в округе Гангелт Хайнсберга, региона Германии с относительно большим числом заражений".

Исследование еще должно пройти проверку другими учеными, однако оно подкрепляет предположение, что непрякая передача вируса через поверхности скорее играет меньшую роль в распространении заболевания. "В исследовании были изучены образцы из 21 выбранного случайным образом домохозяйства в округе Гангелт в земле Северный Рейн-Вестфалия, которые в среднем находились на карантине 5 дней, так как как минимум у одного человека в семье был подтвержден вирус".

"В этих семьях ученые изучили воздух в помещениях, сточную воду из раковины, душа и туалета, а также различные поверхности, например, пульта дистанционного управления, мебель и дверные ручки".

"Результат анализа всех изученных образцов воздуха на Sars-CoV-2 оказался отрицательным. Анализ 10 из 66 образцов сточной воды из раковин, душа и туалета дал положительный результат (15,15%). Наиболее зараженной оказалась сточная вода из раковин (19,23%), примерно так же часто вирус обнаруживался в сточной воде душа (18,75%), наименьшей концентрация вируса была в туалете (8,7%). Ученые предполагают, что это может быть связано с тем, что вирусная нагрузка наиболее высока в глотке и на руках. Поэтому при мытье рук и чистке зубов вирус с наибольшей вероятностью попадает в раковину", — передает издание.

Новый вирус был обнаружен лишь на 3,36% изученных предметов ежедневного пользования. Среди них были, например, пульт дистанционного управления, а также металлические дверные ручки.

"Возбудитель Sars-CoV-2 не был обнаружен ни на продуктах питания и напитках, ни на животных, растениях и предметах одежды", — говорится в статье.

"Ученые не советуют делать поспешных выводов из своего исследования. Результаты свидетельствуют о том, что в домашней среде Sars-CoV-2 живет не слишком долго и поэтому такой способ передачи играет меньшую роль, но, с другой стороны, возможно, что вирус в образцах лишь не дожидаясь исследования в лаборатории".

"Тем не менее ученые советуют воспринять результаты исследования всерьез, ведь передаче вируса через канализационную систему уделяется мало внимания", — передает Die Zeit.



УДК 612.63:578.832

**Е.П. ШАТУНОВА<sup>1</sup>, О.И. ЛИНЁВА<sup>1</sup>, Д.М. КАЛИМАТОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, г. Москва

## Клинические и иммунологические аспекты течения беременности и родов у беременных с гриппом А(Н1N1)

**Контактная информация:****Шатунова Елена Петровна** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ИПО**Адрес:** 443099, Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел.** +7-927-692-52-99, **e-mail:** e.shatunova@mail.ru

**Цель исследования** — оценить особенности течения беременности, родов и здоровья новорожденных детей у женщин, перенесших грипп А Н1N1 во время беременности и сопоставить полученные данные с уровнем сосудисто-эндотелиального фактора роста.

**Материал и методы.** 234 беременные женщины в сроке гестации от 26 до 38 недель были разделены на 2 группы: основная группа — 128 беременных с гриппом А (Н1N1), группа сравнения — 106 здоровых беременных женщин в этом же сроке без гриппа. Исследовали особенности течения беременности, родов, состояние фетоплацентарной системы и маркеры ангиогенеза (VEGF).

**Результаты.** У беременных с гриппом выявлены осложнения гестации, родов и послеродового периода, патологические состояния у новорожденных, морфологические изменения последа и изменение VEGF.

**Заключение.** Результаты корреляционного исследования у женщин с высокопатогенным гриппом показали отрицательную связь концентрации VEGF с частотой развития СЗРП, ФПН, анемией и угрозой преждевременных родов, многоводием.

**Ключевые слова:** беременность, грипп, СЭФР, плацента, новорожденные.

(Для цитирования: Шатунова Е.П., Линёва О.И., Калиматова Д.М. Клинические и иммунологические аспекты течения беременности и родов у беременных с гриппом А(Н1N1). 2020. Том 18, № 2, С. 51-54)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-51-54

**E.P. SHATUNOVA<sup>1</sup>, O.I. LINEVA<sup>1</sup>, D.M. KALIMATOVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara<sup>2</sup>Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

## Clinical and immunological aspects of pregnancy and childbirth in pregnant women with influenza A (H1N1)

**Contact:****Shatunova E.P.** — MD, Professor of Department of Obstetrics and Gynecology**Address:** 89 Chapayevskaya Str., 443099, Samara, Russian Federation, **tel.** (846) 207-19-68, **e-mail:** e.shatunova@mail.ru

*The research objective was to evaluate the peculiarities of pregnancy, childbirth and newborn health in women who had H1N1 influenza during pregnancy, and to compare the data obtained with the level of vascular endothelial growth factor (VEGF).*

**Material and methods.** 234 pregnant women in the gestation period from 26 to 38 weeks were divided into 2 groups: the main group of 128 pregnant women with influenza A (H1N1), the comparison group of 106 healthy pregnant women in the same gestation period without influenza. The features of pregnancy and childbirth, the state of the fetoplacental system, and markers of angiogenesis (VEGF) were studied.

**Results.** In pregnant women with influenza, complications of gestation, childbirth and the postpartum period, pathological conditions in newborns, morphological changes in the afterbirth and changes in VEGF were detected.



**Conclusion.** *The results of a correlation study in women with highly pathogenic influenza showed a negative association of VEGF concentration with the frequency of the syndrome of delayed fetal development, anemia and the threat of premature birth, and polyhydramnion.*

**Key words:** *pregnancy, influenza, VEGF, placenta, newborns.*

**(For citation:** Shatunova E.P., Lineva O.I., Kalimatova D.M. Clinical and immunological aspects of pregnancy and childbirth in pregnant women with influenza A (H1N1). *Practical Medicine.* 2020. Vol. 18, № 2, P. 51-54)

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) на сегодняшний день остаются самыми массовыми заболеваниями человека и рассматриваются как одна из основных причин репродуктивных потерь [1]. Внимание всего мира приковано к новой пандемии, связанной с коронавирусом, что заставляет вновь обсудить проблему ОРВИ и гриппа, так как доказана возможность трансплацентарной передачи вирусов от матери к плоду [2].

В настоящее время подтверждена роль цитокинов в патогенезе гестационных осложнений [3, 4], частота которых значительно увеличивается у женщин, перенесших ОРВИ во время беременности [5, 6]. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста (СЭФР или VEGF) является важным цитокином при физиологическом и патологическом ангиогенезе, может играть важную роль в патогенезе плацентарной недостаточности, синдроме задержки роста плода, преэклампсии [7].

**Цель исследования** — оценить особенности течения беременности, родов и здоровья новорожденных детей у женщин, перенесших грипп А H1N1 во время беременности, сопоставить полученные данные с уровнем маркера эндотелиальной дисфункции — VEGF.

**Материал и методы исследования.** Под наблюдением находились 128 женщин, у которых при вирусологическом исследовании был подтвержден грипп средней и тяжелой степени АH1N1 (основная группа) и 106 беременных без признаков гриппа (группа сравнения). Группы были сопоставимы по возрасту, паритету, частоте гинекологических и экстрагенитальных заболеваний. Критерии включения: системные аутоиммунные заболевания матери, преэклампсия, многоплодные беременности, беременности после экстракорпорального оплодотворения, мертворождаемость. Начало наблюдения — с конца 2 триместра беременности и до родоразрешения. Ведение и обследование беременных проводилось в соответствии с приказом МЗ РФ № 572н от 01.11.2012г. [8] и информационным письмом Минздравсоцразвития России от 28.11.2009г. [9].

Выявление ДНК/РНК возбудителей гриппа проводилось с помощью ПЦР (исследование мазков-соскобов со слизистой носоглотки на Influenza virus АH1N1). Эхографическое и доплерометрическое исследования выполнены с помощью аппарата Aloka SSD-2000 (Япония).

В каждой группе у 20 пациенток в материнской крови в сроки 23-26 и 36 недель оценивали уровень VEGF, который определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест-систем (Вектор-БЕСТ, Россия). Такие сроки определения были связаны с началом заболеваемости женщин гриппом H1N1 в 23-26 недели беременности и с оценкой уровня СЭФР при завершении беременности. Вычисляли коэффициент прироста VEGF как отношение разности результатов к первоначальному его уровню, выраженное в процентах.

Для гистологического исследования после родов ткань плаценты фиксировали, обезвоживали в автоматической станции Leica TP1020 и заливали в парафин, готовили срезы с последующей окраской гематоксилином-эозином.

Статистическую обработку данных проводили с использованием помощи пакета программ статистической обработки данных STATISTICA for Windows 7,0. Определение достоверности различий между качественными показателями было выполнено с использованием критерия t-критерий Стьюдента и  $\chi^2$  (хи-квадрат). Критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ . Оценку выраженности связи между уровнем VEGF и частотой развития осложнений беременности осуществляли путем корреляционного анализа с использованием рангового коэффициента корреляции Спирмена (R).

#### Результаты исследования и обсуждение

Анализируя течение беременности, выявлено большее число осложнений гестационного периода у женщин, перенесших грипп, по сравнению со здоровыми: угроза преждевременных родов регистрировалась в 7,4 раза, анемия — в 1,7 раза, синдром задержки развития плода (СЗРП) — в 1,7 раза чаще. Нарушения состояния плода (маточно-плацентарного кровотока в виде высоких значений индекса резистентности маточных артерий, увеличение систоло-диастолического отношения в маточных артериях и артериях пуповины) по данным инструментальных исследований в 2,3 раза была выше у пациенток, переболевших гриппом. Патологические состояния амниона более часто встречались в основной группе. Олигогидрамнион выявлен у 1,9% здоровых беременных и 14,1% перенесших грипп, умеренное многоводие (3,8 и 9,4% соответственно). В связи с высокой заболеваемостью беременных основной группы, их в 2,6 раза чаще, чем беременных, не перенесших грипп, госпитализировали в стационары по поводу акушерской патологии.

Общая продолжительность родов и его периодов достоверно не отличались в группах пациенток. При развитии спонтанной родовой деятельности роды велись через естественные родовые пути. Срочные роды были у 102 здоровых женщин, преждевременные — у 4 (3,8%). В основной группе частота преждевременных родов была в 5 раз больше (19,5%; 25 женщин). Преждевременный разрыв плодных оболочек произошел у 7 (6,6%) группы сравнения и 29 (22,6%) женщин основной группы. У беременных, переболевших гриппом, аномалии родовой деятельности были чаще в 3,6 раза, патологический прелиминарный период — в 1,9 раза, первичная и вторичная слабость родовой деятельности — в 1,6 раза, по сравнению со здоровыми. Указанные осложнения, возможно, связаны с развитием хориоамнионита в родах, что не всегда можно подтвердить клинически. Оперативные пособия в родах (кесарево сечение, наложение акушерских

**Таблица 1. Уровень VEGF в сыворотке крови у беременных**  
**Table 1. VEGF level in blood serum of pregnant women**

VEGF, пг/мл	Группа сравнения (n=20)	Группа основная (n=20)	p
23-26 недель	32,4±5,2	38,3±4,4	p > 0,05
36 недель	98,6±8,1	74,3±7,6	t = 2,11, p=0,02

щипцов, вакуум-экстракция плода) выполнялись в 1,7 раза чаще в основной группе.

У пациенток, перенесших грипп, несмотря на адекватную профилактику, был больше объем кровопотери в родах, по сравнению с соответствующим показателем в группе здоровых женщин (453,7 мл и 224,6 мл соответственно). Только в основной группе диагностирована преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) (3,9%), что обусловило и большую кровопотерю, и более высокую антенатальную гипоксию плода у этих пациенток. У 9 женщин в родах на фоне манифестного гриппа развилось гипокоагуляционное состояние, которое проявилось обильным маточным кровотечением с последующим радикальным хирургическим вмешательством. При тяжелом гриппе происходит нарушение состояния адаптации и срыв механизмов регуляции в системе гемостаза, что подтверждалось снижением уровня фибриногена до 0,8 г/л, протромбина до 70%, увеличением МНО до 1,6, удлинением АЧТВ до 47,8 сек.

Установлена и более высокая частота послеродовых заболеваний у женщин, перенесших грипп во время беременности: эндометрита — в 4,5 раза, субинволюции матки — в 2,7 раза. У 3,9 % пациенток выявлена гематома, в контрольной группе этого осложнения не было. Следует отметить, что в основном пуэрперальные осложнения были только у женщин, которые рожали в период разгара гриппа.

Изучение характеристик фетоплацентарного комплекса (ФПК) обследованных показало, что масса плода у пациенток, перенесших грипп, была ниже на 12,7 % (2886,3 г), масса плаценты — ниже на 12,2% (430,1 г), по сравнению с группой сравнения. Плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) существенно не изменялся и составил 0,14 в обеих группах. По нашему мнению, ППК не всегда информативен и его нормальные показатели могут быть как при гипотрофии плода, так и при увеличении массы последа, связанной с отеком.

Патологические изменения плацентарной ткани преимущественно были отмечены в основной группе и были представлены склерозом ворсин, отложениями фибриноида в межворсинчатом пространстве, истинными инфарктами. В плацентах у женщин с гриппом гистологически выявлено увеличение количества синцитио-капиллярных мембран и синцитио-капиллярных почек, что, по-видимому, связано с развитием и напряжением компенсаторно-приспособительных реакций. Строма ворсин представлена структурными изменениями: отек, набухшие волокна, лимфоцитарная инфильтрация, фиброз.

У пациенток, перенесших грипп, частота инфарктов и псевдоинфарктов в плаценте встречалась чаще в 2,4 раза, кровоизлияний — в 4,3 раза, патологии пуповины — в 2,1 раза по сравнению со здоровыми. В 83% наблюдений отмечены воспалительные изменения в ткани плаценты (хориоамниониты, плацентиты).

Оценка новорожденных по шкале Апгар является важным показателем тяжести гипоксии и на 1 минуте составила в основной группе в среднем — 5,9 балла, в группе сравнения — 7,9 балла. Большую долю младенцев, родившихся в асфиксии от матерей, перенесших грипп, можно объяснить и тем, что часть женщин была родоразрешена в период разгара вирусного заболевания и при недоношенной беременности. Состояние этих детей и в постнатальном периоде было более тяжелым — у них чаще отмечали катаральный конъюнктивит, неврологические нарушения, а по результатам ультразвуковых исследований головного мозга выявляли признаки ишемических повреждений и субэпендимальных кровоизлияний. Гнойно-септической заболеваемости у детей от здоровых матерей не зарегистрировано, в то время как в основной группе сепсис выявлен у 2,3%, пневмония — у 10,2% новорожденных и каждый четвертый ребенок (25,7%) был переведен в отделение интенсивной терапии для дальнейшего лечения.

В соответствии с целями нашей работы мы исследовали концентрацию VEGF дважды за время гестации (табл. 1). Известно, что в качестве стимуляторов ангиогенеза могут выступать не только ростовые факторы (увеличение VEGF), но и самые разнообразные воздействия: гипоксия, воспалительные изменения тканей и т.д. Установлено, что экспрессия СЭФР при беременности осуществляется несколькими компонентами фетоплацентарного комплекса: железистым эпителием, фетальными и материнскими макрофагами, а также цитотрофобластом [10]. Ряд исследователей отмечают увеличение VEGF в три раза по мере прогрессирования таких осложнений гестации, как преэклампсия и СЗРП, другие — указывают на снижение ангиогенных факторов этих случаях [6, 7, 11]. По нашим данным, концентрация этого цитокина была значительно больше у женщин с гриппом в момент развернутых клинических проявлений (табл. 1). Возможно, отсутствие значительного увеличения VEGF связано с вирусной инфекцией или действием ингибиторов ангиогенеза. Следует разделить точку зрения, что направление действия VEGF зависит от многих факторов, в частности, от места действия, специфики заболевания или особенностей терапевтических вмешательств, а также от уровня экспрессии других цитокинов в ответ на патологический процесс [12]. По мнению ряда авторов, в развитии нарушений кровотока и в патогенезе нарушений фетоплацентарной системы важную роль играют повышение титра противовирусных антител, содержание эндотоксинов, продуктов перекисного окисления липидов и других биологических активных молекул [13].

По мере прогрессирования беременности в 36 недель в основной группе отмечается отсутствие должного прироста этого показателя (94,7 против 206,2% в контроле). Можно предположить, что это, возможно, связано с истощением компенсаторных

**Таблица 2. Взаимосвязь уровней VEGF и осложнений беременности, родов и перинатальными исходами (коэффициенты корреляции Спирмена, R\*)**

**Table 2. Correlation between VEGF level and complications of gestation, childbirth and prenatal outcomes (Spearman correlation coefficients, R\*)**

Осложнения	VEGF, пг/мл	
	R	P
СЗРП	-0,35	0,012*
Нарушения ФПК	-0,44	0,033*
Анемия	-0,37	0,001*
Угроза преждевременных родов	-0,33	0,020*
Преждевременная отслойка плаценты	-0,28	0,041*
Многоводие	-0,32	0,014*
Неврологические нарушения у новорожденных	-0,48	0,001*

Примечание: \* — представлены только значимые ( $p < 0,05$ ) коэффициенты корреляции

Note: \* — only significant ( $p < 0.05$ ) correlation coefficients are shown

возможностей ФПК. Снижение продукции факторов роста приводит к функциональным и морфологическим изменениям фетоплацентарной системы. В случаях тяжелого течения гриппа и при декомпенсированной плацентарной недостаточности наблюдали снижение VEGF до 58,8 пг/мл, нулевой или отрицательный кровоток в артерии пуповины, изменение кровотока в средней мозговой артерии, а после родов — нарушение состояния плода и морфологические изменения последа.

Результаты статистической оценки связи между показателями, характеризующими течение беременности и родов, и динамикой концентраций VEGF обнаружили их взаимосвязь, об этом свидетельствовали рассчитанные статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена умеренной силы (табл. 2).

Концентрация VEGF была отрицательно связана с частотой развития СЗРП, ФПК, анемии и угрозой преждевременных родов, многоводием. Несомненно, причинно-следственные взаимоотношения между изменением активности факторов роста и гестационными осложнениями, в том числе нарушением функции плаценты, требуют дальнейшего изучения.

**Заключение.** У женщин, перенесших грипп во время беременности, выявлена более высокая гестационная заболеваемость по сравнению со здоровыми беременными. Поэтому, крайне важно соблюдать протоколы ведения беременных с гриппом. Уровень VEGF коррелирует с основными осложнениями беременности, неврологическим статусом у новорожденных, что дает возможность прогнозировать течение беременности при гриппе и своевременно начинать патогенетически обоснованную коррекцию метаболических нарушений. В настоящий момент есть необходимость в продолжении научных исследований в этом направлении, так как исследование цитокинов при беременности безусловно откроет новые возможности понимания физиологических и патологических процессов.

**Шатунова Е.П.**

<https://orcid.org/0000-0001-7381-2243>

**Линёва О.И.**

<https://orcid.org/0000-0003-2232-0980>

**Калиматова Д.М.**

<https://orcid.org/0000-0002-2487-9086>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Белокриницкая Т.Е., Шаповалов К.Г. Грипп и беременность. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 144 с.
2. Horimoto T., Kawaoka T. Pandemic influenza // The Open Antimicrobial Agents Journal. — 2010. — Vol. 2 (1). — P. 9-14.
3. Шарифетдинова Л.М., Мазитова А.М., Кравцова О.А., Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю. Ассоциация полиморфизма генов некоторых провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии. // Практическая медицина. — 2015. — №1 (86). — С. 37-40.
4. Машкова Т. Я. Клиническое значение определения факторов ангиогенеза, генетических и приобретенных форм тромбофилии в системе мероприятий профилактики повторных неудач ЭКО: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2016. — 24 с.
5. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Эндотелиальные поражения и плацентарная недостаточность у беременных с вирусными инфекциями // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — Т.7, №2. — С. 12-17.
6. Калиматова Д.М., Шатунова Е.П. Современные представления о роли маркеров дисфункции эндотелия в развитии патологии беременности при острых респираторных заболеваниях // Практическая медицина. — 2015. — №1 (86). — С.21-25.
7. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф., Ахмадеев Н.Р. Перинатальные исходы и уровень сосудистого эндотелиального фактора роста при задержке роста плода // Доктор.Ру. — 2018. — № 10 (154). — С. 18-21. DOI: 10.31550/1727-2378-2018-154-10-18-21
8. Приказ МЗ РФ №572н от 1 ноября 2012г. Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»
9. Информационное письмо Минздравсоцразвития России «Грипп и вызванная им пневмония у беременных. Этиотропная и респираторная терапия» от 28.11.2009 г. №24-5/ 10/2-9533.
10. Ларина Е.Б. Профилактика плацентарной недостаточности: клиничко-морф обоснование применения антикоагулянтной терапии: автореферат дисс. ... кандидата мед. наук. — М., 2018. — 24 с.
11. Тарабрина Т.В. Клиническое значение исследования ангиогенных факторов роста в прогнозировании синдрома задержки развития плода: автореферат дисс. ... канд. мед. наук. — М., 2010. — 24 с.
12. Гавриленко Т.И., Рыжкова Н.А., Пархоменко А.Н. Сосудистый эндотелиальный фактор роста в клинике внутренних заболеваний и его патогенетическое значение // Український кардіологічний журнал. — 2011. — №4. — С. 87-95
13. Гориков И.Н. Изменение маточного кровотока и ультразвуковой структуры фетоплацентарного комплекса при гриппе А H1N3 у женщин во 2 триместре беременности // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. — 2012. — №45. — С. 74-78

УДК 616.12-008.331.1

**А.Р. САДЫКОВА, В.Н. ОСЛОПОВ, С.А. ПИЛИПЧУК, Д.М. ШАЙДУЛЛИНА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита у женщин

**Контактная информация:****Садыкова Аида Рифгатовна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней им. С.С. Зимницкого**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-960-032-55-49, **e-mail:** aidasad@mail.ru

До сих пор неясно, насколько значимым может быть влияние факторов риска на экспрессию нарушений мембранного транспорта и развитие артериальной гипертонии (АГ).

**Цель исследования:** оценить распределение сердечно-сосудистых факторов риска в квартилях (КВ) скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита женщин с АГ.

**Материал и методы.** В исследование были включены 332 участницы, из них 56 женщин с нормальным артериальным давлением (НАД) в возрасте 43,96 (6, 94) лет, 68 — с высоким нормальным артериальным давлением (ВНАД) в возрасте 45,0 (7,42) лет и 208 пациенток с артериальной гипертонией (АГ) в возрасте 46,13 (7,08) лет [среднее систолическое давление — 171,6 (27,6) мм рт. ст., среднее диастолическое давление — 102,3 (12,0) мм рт. ст., средняя длительность гипертонии — 14,6 (9,6) лет]. Из исследований были исключены пациентки с симптоматической гипертонией. АД измерялось согласно рекомендациям ВОЗ. Были проведены анкетирование, физикальное исследование, антропометрия, биохимическое исследование крови и исследование мочи, ЭКГ, ультразвуковые исследования. Проницаемость мембраны эритроцитов для ионов натрия исследовалась у 288 пациенток (87%) методом определения максимальной скорости натрий-литиевого противотранспорта в эритроците (Canessa M., 1980). Статистический анализ проводился с применением пакета программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc.).

**Результаты.** В I КВ было 37 пациенток (7 с НАД, 13 с ВНАД, 17 с АГ), во II КВ — 70 (18 с НАД, 17 с ВНАД, 35 с АГ), 72 в III КВ (14 с НАД, 21 с ВНАД, 37 с АГ) и 109 пациенток в IV КВ (9 с НАД, 13 с ВНАД, 87 с АГ). В IV КВ преобладали пациентки с АГ было статистически значимым и значительным ( $p < 0,001$  по точному методу Фишера). Были найдены статистически значимые различия ( $p = 0,0425$ ) в среднем количестве сердечно-сосудистых факторов риска между III и IV КВ. Статистически значимо ( $p = 0,045$ ) больший процент абдоминального ожирения был выявлен в II и IV КВ. Распределение остальных факторов риска по квартилям статистически значимо не отличалось.

**Выводы.** Статистически значимо ( $p < 0,001$ ) больший процент пациенток с АГ и меньший — с ВНАД были представлены в IV КВ. Сердечно-сосудистые факторы риска распределились равномерно в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта. Абдоминальное ожирение ассоциировалось со значениями скорости натрий-литиевого противотранспорта, соответствующими II и IV КВ.

**Ключевые слова:** женщины, артериальная гипертония, скорость натрий-литиевого противотранспорта, факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

(Для цитирования: Садыкова А.Р., Ослопов В.Н., Пилипчук С.А., Шайдуллина Д.М. Распределение факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита у женщин. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 55-59)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-55-59

**A.R. SADYKOVA, V.N. OSLOPOV, S.A. PILIPCHUK, D.M. SHAYDULLINA**

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

## Distribution of risk factors of cardiovascular diseases in quartiles of velocity of sodium-lithium exchange transport in erythrocyte membrane in women

**Contact:****Sadykova A.R.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Propedeutics of Internal Diseases named after S.S. Zimnitskiy**Address:** 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.** +7-960-032-55-49, **e-mail:** aidasad@mail.ru

*It is still not clear how significant the risk factors may influence the expression of membrane transport lesions and arterial hypertension (AH) development.*

**Objective:** *to estimate the distribution of cardiovascular risk factors in quartiles (QU) of velocity of sodium-lithium exchange transport in erythrocyte membrane in women with arterial hypertension.*

**Material and methods.** *The research included 332 females, of them 56 women with normal arterial tension (nAT) aged 43.96 (6.94) y.o., 68 – with high arterial hypertension (HnAT) aged 45.0 (7.42) y.o. and 208 patients with arterial hypertension (AH) aged 46.13 (7.08) y.o. [mean systolic tension – 171.6 (27.6) mm Hg, mean diastolic tension – 102.3 (12.0) mm Hg, average duration of hypertension – 14.6 (9.6) years]. The research excluded patients with symptomatic hypertension. AT was measured according to WHO recommendations. Questioning, physical examination, anthropometry, biochemical examination of blood and urine, ECG, ultrasound were performed. Erythrocyte membrane permeability for sodium ions was found in 288 patients (87%) by determining the maximal velocity of sodium-lithium exchange transport in erythrocyte (Canessa M., 1980). Statistical analysis was carried out with Statistica10.0 software (Statsoft Inc.).*

**Results.** *Quartile I included 37 patients (7 with nAT, 13 with HnAT, 17 with AH), quartile II – 70 (18 with nAT, 17 with HnAT, 35 with AH), quartile III – 72 patients (14 with nAT, 21 with HnAT, 37 with AH), and quartile IV – 109 patients (9 patients with nAT, 13 with HnAT, 87 with AH). Prevalence of patients with AH in quartile IV statistically significant ( $p < 0.001$  by Fischer precise method). Statistically significant differences ( $p = 0.0425$ ) were found in the mean number of cardiovascular risk factors between quartiles III and IV. Statistically significant ( $p = 0.045$ ) was the larger percentage of abdominal obesity in quartiles II and IV. Distribution of other risk factors by quartiles was not statistically significant.*

**Conclusions.** *The largest statistically significant ( $p < 0.001$ ) percentage of patients with AH and the smallest with HnAT were found in quartile IV. Cardiovascular risk factors were distributed evenly among the quartiles of sodium-lithium exchange transport velocity. Abdominal obesity is associated with the values of sodium-lithium exchange transport velocity corresponding to quartiles II and IV.*

**Key words:** *women, arterial hypertension, sodium-lithium exchange transport velocity, cardiovascular risk factors.*

**(For citation:** Sadykova A.R., Oslopov V.N., Pilipchuk S.A., Shaydullina D.M. Distribution of risk factors of cardiovascular diseases in quartiles of velocity of sodium-lithium exchange transport in erythrocyte membrane in women. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 55-59)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) у женщин представляют собой ведущую причину смертности [1]. Артериальная гипертензия (АГ) повышает риск развития инфаркта миокарда и мозгового инсульта [2, 3]. Более высокая тенденция к худшему прогнозу отмечается среди женщин, чем среди мужчин [4]. Некоторые традиционные факторы риска ССЗ у женщин, такие как гипертония, курение, сахарный диабет, психо-социальный стресс, оказывают более вредоносное влияние на женщин по сравнению с мужчинами [5]. В последнее время широко изучаются генетические факторы развития АГ. Одним из наиболее доступных фенотипических маркеров предрасположенности к АГ является скорость облегченной диффузии ионов натрия через клеточную мембрану, которая является генетически детерминированной [6]. С помощью биохимического метода, предложенного М. Canessa [7], стало возможным определять мембранные нарушения при артериальной гипертонии и широком круге других ССЗ. Квартильный анализ распределения величин скорости натрий-литиевого противотранспорта (НЛП) обнаружил развитие артериальной гипертонии по всей ее шкале, что демонстрирует генетическую разнородность первичной АГ [8].

**Цель исследования:** оценить распределение сердечно-сосудистых факторов риска в квартилях (КВ) скорости НЛП в мембране эритроцита женщин с АГ.

**Материал и методы.** Клиническое исследование проводилось при информированном согласии пациенток. В исследование были включены женщины – жительницы г. Казани в возрасте 21-59 лет, которые обследовались по поводу АГ. Контрольную группу составили 56 женщин с нормальным артериальным давлением (нАД) и без указания на подъемы АД в анамнезе в возрасте 43,96 (6,94) лет.

Обследованы 68 женщин с высоким нормальным АД (ВНАД) в возрасте 45,0 (7,42) лет и 208 пациен-

ток с АГ в возрасте 46,13 (7,08) лет [среднее систолическое давление – 171,6 (27,6) мм рт. ст., среднее диастолическое давление – 102,3 (12,0) мм рт. ст., средняя длительность гипертонии – 14,6 (9,6) лет] по классификации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии (РМОАГ) [9]. Из исследования исключали пациенток с системными заболеваниями соединительной ткани, острым нарушением мозгового кровообращения в течение последних 6 месяцев, тяжелыми нарушениями функции паренхиматозных органов, онкологическими заболеваниями, эндокринной патологией. Опрос проводился с использованием стандартной анкеты «Анкета скрининга на выявление артериальной гипертонии и факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний» в нашей редакции. Опрос включал в себя паспортные данные, жалобы обследуемой, сведения о перенесенных заболеваниях, состоянии здоровья родителей, факторах риска ССЗ (избыточное употребление поваренной соли и алкоголя, статус курения, уровень нервно-психической и физической нагрузки, наследственная отягощенность по ССЗ, в том числе по АГ), данные гинекологического анамнеза. Измерение АД проводили согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения [10] и трехкратно с интервалом в 2 недели в положении обследуемой сидя в состоянии 5-минутного покоя поверженным ртутным сфигмоманометром. Всем участницам исследования проводилось физикальное исследование, биохимический анализ крови и мочи, стандартная ЭКГ и ЭхоКГ по стандартному протоколу. Диагноз АГ устанавливали путем исключения симптоматических форм АГ на основании данных анамнеза, физикального обследования, лабораторных и инструментальных методов исследования на уровне I этапа двухэтапной схемы дифференциальной диагностики артериальных гипертензий [11]. Все пациентки с вторичной АГ исключались из исследования. Ан-

**Таблица. Средние значения скорости натрий-литиевого противотранспорта в квартилях у женщин****Table. Average values of sodium-lithium exchange transport velocity by quartile in women**

Группы пациенток	Квартили (КВ) скорости натрий-литиевого противотранспорта в эритроците (мкмоль/л клеток·час)			
	I КВ (78 – 193)	II КВ (194 – 265)	III КВ (266 – 342)	IV КВ (343 – 730)
Общая популяция	156,49 (26,0) <sup>1</sup> (84 – 193) <sup>2</sup> n <sup>3</sup> = 37	232,7(20,8) (195 – 264) n = 70	304,3 (24,8) (267-342) n = 72	467,0 (97,1) (343-717) n = 109
ВНАД+АГ	157,2 (25,7) (84 – 193) n = 30	234,0 (20,6) (195 – 264) n = 52	306,9 (25,1) (267 – 342) n = 58	469,2 (98,2) (343 – 717) n = 100
АГ	158,9 (30,9) (84 – 193) n = 17	231,0 (18,5) (195 – 261) n = 35	308,8 (24,6) (271 – 342) n = 37	480,1 (98,6) (343 – 717) n = 87

Примечания: <sup>1</sup> среднее (стандартное отклонение), <sup>2</sup> размах вариационного ряда, <sup>3</sup> n – количество пациентов в группе

Note: <sup>1</sup> mean (standard deviation), <sup>2</sup> amplitude of variational series, <sup>3</sup> n – number of patients in the group

тропометрия включала в себя измерение роста и массы тела, окружности талии (ОТ) и вычисление индекса массы тела (ИМТ). Проницаемость мембраны эритроцитов для натрия определялась методом измерения максимальной скорости НЛП в мембране эритроцита [7]. Значения скорости НЛП распределялись по квартилям распределения в женской популяции [12]

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе Statistica 13.0 («StatSoft. Inc.», USA). Анализ количественных данных на

нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывались среднее арифметическое и стандартное отклонение M(SD).

Определяли групповые градации (в процентах) и средние величины изученных факторов. Для оценки значимости различий распределений в группах использовали критерий  $\chi^2$  и точный метод Фишера(ТМФ). Статистически значимое различие определялось при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

Было изучено распределение факторов риска ССЗ у женщин в квартилях (КВ) скорости НЛП, установленных при проведении исследования женской популяции г. Казани. Границы квартилей скорости НЛП в мембране эритроцита, распределение обследуемых по квартилям, средние значения скоростей НЛП представлены в таблице.

Распределение обследуемых из сравниваемых групп (НАД, ВНАД, АГ) в квартилях скорости НЛП представлены на рисунке 1.

В I КВ было 37 пациенток (7 с НАД, 13 с ВНАД, 17 с АГ), во II КВ – 70 (18 с НАД, 17 с ВНАД, 35 с АГ), 72 в III КВ (14 с НАД, 21 с ВНАД, 37 с АГ) и 109 пациенток в IV КВ (9 с НАД, 13 с ВНАД, 87 с АГ). В IV КВ преобладание пациенток с АГ было статистически значимым и значительным ( $p < 0,001$  по точному методу Фишера). Статистически значимых различий в возрасте пациенток в квартилях скорости НЛП выявлено не было.

Среднее количество факторов риска в квартилях скорости НЛП представлено на рис. 2.

Были найдены статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в среднем количестве сердечно-сосудистых факторов риска между III и IV КВ скорости НЛП. Статистически значимо ( $p < 0,05$ ) больший процент абдоминального ожирения был выявлен во II и IV КВ скорости НЛП (рис. 3). Распределение

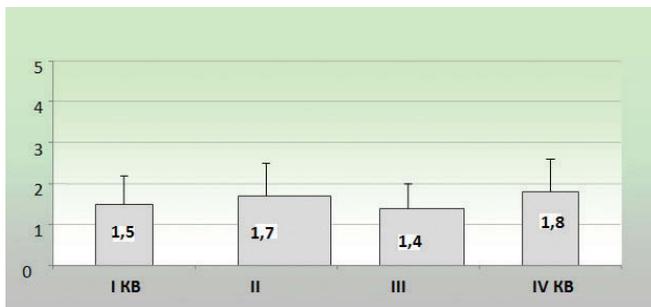


**Рисунок 1. Доля (%) пациенток с ВНАД и АГ в квартилях (КВ) скорости натрий-литиевого противотранспорта в эритроците**

**Figure 1. Percentage (%) of patients with HnAT and AH in quartiles (QU) of sodium-lithium exchange transport velocity in erythrocyte**

Примечания: НАД – пациентки с нормальным АД, ВНАД – группа пациенток с высоким нормальным АД, АГ – пациентки с АГ, \*  $p = 0,0425$  согласно точному методу Фишера при сравнении с I КВ. Достоверные различия также были выявлены у гипертензивных пациенток между II и IV КВ ( $p < 0,001$ ), III КВ–IV КВ ( $p < 0,001$ )

Note: nAT – patients with normal arterial tension, HnAT – patients with high normal arterial tension, AH – patients with arterial hypertension, \*  $p = 0.0425$  by Fischer precise method compared with quartile I. Significant differences were also found in hypertension patients between quartiles II and IV ( $p < 0.001$ ), III and IV ( $p < 0.001$ ).



**Рисунок 2.** Среднее значение [M(SD)] сердечно-сосудистых факторов риска у пациенток с АГ в квартилях (KB) скорости натрий-литиевого противотранспорта в эритроците

Статистически значимые различия (по критерию Стьюдента) выявлены между III KB – IVKB ( $p = 0,045$ ).

**Figure 2.** Mean value [M(SD)] of cardiovascular risk factors in patients with arterial hypertension in quartiles of sodium-lithium exchange transport velocity in erythrocyte.

Significant differences (by t-test) are revealed in between III and IV quartiles ( $p = 0.045$ )

остальных факторов риска ССЗ по квартилям скорости НЛП статистически значимо не отличалось.

### Обсуждение результатов

Наряду с общими факторами риска ССЗ, такими как наследственность, курение, инсулинорезистентность, психо-социальный стресс, у женщин имеется дополнительный фактор — нарастающий с возрастом дефицит половых гормонов, особенно выраженный в постменопаузе [5]. В наших предыдущих работах [13, 14] изучено распределение факторов риска ССЗ в квартилях скорости НЛП у женщин репродуктивного возраста [13] и в менопаузе [14]. Тенденции к распределению факторов риска ССЗ были общими в этих когортах исследуемых женщин. Отмечалось статистически значимо

большая доля пациенток с АГ и большее среднее количество факторов риска ССЗ в KB с высокими скоростями НЛП, и статистически значимо большая доля пациенток с абдоминальным ожирением во II и IV KB скорости НЛП, что коррелирует с концепцией о бимодальности распределения факторов риска АГ в квартилях скорости НЛП в мужской когорте [15]. В перименопаузе, и, особенно, в постменопаузе наиболее выраженными становятся проявления метаболического синдрома у женщин. В исследовании глобального кардио-метаболического риска у пациентов с гипертонической болезнью (GOOD), проводившегося в 12 европейских странах, наблюдалась высокая распространенность МС [16]. Среди 3370 амбулаторных больных, включенных в анализ, 58% имели МС. Аналогичные результаты были обнаружены среди населения с артериальной гипертонией в рамках Национального обследования здоровья и питания в Корее [17].

### Выводы

1. Статистически значимо ( $p = 0,0425$ ) больший процент пациенток с АГ и меньший — с ВНАД были представлены в IV KB скорости НЛП в мембране эритроцита.

2. Факторы риска ССЗ распределились равномерно в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита.

3. Абдоминальное ожирение ассоциировалось со значениями скорости натрий-литиевого противотранспорта в мембране эритроцита, соответствующим II и IV KB.

**Садыкова А.Р.**

<http://orcid.org/0000-0001-8324-2424>;

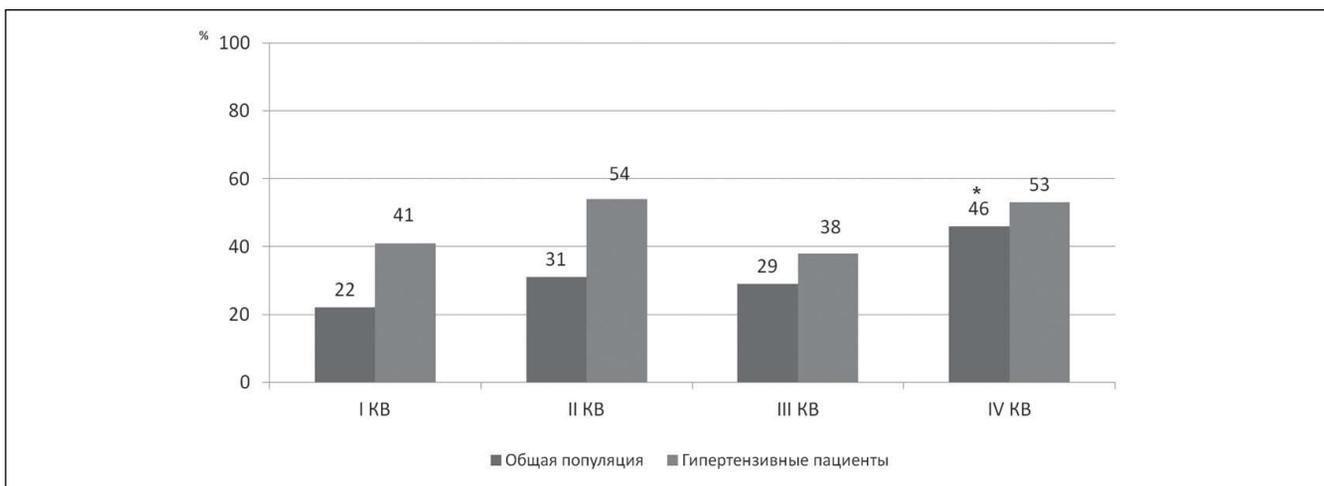
**Ослопов В.Н.**

<http://orcid.org/0000-0003-2901-0694>;

### ЛИТЕРАТУРА

1. Mosca L. Grundy S.M., Judelson D. et al. Guide to preventive cardiology in women // Circulation. — 1999. — Vol. 99. — P. 2480-2484.

2. Yusuf S. Hawken S., Ounpu S. et al. On behalf of the INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the



**Рисунок 3.** Частота (%) увеличенной окружности талии (> 88 см) у женщин в квартилях (KB) скорости натрий-литиевого противотранспорта в эритроците

**Figure 3.** Frequency (%) of increased waist circumference (> 88 cm) in women in quartiles of sodium-lithium exchange transport velocity in erythrocyte.

Примечания: \*  $p = 0,045$  по  $\chi^2$  при сравнении с I KB. Достоверные различия в общей популяции выявлены в III KB – IV KB ( $p = 0,048$ ).

Note: \*  $p = 0.045$  by  $\chi^2$  in comparison with quartile I. Significant differences in general population are revealed in quartiles III and IV ( $p=0.048$ )



INTERHEART Study): case-control study – URL: www.thelancet.com. (Published online September, 3, 2004).

3. O'Donnell M., Xavier D., Liu L., Zhang H. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE Study): a case-control study Reference // Lancet. – 2010. – Vol. 376. – P.112-123.

4. Vakili B., Okin P.M., Devereux R.B. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy // Am. Heart J. – 2001. – Vol. 141. – P.334-341.

5. Mounier-Vehier C., Nasseridine P., Madika A.L. Stratification of cardiovascular risk in women: Optimize the medical care // Presse Med. 2019. – 48(11 Pt 1). – P. 1249-1256.

6. Zheng X. et al. Association of SLC34A2 variation and sodium-lithium countertransport activity in humans and baboons // American Journal of Hypertension. – 2009. – Vol.22. – № 288-293.

7. Canessa M.L. et al. Red blood cell, sodium countertransport and co-transport in normotensive and hypertensive black // Hypertension. – 1984. – Vol. 6. – P. 344-381.

8. Ослопов В.Н. Значение мембранных нарушений в развитии гипертонической болезни: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Казань, 1995. – 78 с.

9. Чазова И.Е., Жернакова Ю.В. От имени экспертов. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии // Системные гипертонии. – 2019. – № 16 (1). – С.6-31.

10. WHO-ISH Hypertension Guidelines Committee. 1999. – World Health Organization – International society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17. – P.151-185.

11. Арабидзе Г.Г. Болезни сердца и сосудов / под ред. Е.И. Чазова. – М.: Медицина, 1992. – Т. 3. – С. 196-225.

12. Богоявленская О.В. Особенности взаимосвязи состояния мембранной проницаемости эритроцитов и развития артериальной гипертонии у женщин в популяции // Российский кардиологический журнал. – 2004. – №5. – С. 51-58.

13. Шамкина А.Р., Садыкова А.Р., Ослопов В.Н. Артериальная гипертония у женщин репродуктивного возраста (состояние проблемы, мембранные аспекты патогенеза). – Казань: ИД «Мед-Док», 2013. – 148 с.

14. Гизятуллова Р.И., Садыкова А.Р., Шамкина А.Р., Ослопов В.Н. Оценка сердечно-сосудистого риска у женщин климактерического периода с артериальной гипертонией в квартилях скорости натрий-литиевого противотранспорта // Практическая медицина. – 2011. – №4 (52). – С. 67-71.

15. Бубнов Ю.И., Арабидзе Г.Г., Павлов А.А. Семейная артериальная гипертония // Кардиология. – 1997. – Т.1. – С. 4-7.

16. Kjeldsen S.E., Naditch-Brule L., Perlini S. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome in uncontrolled hypertension across Europe: the Global Cardiometabolic Risk Profile in Patients with hypertension disease survey // J Hypertens. – 2008. – V. 26 (10). – P. 2064-2070.

17. Lee S.R., Cha M.J., Kang D.Y. et al. Increased prevalence of metabolic syndrome among hypertensive population: ten years' trend of the Korean National Health and Nutrition Examination Survey // Int J Cardiol. – 2013. – V. 166 (3). – P. 633-639.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### НАТУРАЛЬНЫЕ РАСТИТЕЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ МОГУТ БЫТЬ ВРЕДНЫ ДЛЯ БЕРЕМЕННЫХ

Растительные продукты, потребляемые беременными женщинами, перерабатываются кишечной микробиотой на химические вещества, некоторые из которых могут проникать через плацентарный барьер и достигать плода. Они могут нанести вред нерожденному ребенку, даже если они имеют «естественное происхождение». Ученые из отдела биомедицинских исследований (DBMR) в Университете Берна, предостерегают от недооценки воздействия таких веществ.

В обзорной статье, опубликованной в журнале Science, Стефани Ганал-Вонарбург и Эндрю Макферсон объясняют в какой мере кишечная флора матери участвует в развитии иммунной системы ребенка. Они также обнаружили доказательства того,

что воздействие растительных веществ, которые беременные женщины принимают в пищу, до сих пор недооценивалось в исследованиях и может представлять потенциальный риск для неродившегося ребенка.

«Беременные женщины принимают лекарства с большой осторожностью, только после консультации с врачом. Многие препараты могут проникать через плаценту и мешать развитию ребенка. Однако гораздо меньше известно о том, какие природные вещества, присутствующие в диете, могут передаваться нерожденному ребенку, и в какой степени это может быть полезным или вредным для развития иммунной системы ребенка», - объясняет Ганал-Вонарбург.

Осторожное отношение к "суперфудам"

Растительные продукты, особенно "суперфуды", которые считаются особенно полезными во время беременности (например, ягоды годжи или семена чиа) не изучены до конца, чтобы рекомендовать их во время беременности.

«Хотя растительные продукты являются «натуральными» веществами, они всегда являются так называемыми ксенобиотическими веществами. То есть они чужеродны телу и должны потребляться очень осторожно. Особенно, когда беременные женщины принимают продукты растительного происхождения в больших количествах».

УДК 612.33

**Л.А. ДОРОНИНА<sup>1</sup>, Э.А. БАКИРОВА<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Казанская государственная медицинская академия — филиал РМАНПО МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Национальный научно-исследовательский институт общественного здоровья им.Н.А. Семашко, г. Москва

## Оценка качества медицинской помощи пациентам с социально- приоритетными заболеваниями в сельских ЦРБ на основе критериев оценки качества медицинской помощи

**Контактная информация:****Дорониная Людмила Александровна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общественного здоровья, экономики и управления здравоохранением**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36, **тел.** (843) 291-77-41, **e-mail:** mila.doronina.1962@mail.ru

**Цель работы.** *Оценить качество медицинской помощи пациентам с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, ХОБЛ в стационарах сельских ЦРБ и преемственность между стационарным и поликлиническим этапами оказания медицинской помощи.*

**Материал и методы.** *Проведена экспертиза 263 случаев оказания медицинской помощи в стационаре трех сельских ЦРБ на основе критериев оценки качества медицинской помощи, утвержденных приказом Минздрава России от 10.05.2017 №203н. Проведена оценка адекватности лечения, рекомендаций, выданных на амбулаторный этап.*

**Результаты.** *Анализ показал высокую частоту неисполнения критериев качества, особенно при лечении больных, страдающих сахарным диабетом. Установлены дефекты лечения, некорректные рекомендации по диспансерному наблюдению, недостаточная преемственность между стационарным и поликлиническим звеном.*

**Заключение (выводы).** *Результаты исследований свидетельствуют о том, что лица с социально приоритетными заболеваниями подлежат пожизненному наблюдению, которое может осуществляться с применением информационных технологий по принципу дистанционных консультаций. Низкая преемственность стационарного и поликлинического звена приводит к тому, что достигнутый в стационаре хороший клинический эффект является кратковременным. Для повышения качества диспансерного наблюдения необходимо внедрить современные информационные технологии. В единой государственной информационной системе здравоохранения (ЕГИСЗ) необходимо создание ресурса с внесением «истории обращения за медицинской помощью», включая стационарный и амбулаторный этап. Дистанционные консультации врачей-специалистов могут оплачиваться за счет средств обязательного медицинского страхования. Условием для внедрения такой практики является создание универсальных электронных медицинских карт в единой государственной информационной системе здравоохранения (ЕГИСЗ).*

**Ключевые слова:** *неинфекционные заболевания, критерии оценки качества медицинской помощи, универсальная электронная медицинская карта*

**(Для цитирования:** Дорониная Л.А., Бакирова Э.А. Оценка качества медицинской помощи пациентам с социально- приоритетными заболеваниями в сельских ЦРБ на основе критериев оценки качества медицинской помощи. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 60-65)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-60-65

**L.A. DORONINA<sup>1</sup>, E.A. BAKIROVA<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical Academy — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Kazan<sup>2</sup>National Scientific-research Institute for Public Health named after N.A. Semashko, Moscow

## Estimating the quality medical assistance to patients with socially prioritized diseases in rural hospitals of the Central Regional Hospital based on criteria of quality medical assistance

**Contact:**

**Doronina L.A.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Public Health, Economy and Management of Healthcare

**Address:** 36 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.:** (843) 291-77-41, **e-mail:** mila.doronina.1962@mail.ru

**Objective.** To estimate the quality medical assistance to patients with arterial hypertension, diabetes mellitus, and COLD, in rural hospitals of the Central Republic Hospital and the succession between out-patient and in-hospital stages of medical assistance.

**Material and methods.** Expertise was carried out of 263 cases of in-hospital medical assistance in three rural hospitals of the Central Republic Hospital, based on criteria of quality medical assistance adopted by the order of the Russian Ministry of Healthcare of 10.05.2017 No. 203n. Adequacy of treatment and out-patient recommendations was assessed.

**Results.** Analysis showed a high frequency of unaccomplished quality criteria, especially for patients with diabetes mellitus. We identified cases of defects in treatment, incorrect recommendations for dispensary observation, and insufficient succession between out-patient and in-hospital institutions.

**Conclusion.** Research results show that patients with socially prioritized diseases are subject to life-long observation, which can be carried out with information technologies through distant consultations. Low succession between out-patient and in-hospital institutions results in short-term clinical effect after in-hospital treatment. To increase the quality of dispensary observation, modern information technologies should be implemented. Within the unified state informational system of healthcare (USISH), it is necessary to create a resource with a "history of applying for medical assistance", including out-patient and in-hospital stages. Distant consultations of medical specialists may be paid for through obligatory medical insurance. A condition for introducing such practice is creation of universal digital medical records within the unified state informational system of healthcare (USISH).

**Key words:** noninfectious diseases, criteria of quality medical assistance, universal digital medical record.

**(For citation:** Doronina L.A., Bakirova E.A. Estimating the quality medical assistance to patients with socially prioritized diseases in rural hospitals of the Central Regional Hospital based on criteria of quality medical assistance. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 60-65)

По мнению экспертов ВОЗ, XXI век является веком «эпидемий» неинфекционных (хронических) заболеваний, начавшихся с конца 80-х годов прошлого столетия. Неинфекционные заболевания (НИЗ) занимают первое место в структуре причин смертности взрослого населения, в том числе в трудоспособном возрасте. ВОЗ определяет НИЗ как незаразные, хронические, обычно медленно прогрессирующие заболевания, которые по своим общим характеристикам, объединяют в четыре группы: сердечно-сосудистые заболевания (инсульты, инфаркты и т. д.), онкологические заболевания (злокачественные новообразования), заболевания органов дыхания (хроническая обструктивная болезнь легких, астма и проч.) и эндокринные заболевания (сахарный диабет).

Учитывая важность проблемы, ВОЗ в 2012 году предложила глобальную систему мониторинга борьбы с основными НИЗ, чтобы снизить преждевременную смертность в трудоспособном возрасте, отсрочить наступление этих заболеваний и нивелировать их влияние на демографическое поведение.

Выявлено семь основных факторов риска НИЗ, которые усиливают также и коморбидность, т. е. сочетание различных НИЗ друг с другом:

- высокое систолическое кровяное давление;
- высокий индекс массы тела (лишний вес);
- диета с высоким содержанием натрия (в частности, пищевой соли);
- диета с низким содержанием фруктов;
- высокий уровень холестерина;
- употребление алкоголя;
- курение.

Сами по себе НИЗ (за исключением инсульта или инфаркта миокарда) почти никогда не приводят к смертельному исходу, но коморбидность способствует этому. Главная опасность НИЗ заключается не в том, что они вообще существуют, а в том, что смерть от них наступает раньше срока.

Следует констатировать, что стационарное лечение острых заболеваний и обострения хрониче-

ских болезней осуществляется удовлетворительно, но на стадии амбулаторного наблюдения внимание пациентам в сельской местности уделяется недостаточно в силу, прежде всего, кадрового дефицита врачей-специалистов. Это приводит к тому, что многие пациенты, благополучно пережившие острую стадию, затем снижают интенсивность лечения и погибают от сопутствующих болезней, например, причиной смерти многих больных диабетом являются сердечно-сосудистые заболевания. Таким образом, задачей здравоохранения становится пересмотр подхода к пожизненному сопровождению пациентов с НИЗ.

Неблагоприятные демографические тенденции, высокие показатели смертности от НИЗ усиливают требования к оказанию медицинской помощи надлежащего качества. Контроль в сфере ОМС в настоящее время нацелен на выявление нарушений и дефектов в оказании медицинской помощи пациентам с НИЗ, систематизацию дефектов и совместно с органами исполнительной власти в сфере здравоохранения принятие эффективных управленческих решений по нивелированию нарушений.

Порядком контроля в сфере ОМС, который утвержден приказом Федерального фонда ОМС от 28.02.2019 №36, установлена приоритетность проведения экспертизы качества медицинской помощи (далее — ЭКМП) при ОНМК, ОИМ, сахарном диабете, ХОБЛ и БА. С 2019 года регламентировано использование критериев оценки КМП, утвержденных приказом МЗ РФ от 10.05.2017 №203н, при проведении ЭКМП в сфере ОМС. Критерии оценки ЭКМП разработаны на основе клинических рекомендаций, имеют высокий уровень доказательности и достоверности, что повышает уровень объективности ЭКМП. Безусловным «плюсом» является бинарность оценки критериев КМП (да/нет), без субъективных суждений эксперта. Кроме этого, преимуществом критериев является отсутствие среди них основных и второстепенных, что также значительно нивелирует субъективизм экспертного мнения.

**Таблица 1. Количество экспертных случаев по нозологиям в разрезе анализируемых медицинских организаций****Table 1. Number of expert cases by nosology in the aspect of the analyzed medical institutions**

Наименование заболевания	ЦРБ-1	ЦРБ-2	ЦРБ-3	ИТОГО
ХОБЛ	19	9	19	47
Артериальная гипертензия	21	63	76	160
Сахарный диабет	29	11	16	56
ИТОГО	69	83	111	263

Приводим результаты экспертизы качества медицинской помощи 263 случая оказания медицинской помощи при ХОБЛ, сахарном диабете 1 и 2 типа, артериальной гипертензии.

Цель экспертизы — выявить основные нарушения в организации лечебно-диагностического процесса в сельских ЦРБ, определить причины нарушений и разработать рекомендации по совершенствованию лечебно-диагностического процесса и диспансерного наблюдения указанной категории больных в сельских ЦРБ.

Проведена экспертиза 56 случаев оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом, 47 случаев больных ХОБЛ и 160 случаев лечения пациентов с артериальной гипертензией в 3-х ЦРБ Республики Татарстан.

По гендерному признаку экспертные случаи распределились следующим образом — 133 мужчины (50,6%), 130 женщин (49,4%). Доля сельских жителей в исследуемой когорте случаев составила 74%. Лица трудоспособного возраста в структуре анализируемых госпитализаций составили 203 человека (77%), что соответствовало запланированным задачам экспертного анализа.

Случаи оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом оценены с помощью критериев оценки КМП пункта 3.4.3 приказа Минздрава России от 10.05.2017 №203н. Случаи оказания медицинской помощи больным артериальной гипертензией оценены с помощью критериев оценки КМП пункта 3.9.4. приказа Минздрава России от 10.05.2017 №203н. Случаи оказания медицинской помощи больным ХОБЛ оценены на основе клинических рекомендаций «Хроническая обструктивная болезнь легких» (2018), размещенных на сайте Минздрава России в разделе «Полезные ресурсы»,

подразделе «Электронный рубрикатор клинических рекомендаций».

Количество экспертных случаев по нозологическим формам и медицинским организациям представлена в таблице 1.

Проанализировав исполнение критериев качества в разрезе нозологических форм заболеваний установлено, что наибольшая частота невыполненных критериев приходится на случаи госпитализации больных с сахарным диабетом.

В результате экспертизы 56 случаев оказания медицинской помощи больным сахарным диабетом общее количество невыполненных критериев во всех медицинских организациях составило 420.

Из таблицы видно, что в сельских ЦРБ не организовано определение важнейшего интегрированного показателя — гликолизированного гемоглобина, без которого невозможно назначать, контролировать сахароснижающую терапию и приверженность пациента к лечению.

Ни одному из пациентов не проведен расчет индивидуального целевого уровня гликемии и гликированного гемоглобина, без которых грубо нарушается преемственность между стационарными и поликлиническим звеном. Отсутствие важнейших исследований в части оценки микроальбуминурии, скорости клубочковой фильтрации может привести к несвоевременной диагностике диабетической нефропатии и, с большой вероятностью, позднему переводу больного на заместительную почечную терапию.

Аналогичный анализ проведен по невыполненным критериям при артериальной гипертензии. По всем трем учреждениям не выполнено 656 критериев. Наибольшее невыполнение отмечено по биохимическим анализам (липидограммы и электроли-

**Таблица 2. Частота невыполненных критериев КМП больным артериальной гипертензией, ХОБЛ, сахарным диабетом****Table 2. Frequency of unaccomplished criteria of quality medical assistance to patients with arterial hypertension, COPD, and diabetes mellitus**

Артериальная гипертензия		ХОБЛ		Сахарный диабет	
Кол-во критериев КМП, из них	Средний показатель невыполненных критериев на 1 экспертный случай	Кол-во критериев КМП, из них	Кол-во невыполненных критериев на 1 экспертный случай	Кол-во критериев КМП, из них	Кол-во невыполненных критериев на 1 экспертный случай
12	4,1±1,3	9±3,5	2,5±0,9	15±4,2	7,5±1,5



**Таблица 3. Структура невыполненных критериев качества больным сахарным диабетом**  
**Table 3. Structure of unaccomplished criteria of quality medical assistance to patients with diabetes mellitus**

Наименование критериев оценки КМП при сахарном диабете	Количество невыполненных критериев КМП, абс.	Удельный вес невыполненных критериев, %
Исследование уровня гликемии в первые сутки не менее 4 раз в сутки, в последующие дни не менее 1-3 раза в сутки	53	12,6
Исследование гликированного гемоглобина	55	13,1
Исследование на микроальбуминурию	56	13,3
Исследование скорости клубочковой фильтрации	56	13,3
Консультация врача офтальмолога	31	7,4
Расчет индивидуального целевого уровня гликированного гемоглобина и гликемии	56	13,3
Дуплексное сканирование артерий нижних конечностей (при диабетическом поражении сосудов)	40	9,5
Биохимический анализ крови общетерапевтический	25	5,9
Оценка вибрационной, тактильной, температурной чувствительности нижних конечностей (при диабетической полинейропатии)	42	10,0
ЭКГ	6	1,6
ИТОГО	420	100

тов), УЗИ почек и надпочечников для исключения вторичного характера гипертензии. В каждом седьмом случае (14,3%) имело место невыполнение ЭХО-КГ, без которого диагностика поражения органа-мишени (сердца) является затруднительной.

Экспертный анализ показал, что в анамнезе заболевания не указывается стаж заболевания, базисная терапия, приверженность к ней.

У 52 из 160 (32,5%) случаев оказания медицинской помощи больным артериальной гипертензией отмечены дефекты лечения — некорректное назначение антигипертензивных препаратов в части доз, кратности применения, использования сульфата магния для лечения гипертонического криза, использование поляризующей смеси для лечения

гипертонического криза, использования раствора дибазола и реланиума для снижения повышенного артериального давления. При лечении гипертонических кризов, сопровождающихся тошнотой, на этапе скорой медицинской помощи и в стационаре применяется церукал, как препарат первой линии, а не гипотензивная терапия, которая является патогенетической.

Отмечено необоснованное назначение статинов при нормальных показателях холестерина и отсутствии исследований липидного спектра (ЛПВП, ЛПНП, триглицериды).

В рекомендациях на амбулаторный этап имело место назначение схем лечения, которые не использовались на этапе стационарного лечения.

**Таблица 4. Структура невыполненных критериев качества больным артериальной гипертензией**

**Table 4. Structure of unaccomplished criteria of quality medical assistance to patients with arterial hypertension**

Наименование критериев оценки КМП при сахарном диабете	Количество невыполненных критериев КМП, абс.	Удельный вес невыполненных критериев, %
Б/х анализ терапевтический, в т.ч.		
анализ липидограммы, электролитов (К,Na)	150	22,8
ЭХО-КГ	94	14,3
СМАД	150	22,8
УЗИ почек, надпочечников	152	23,2
Консультация офтальмолога	80	12,2
Достижение целевого АД при выписке	30	4,6
ИТОГО	656	100

**Таблица 5. Структура невыполненных критериев качества больным ХОБЛ**  
**Table 5. Structure of unaccomplished criteria of quality medical assistance to patients with COLD**

Наименование критериев оценки КМП при сахарном диабете	Количество невыполненных критериев КМП, абс.	Удельный вес невыполненных критериев, %
Исследование ФВД	25	26,8
Пульсоксиметрия	23	24,7
Рентгенография органов грудной клетки	12	13,0
ЭХО-КГ	18	19,3
ЭКГ	15	16,1
ИТОГО	93	100

В выписном эпикризе не указывалась кратность диспансерного наблюдения, которая регламентирована приказом Минздрава России от 29 марта 2019 г. № 173н «Об утверждении порядка проведения диспансерного наблюдения за взрослыми», согласно которому пациент в рамках диспансерного наблюдения должен быть осмотрен участковым врачом-терапевтом не менее 1 раза в год, при наличии медицинских показаний — проконсультирован врачом-кардиологом.

При анализе 47 случаев госпитализаций больных ХОБЛ выявлено 93 невыполненных критерия качества.

Структура невыполненных критериев представлена в таблице 5.

Практически трети больным не проведено исследование функции внешнего дыхания. Несмотря на обеспеченность аппаратами для проведения ФВД, исследования не проводятся, либо проводятся, но отсутствует интерпретация полученных данных, что делает результаты исследований формальными в части практического применения для назначения лекарственных препаратов или коррекции лечения.

Четверти больным не проведена пульсоксиметрия, что, безусловно, влияет на своевременность проведения кислородотерапии как патогенетически обусловленной. При наличии изменений на ЭКГ (гипертрофия правого предсердия и желудочка) для диагностики легочного сердца необходимым исследованием является эхокардиография, которая проведена 19% больных.

Анализ оказанной медицинской помощи больным ХОБЛ показал, что в МКСБ практически во всех случаях имело место отсутствие сведений о частоте обострений, поэтому установленная степень тяжести соответствовала только на период госпитализации в стационар по другим признакам (прежде всего, степени ДН), отсутствовали сведения о базисной терапии и приверженности к ней, наличии индивидуального небулайзера. Дефектами являются назначения поляризующей смеси, реланиума, дексаметазона для купирования обострения. При тяжелых обострениях ХОБЛ назначается внутривенно зуфиллин и дексаметазон, хотя предпочтительным является назначение перорально глюкокортикоидов коротким курсом-преднизолона в дозе 30 мг на 4-5 дней с последующей быстрой отменой. Выявлены случаи назначения антибактериальных препаратов при отсутствии характерных изменений

на рентгенограмме органов грудной клетки и воспалительных изменений в анализе крови.

Ни в одном случае при тяжелой форме ХОБЛ и дыхательной недостаточности 2 степени не применялась кислородотерапия. В качестве объяснения можно констатировать отсутствие проведения пульсоксиметрии больным, либо незнанием врачами патогенетического лечения ДН при ХОБЛ. В выписном эпикризе отсутствовали рекомендации отказа от курения.

Таким образом, анализ показал неисполнение критериев КМП, которые напрямую влияют на правильность установления диагноза, и, соответственно, адекватность лечебной тактики. Причиной неисполнения критериев оценки КМП является недостаточное ресурсное обеспечение (отсутствие анализаторов для исследования гликолизированного гемоглобина, оксиметрии, отсутствие датчиков для проведения ЭХО-КС).

В большей степени неисполнение критериев оценки КМП обусловлено пассивностью медицинских организаций (и непосредственно врачей, оказывающих медицинскую помощь) в части их внедрения в практику.

Причиной неисполнения критериев оценки КМП является также отсутствие внутреннего контроля в части установления конкретных причин невыполнения положений приказа Минздрава России от 10 мая 2017 года №203н.

Следует отметить, что вышеуказанный приказ регламентирует, что критерии оценки КМП применяются для оказания медицинской помощи (п.1.1. приказа) и в целях оценки КМП (п.1.2. приказа).

Критерии разработаны не столько для контрольно-надзорных органов, сколько для самих МО в целях обеспечить качество оказанной медицинской помощи. Даже в случае летального исхода соблюдение всех критериев защитит врача от претензий родственников пациента, контрольных и надзорных органов.

При проведении экспертизы проводился анализ выписных эпикризов в части адекватности рекомендаций на амбулаторный этап, что обеспечивает соблюдение преимущественности между стационаром и амбулаторно-поликлиническими учреждениями.

В результате экспертизы установлено, что больным с артериальной гипертензией назначены на амбулаторный этап схемы лечения, которые не применялись в стационаре. В выписном эпикризе



не указаны мероприятия при гипертоническом кризе, кратность диспансерного наблюдения.

Больным сахарным диабетом и ХОБЛ в выписном эпикризе не указана кратность диспансерного наблюдения терапевтом и врачами-специалистами.

Грубым нарушением является отсутствие рекомендаций целевых значений гликемии и гликолизированного гемоглобина на амбулаторном этапе для пациентов, страдающих сахарным диабетом.

Таким образом, экспертный анализ качества медицинской помощи больным социально приоритетными заболеваниями (артериальная гипертензия, сахарный диабет, ХОБЛ) позволил выявить высокую частоту неисполнения критериев качества, приводящей к ненадлежащей организации лечебно-диагностического процесса, нарушениям преемственности между амбулаторным и стационарным звеном, что делает уязвимым клинический статус больных (достигнутое в стационаре улучшение является кратковременным). Имеют место дефекты лечения.

С учетом вышеизложенного, необходимо использование современных информационных технологий в части создания регистров больных с социально-приоритетными заболеваниями, включая констатацию этапов стационарного лечения и диспансерного наблюдения. При внесении информации МО возможна организация дистанционных консультаций врачами-специалистами (кардиологом, эндокринологом, пульмонологом) в целях коррекции базисной терапии. Важным мероприятием является контроль приверженности к лечению, назначенному лечащим врачом и врачами специалистами. В этом плане возможна интеграция работы медицинской организации и страховых представителей 3 уровня страховых медицинских организаций (экспертного сообщества), работающих в системе ОМС, поскольку оценка приверженности пациентов к лечению и информирование о необходимости диспансерного наблюдения предусмотрена Правилами обязательного медицинского страхования (приказ МЗ РФ от 19.02.2019 №108н). Вышеуказанные мероприятия возможно реализовать при внедрении электронных медицинских карт (ЭМК) в единой государственной информационной системе инфор-

матизации в здравоохранении (ЕГИСЗ), охватывающей все медицинские организации, участвующие в реализации Программы государственных гарантий. Дополнительно при создании личных кабинетов диспансерных больных, вопросы динамического наблюдения и контроля приверженности пациентов к лечению могли бы способствовать стабилизации хронических процессов, а не их усугубление, что в конечном итоге может повлиять на показатели смертности.

**Доронина Л.А.**

<https://orcid.org/0000-0003-3552-4304>

**Бакирова Э.А.**

<https://orcid.org/0000-0002-8221-9110>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Факторы развития неинфекционных заболеваний. Главный врач. — 2013 — №9. — С. 48-49.
2. Баранова И.И., Лещенко И.В. Все ли факторы риска ХОБЛ мы учитываем // Российский медицинский журнал. — 2017. — №3. — С. 200-205.
3. Бурыйкин И.М., Алеева Г.Н., Хафизьянова Р.Х. Индикативная оценка качества фармакотерапии и медицинской помощи больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями. — Казань: «Медицина». — 2016. — С. 34.
4. Герасимова Ю.А. Клинико-функциональная характеристика ишемического инсульта в сочетании с инфарктом миокарда // Журнал НИИ неврологии РАМН. — 2016. — С. 81-84.
5. Доронина Л.А., Панова И.Ю. Оценка качества медицинской помощи пациентов с артериальной гипертензией и приверженности их к лечению. Практическая медицина. — 2018. — Том 16, №9. — С. 102-106.
6. Масленникова Г.Я., Бойцов С.А. Неинфекционные заболевания как глобальная проблема здравоохранения, роль ВОЗ в ее решении // Профилактическая медицина. С.А. 2015. — №18 (1). — С. 9-13.
7. Суслина З.А., Гераскина Л.А., Фоякина Л.Я. Артериальная гипертензия и инсульт: связь и перспективы профилактики // Вестник НИИ неврологии. — 2014. — №4. — С. 19-28.
8. Профилактика неинфекционных заболеваний. Бюллетень ВОЗ «Неинфекционные заболевания и факторы риска их развития». — 2015. — С.7-11.
9. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии ESH/ESC. Рабочая группа по лечению артериальной гипертензии Европейского Общества Гипертензии и Европейского общества кардиологов // Российский кардиологический журнал. — 2014. — №1. — С. 54-67.
10. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 №203н «Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи».
11. Приказ Минздрава России от 28.02.2019 №108н «Об утверждении правил обязательного медицинского страхования».

УДК 616.34-008.314.4

**Х.С. ХАЕРТЫНОВ<sup>1</sup>, В.А. АНОХИН<sup>1</sup>, С.В. ХАЛИУЛЛИНА<sup>1</sup>, Е.Ю. АЛАТЫРЕВ<sup>2</sup>, Г.М. КУРБАНОВА<sup>2</sup>, Г.И. ЗАЯЛОВА<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань<sup>2</sup>Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова, Казань

## Диарея-ассоциированный гемолитико-уремический синдром у детей

**Контактная информация:****Хаертынов Халит Саубанович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детских инфекций**Адрес:** 420012, Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.** +7-903-342-96-27, **e-mail:** khalit65@rambler.ru

**Цель работы** — оценка клинико-лабораторных особенностей типичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей на ранних сроках заболевания.

**Материал и методы.** Проанализировано 13 историй болезни детей с ГУС в возрасте от 1 до 7 лет, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» в период с 2016 по 2019 гг. с диарея-ассоциированным гемолитико-уремическим синдромом. Из них 2 детей были в возрасте до одного года, 7 детей — от 1 до 3-х лет, 4 детей — от 3-х до 5 лет.

**Результаты.** Самыми часто регистрируемыми клиническими проявлениями при госпитализации были: повышение температуры тела, рвота, геморрагический синдром и обезвоживание, наблюдавшиеся в 92, 85, 54 и 46% случаях соответственно. У 7 детей (54%) диарея характеризовалась развитием гемоколита. У 4-х детей отмечалась рвота типа «кофейной гущи», у троих — петехиальная сыпь на кожных покровах. В общем анализе крови при госпитализации у 10 из 13 пациентов отмечалось развитие тромбоцитопении, причем в 69% случаев количество тромбоцитов было менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Медиана числа тромбоцитов составила  $51 \times 10^9/\text{л}$  [ДИ 41-101]. Снижение уровня гемоглобина менее 105 г/л при госпитализации выявлено у 6 (46%) детей. Исследование биохимического анализа крови выявило повышение уровня билирубина выше 21 мкмоль/л у 4 пациентов (31%). У 9 детей (69%) зарегистрировано повышение активности аланинаминотрансферазы крови более 40 ЕД/л (медиана показателя 121,5 ЕД/л, ДИ 54-140,5). Повышение в крови уровня мочевины и креатинина отмечено у всех 13 больных (медиана уровня мочевины составила 24,3 ммоль/л, ДИ — 21,7-28,6, а креатинина — 276 мкмоль/л, ДИ — 170-323,5).

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что причинами ГУС могут процессы, не связанные с микроорганизмами, продуцентами мишигаподобного экзотоксина. Ранними лабораторными проявлениями синдрома у детей являются тромбоцитопения и повышение в крови уровня мочевины и креатинина.

**Ключевые слова:** диарея, гемолитико-уремический синдром, дети.

(Для цитирования: Хаертынов Х.С., Анохин В.А., Халиуллина С.В., Алатырев Е.Ю., Курбанова Г.М., Заялова Г.И. Диарея-ассоциированный гемолитико-уремический синдром у детей. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 66-70)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-66-70

**Kh.S. KHAERTYNOV<sup>1</sup>, V.A. ANOKHIN<sup>1</sup>, S.V. KHALIULLINA<sup>1</sup>, E.Yu. ALATYREV<sup>2</sup>, G.M. KURBANOVA<sup>2</sup>, G.V. ZAYALOVA<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan<sup>2</sup>Republic Clinical Infectious Hospital named after Prof. A.F. Agafonov, Kazan

## Diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome in children

**Contact:****Khayertynov Kha.S.** — PhD (medicine), Associate Professor of the Department of Children's Diseases**Address:** 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.** +7-903-342-96-27, **e-mail:** khalit65@rambler.ru

**The study objective** was to assess the clinical and laboratory features of a typical hemolytic uremic syndrome (HUS) in children in the early stages of the disease.

**Material and methods.** 13 cases of children with diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome were analyzed. 2 children were younger than one year old, 7 children — from 1 to 3 years old, and 4 children — from 3 to 5 years old.

**Results.** The most frequently reported clinical manifestations at admission were: fever, vomiting, hemorrhagic syndrome and dehydration, observed in 92%, 85%, 54% and 46% of cases, respectively. 7 children (54%) had bloody stools. Four children had



“coffee-ground” vomit, three children had a petechial rash on the skin. 10 out of 13 patients had thrombocytopenia at admission, and in 69% of cases the platelet count was less than  $100 \times 10^9/l$ . The median platelet count was  $51 \times 10^9/l$  [CI 41-101]. A decrease of hemoglobin level less than 105 g/l at admission was detected in 6 (46%) children. A biochemical blood analysis revealed an increase of bilirubin above 21  $\mu\text{mol/l}$  in 4 patients (31%). In 9 children (69%), an increase of alanine aminotransferase of more than 40 U/l was recorded (median of 121.5 U/l, CI 54-140.5). An increase in blood levels of urea and creatinine was observed in all 13 patients (the median level of urea was 24.3 mmol/l, CI 21.7-28.6, and creatinine — 276  $\mu\text{mol/l}$ , CI 170-323.5).

**Conclusion.** The study showed that HUS may be caused by processes not associated with microorganisms producing Shiga-toxin. Thrombocytopenia and an increase in blood levels of urea and creatinine are early laboratory manifestations of HUS in children.

**Key words:** diarrhea, hemolytic-uremic syndrome, children.

**(For citation:** Khaertynov Kh.S., Anokhin V.A., Khaliullina S.V., Alatyrev E.Yu., Kurbanova G.M., Zayalova G.V. Diarrhea-associated hemolytic-uremic syndrome in children. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 66-70)

Одним из самых тяжелых осложнений острых кишечных инфекций (ОКИ) у детей является гемолитико-уремический синдром (ГУС, тромботическая микроангиопатия), классически проявляющаяся неиммунной гемолитической анемией, тромбоцитопенией и острым повреждением почек [1, 2]. Генез такого рода осложнений не всегда понятен. Но именно временная связь ГУС с предшествующей данному состоянию инфекционной диареей позволила связать два этих явления, обозначив синдром как диарея-ассоциированный или типичный ГУС. Помимо типичного выделяют еще и атипичный вариант, развивающийся вне упомянутой связи с кишечной инфекцией. В таких случаях его (ГУС) связывают с генетически обусловленными дефектами в системе комплемента [2, 3, 4]. Частота синдрома у детей составляет в среднем около 3 на 100 тыс. детского населения [5]. В большинстве случаев (а это — 90-95%) развивается именно диарея-ассоциированный ГУС [4]. Традиционно синдром связывают с особой реакцией организма ребенка на дизентерийный, чаще на шигаподобный токсин. Такого рода бактериальный экзотоксин продуцируется *Escherichiacoli* O157:H7 [6-9], реже другими серотипами *E.coli*: O104:H4 [10] и O26:H11 [11]. Справедливости ради следует заметить, что развитие ГУС ассоциируют и с возбудителями других инфекционных заболеваний: со *Streptococcus pneumoniae* [12], *Pseudomonas aeruginosa* [13], с вирусами гриппа А (H1N1) [14] и энтеровирусами [15].

ГУС — жизнеугрожающее состояние, при котором риск тяжелого (в ряде случаев и необратимого) повреждения почек составляет в среднем 15% [16]. Именно поэтому своевременная диагностика и корректная терапия крайне важны и для своевременного начала лечения и для прогноза заболевания.

**Цель исследования:** оценка клинико-лабораторных особенностей типичного гемолитико-уремического синдрома (ГУС) у детей на ранних сроках заболевания.

**Материал и методы.** Проанализировано 13 историй болезни детей в возрасте от 6 месяцев до пяти лет, находившихся на стационарном лечении в ГАУЗ «Республиканская клиническая инфекционная больница имени профессора А.Ф. Агафонова» в период с 2016 по 2019 гг. (9 мальчиков и 4 девочки). Все пациенты госпитализированы по поводу острой кишечной инфекции. Двое детей были в возрасте до одного года, семеро — от 1 до 3-х лет и четверо — от 3-х до 5 лет (возрастная медиана 2,1 года [ДИ 1,2-3]). 4 ребенка были госпитализированы на 2-3 день болезни, шестеро — на 4-5 дни и трое — на 6-8 день от начала заболевания. Всем детям при госпитализации проведено бактериологическое исследование кала на наличие патогенной

и условно-патогенной микрофлоры, а также иммунохроматографический анализ кала на антигены ротавируса и кампилобактера (при развитии гемоколиты). Этиология ОКИ была установлена только у 2-х детей (15%): в одном случае в кале обнаружен антиген ротавируса, во втором — кампилобактера.

Критериями включения пациентов в исследование были: 1) развитие клинических проявлений острой кишечной инфекции и 2) лабораторные проявления гемолитико-уремического синдрома. Гемолитико-уремический синдром устанавливался на основании следующих признаков: тромбоцитопении ( $<150 \times 10^9/l$ ), анемии (уровень гемоглобина  $< 105$  г/л) гемолитического генеза, нарушения функции почек (повышение в крови уровня мочевины  $> 8,5$  ммоль/л и креатинина  $> 115$  мкмоль/л). Биохимический анализ крови с определением уровня мочевины, креатинина и С-реактивного белка проводилось в первые сутки госпитализации и в динамике заболевания. Всем пациентам проводилась антибактериальная терапия цефалоспорином 3-го поколения, инфузионная терапия глюкозо-солевыми растворами. После установления диагноза «гемолитико-уремический синдром» все дети для проведения экстракорпоральной детоксикации были переведены в ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница» МЗ РТ. Средняя продолжительность нахождения детей с ГУС в инфекционном стационаре составила  $2,2 \pm 1,16$  дней.

**Результаты.** Было установлено, что в 6 из 13 случаев (46%) ГУС регистрировался в летний период времени, в четырех случаях (31%) — весной, у двух детей (15%) — в зимние месяцы и у одного ребенка (8%) — осенью.

**Таблица 1. Клинические проявления при госпитализации**

**Table 1. Clinical manifestations at admission**

№	Клинические проявления	абс.(%)
1	диарея; — гемоколит	13 (100) 7 (54)
2	рвота	11 (85)
3	повышение температуры тела	12 (92)
4	бледность кожных покровов	6 (46)
5	обезвоживание	6 (46)
6	геморрагический синдром: — петехиальная сыпь; — рвота по типу «кофейной гущи»	7 (54) 4 (31) 3 (23)
7	редкое мочеиспускание	10 (77)

**Таблица 2. Показатели общего анализа крови при госпитализации****Table 2. Indicators of general blood test at admission**

№	Параметр	Показатели
1	<b>Лейкоциты, <math>\times 10^9/\text{л}</math></b> — Mean $\pm$ SD — Min-Max — Me [25%-75%] — $> 15 \times 10^9/\text{л}$ , абс.(%)	21,1 $\pm$ 14,4 8 – 59,1 17,05 [15,6-22,1] 9 (69)
2	<b>Гемоглобин, г/л</b> — Mean $\pm$ SD — Min-Max — Me [25%-75%] — $< 105$ г/л, абс.(%)	110,1 $\pm$ 28,2 61 – 153 109 [93-129] 6 (46)
3	<b>Тромбоциты, <math>\times 10^9/\text{л}</math></b> — Mean $\pm$ SD — Min-Max — Me [25%-75%] — $< 150 \times 10^9/\text{л}$ , абс.(%) — $< 100 \times 10^9/\text{л}$ , абс.(%) — $< 50 \times 10^9/\text{л}$ , абс.(%)	98 $\pm$ 89,7 32 – 289 51 [41-101] 10 (77) 9 (69) 5 (38)

У всех детей при госпитализации отмечался диарейный синдром, который у семерых (54%) проявлялся гемоколитом. Другими проявлениями, отмечавшимися еще при госпитализации были: повышенная температура тела, рвота, геморрагический синдром и обезвоживание, наблюдавшиеся в 92, 85, 54 и 46% случаях, соответственно (табл. 1).

При этом лихорадка (температура выше  $38^\circ\text{C}$ ) отмечалось только у 4-х детей (31%). Геморрагический синдром в 4-х из 7 случаев проявлялся рвотой типа «кофейной гущи», у троих петехиальной сыпью. У 10 детей (77%) при госпитализации отмечалось редкое мочеиспускание. У троих (23%) через 12-24 часа после госпитализации на фоне нормальной температуры тела были зарегистрированы эпизоды клонико-тонических судорог.

В общем анализе крови при госпитализации (табл. 2) у 10 из 13 детей (77%) отмечалась тромбоцитопения, причем в 69% случаев количество тромбоцитов было менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ .

Снижение уровня гемоглобина менее 105 г/л при госпитализации выявлено у 6 (46%) детей. При повторном исследовании крови, выполненном через 12-24 часа, тромбоцитопения была зарегистрирована в 100% случаях, уровень гемоглобина менее 105 г/л — у 8 (61%) детей. Повышение в крови количества лейкоцитов выше  $15 \times 10^9/\text{л}$  и уровня С-реактивного белка выше 10 мг/л зарегистрировано у девяти (69%) и 8 детей (61%), соответственно. При этом, медиана уровня С-реактивного белка составила 16,5 мг/л [ДИ 6-72,5] (табл. 3).

В биохимическом анализе крови рост уровня билирубина выше 21 мкмоль/л выявлен у 4 детей (31%). У девяти (69%) отмечалось повышение активности в крови АЛТ выше 40 ЕД/л, а рост уровня мочевины и креатинина крови отмечен у всех 13 детей. У 10 детей (77%) выявлены метаболические нарушения в виде дефицита оснований ( $\text{BE} < -3$  ммоль/л), у 7 (54%) — снижение натрия крови менее 130 ммоль/л. Повышение уровня калия в крови выше 6 ммоль/л наблюдали только в одном случае.

**Обсуждение.** Развитие типичного ГУС, как правило, ассоциируется с *E.coli* O157:H7 и *Shigelladysenteriae* [6-9]. Однако, в литературе описание синдрома есть и при сальмонеллезе, кампилобактериозе и даже при рота-иноровирусной инфекции [17, 18, 19]. В нашем исследовании этиология ОКИ была установлена только у двух больных (обнаружены ротавирус и кампилобактер, соответственно).

Развитие ГУС, как мы уже указывали, при эшерихиозе и шигеллезе традиционно связывают с реакцией организма ребенка на дизентерийный или шигаподобный экзотоксина. При пневмококковой инфекции — со сходной реакцией на бактериальную нейраминидазу. Механизм ГУС при кампилобактериозе и ротавирусной инфекции пока не совсем понятен.

Начальный период синдрома характеризуется классическими проявлениями ОКИ — синдромом интоксикации, диареей, которая нередко имеет «кровянистый характер», дегидратацией. Признаки острого повреждения почек развиваются обычно на 2-12 день болезни [20]. В нашем исследовании у шестерых признаки ГУС развились на 4-5-й день болезни, у двоих — на 2 и 3-й, у троих — на 6-8 день болезни. Один из предикторов развития типичного ГУС — геморрагический синдром, который часто проявляется «кровянистой диареей». В нашем исследовании гемоколит развился у 7 детей (54%), у остальных диагностирован гастроэнтерит, который в 6 случаях (46%) сопровождался развитием признаков обезвоживания. Другими проявлениями геморрагического синдрома были петехиальная сыпь и рвота «кофейной гущей», в 31 и 23% случаев, соответственно.

Как известно, основной причиной геморрагического синдрома при ГУС является тромбоцитопения. Однако, ряд исследователей указывает на вероятность формирования ГУС и без тромбоцитопении [21]. Частота именно такого варианта колеблется в диапазоне от 2 [22] до 11% [23]. В нашем исследовании уже при госпитализации тромбоцитопения регистрировалась у 10 из 13 детей, причем у пятерых отмечалось снижение количества тромбоцитов менее  $50 \times 10^9/\text{л}$ . Это еще раз подтверждает высокую диагностическую ценность тромбоцитопении как раннего предиктора ГУС при ОКИ. При повторном исследовании крови через 12-24 часа тромбоцитопения отмечалась уже в 100% случаях. Снижение уровня гемоглобина менее 105 г/л при госпитализации зафиксировано только в 6 случаях, при повторном исследовании — у 8 из 13 детей. При этом, у четверых низкий уровень гемоглобина сопровождался ростом показателя непрямого билирубина.

Редкое мочеиспускание и малый объем мочи зафиксированы у 10 детей (77%). Снижение диуреза при ОКИ может быть связано, как с развитием ГУС, так и с дегидратацией. В нашем исследовании у 6 из 13 детей зафиксированы признаки обезвоживания различной степени выраженности. Однако, фактически, у всех детей уже в первые сутки госпитализации отмечалось повышение в крови концентрации мочевины и креатинина. Обращало внимание частое развитие метаболических и электролитных нарушений в форме компенсированного метаболического ацидоза и гипонатриемии (в 10 и в 7 случаях, соответственно).

Помимо острого повреждения почек при ГУС возможны изменения и в других органах. Наибольшую

опасность представляет поражение ЦНС, с которым ассоциируется высокая летальность при ГУС [24, 25]. Возможны (как это описывается в литературе) судорожные припадки, кома, инсульт, гемипарезы, паралич лицевого нерва, дисфагия и др. [25<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3159990/> - В39]. В нашем исследовании у 3-х детей были клонико-тонические судороги без последующего развития параличей, которые купировались противосудорожными препаратами. Однако, чаще экстракренальные проявления ГУС были связаны с изменениями функциональных проб печени (гиперферментемия у 9 детей).

Таким образом, проведенное исследование показало, что причинами ГУС могут быть процессы, не связанные с микроорганизмами, продуцента мишигаподобного экзотоксина. Ранними лабораторными проявлениями синдрома у детей являются тромбоцитопения и повышение в крови уровня мочевины и креатинина.

#### Хаертынов Х.С.

<https://orcid.org/0000-0002-9013-4402>

#### Анохин В.А.

<https://orcid.org/0000-0003-1050-9081>

#### Халиуллина С.В.

<https://orcid.org/0000-0001-7763-5512>

#### Алатырев Е.Ю.

<https://orcid.org/0000-0002-9762-1334>

#### Курбанова Г.М.

<https://orcid.org/0000-0002-1215-2250>

#### Заялова Г.И.

<https://orcid.org/0000-0001-5046-4629>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Mele C., Remuzzi G., Noris M. Hemolytic uremic syndrome // *SeminImmunopathol.* — 2014. — Vol. 36. — P. 399-420.
2. Arnold D.M., Patriquin C.J., Nazy I. Thrombotic microangiopathies: a general approach to diagnosis and management // *CMAJ.* — 2017. — Vol. 189. — P. 153-159.
3. Краснова Е.И., Гайнц О.В., Лоскутова С.А. Гемолитико-уремический синдром как осложнение острой кишечной инфекции у детей // *Лечащий врач.* — 2010. — № 10. — С. 42-47.
4. Макарова Т.П., Эмирова Х.М., Зверев Д.В. и др. Атипичный гемолитико-уремический синдром у детей // *Практическая медицина.* — 2012. — Vol. 7 (62). — С. 57-62.
5. Deford C.C., Reese J.A., Schwartz L.H. et al. Multiple major morbidities and increased mortality during long-term follow-up after recovery from thrombotic thrombocytopenic purpura // *Blood.* — 2013. — Vol. 122. — P. 2023-2029.
6. Bitzan M., Ludwig K., Klemt M. et al. The role of Escherichia coli O 157 infections in the classical (enteropathic) haemolyticuraemic syndrome: results of a Central European, multicentre study // *Epidemiol Infect.* — 1993. — Vol. 110. — P. 183-196.
7. Brandt J.R., Fouser L.S., Watkins S.L. et al. Escherichia coli O 157:H7-associated hemolytic-uremic syndrome after ingestion of contaminated hamburgers // *J Pediatr.* — 1994. — Vol. 125. — P. 519-26.
8. Klein E.J., Stapp J.R., Clausen C.R. et al. Shiga toxin producing Escherichia coli in children with diarrhea: a prospective point-of care study // *J Pediatr.* — 2002. — Vol. 141. — P. 172-177.
9. Gould L.H., Demma L., Jones T.F. et al. Hemolytic uremic syndrome and death in persons with Escherichia coli O157:H7 infection, foodborne diseases active surveillance network sites 2000-2006 // *Clin Infect Dis.* — 2009. — Vol. 49. — P. 1480-1485.
10. Buchholz U., Bernard H., Werber D. et al. German outbreak of Escherichia coli O104:H4 associated with sprouts // *N Engl J Med.* — 2011. — Vol. 365. — P. 1763-1770.
11. Germinario C., Caprioli A., Giordano M. et al. Community-wide outbreak of haemolyticuraemic syndrome associated with Shiga toxin 2-producing Escherichia coli O26:H11 in Southern Italy, Summer 2013 // *Euro Surveill.* — 2016. — Vol. 21. — No. 38: 30343
12. Smith A., Johnston C., Inverarity D. et al. Investigating the role of pneumococcal neuraminidase A activity in isolates from pneumococcal haemolyticuraemic syndrome // *J Med Microbiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 1735-1742.

**Таблица 3. Результаты биохимического анализа крови при госпитализации**

**Table 3. Indicators of biochemical blood test at admission**

1	<b>С-реактивный белок, мг/л</b> — Mean ± SD — Min-Max — Me [25%-75%] — > 10 мг/л	38,7 ± 42,2 3,7 – 134,4 16,5 [6-72,5] 8 (61)
2	<b>Общий билирубин, мкмоль/л</b> — Mean ± SD — Min-Max — Me [25%-75%] — > 21 мкмоль/л	14,9 ± 8,5 5,8 – 28,9 10,8 [8,3-22,3] 4 (31)
3	<b>Аланинаминотрансфераза, ЕД/л</b> — Mean ± SD — Min-Max — Me [25%-75%] — > 40 ЕД/л	111,5 ± 70,8 19 – 244 121,5 [54-140,5] 9 (69)
4	<b>Мочевина, ммоль/л</b> — Mean ± SD — Min-Max — Me [25%-75%] — > 8,5 ммоль/л	25,3 ± 5,5 17 – 37 24,3 [21,7-28,6] 13 (100)
5	<b>Креатинин, мкмоль/л</b> — Mean ± SD — Min-Max — Me [25%-75%] — > 115 ммоль/л	261,5 ± 103,9 120 – 452 276 [170-323,5] 13 (100)
6	<b>Натрий, ммоль/л</b> — Mean ± SD — Min-Max — Me [25%-75%] — < 130 ммоль/л	126,08 ± 8,06 114 – 140 126 [120-131,5] 7 (54)
7	<b>Калий, ммоль/л</b> — Mean ± SD — Min-Max — Me [25%-75%] — < 3,5 ммоль/л	4,2 ± 0,77 3,2 – 6,0 4,2 [3,5-4,6] 3 (23)
8	<b>(-) ВЕ, ммоль/л</b> — Mean ± SD — Min-Max — Me [25%-75%] — < - 3 ммоль/л	9,9 ± 4,8 3 – 16,3 8,7 [7,2-15,4] 10 (77)

13. Narayanan P., Rustagi R.S., Sivaprakasam P. et al. Haemolyticuraemic syndrome associated with Pseudomonas aeruginosa sepsis // *J Med Microbiol.* — 2013. — Vol. 62. — P. 1760-1762.

14. Watanabe T. Renal complications of seasonal and pandemic influenza A virus infections // *Eur J Pediatr.* 2013. — Vol. 172. — P. 15-22.

15. De Petris L., Gianviti A., Caione D. et al. Role of non-polio enterovirus infection in pediatric hemolytic uremic syndrome // *PediatrNephrol.* — 2002. — Vol. 17. — P. 852-855.

16. Tarr P.I., Gordon C.A., Chandler W.L. Shiga-toxin-producing Escherichia coli and haemolyticuraemicsyndrome // *Lancet.* — 2005. — Vol. 365. — No. 9464. — P. 1073-1086.

17. Keenswijk W., Degraeuwe E., Dhont E. et al. Hemolytic Uremic Syndrome Associated With Non-Shigatoxin-producing Infectious Agents // *Journal of Pediatric Hematology/Oncology.* — 2019. — Vol. 41, No. 3. — P. 179-181.

18. Bahadir A., Erduran E. Hemolytic-Uremic Syndrome Caused by Rotavirus Infection: Case Report // *TurkiyeKlinikleri J Case Rep.* — 2014. — Vol. 22. — No. 2. — P. 74-77.

19. Abu Daher G., Aoun B., Jaafar F. et al. Norovirus: a novel etiologic agent in hemolytic uremic syndrome in an infant // *BMC Nephrol.* — 2019. — Vol. 20. — P. 247.

20. Trachtman H. HUS and TTP in children // *PediatrClin of North America.* — 2013. — Vol. 60. — No. 6. — P. 1513-1526.

21. Balestracci A., Toledo I., MeniBattaglia L. et al. Postdiarrhoeal haemolytic-uraemic syndrome without thrombocytopenia // *Nefrologia*. — 2017. — Vol. 37, No. 5. — P. 508-514.

22. GiménezLlort A., Camacho Díaz J.A., Vila Cots J. et al. Hemolytic-uraemic syndrome. A review of 58 cases // *An Pediatr (Barc)*. — 2008. — Vol. 69. — P. 297-303.

23. Ardissino G., Possenti I., Tel F. et al. Time to change the definition of hemolytic uremic syndrome // *Eur J Intern Med*. — 2014. — Vol. 25:e29

24. Nathanson S., Kwon T., Elmaleh M. et al. Acute neurological involvement in diarrhea-associated hemolytic uremic syndrome // *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. — 2010. — Vol. 5, No. 7. — P. 1218-1228.

25. Eriksson K.J., Boyd S.G., Tasker R.C. Acute neurology and neurophysiology of haemolytic-uraemic syndrome // *Archives of Disease in Childhood*. — 2001. — Vol. 84, No. 5. — P. 434-435.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### КАК ИЗБЕЖАТЬ ДЕФИЦИТА МАГНИЯ В ОРГАНИЗМЕ

Дефицит магния чреват многими нарушениями здоровья, избежать его нехватки в организме помогает употребление определенных продуктов — например, бананов, бобовых, огурцов, капусты. Об этом рассказала врач-гастроэнтеролог и диетолог Яна Прудникова.

Гастроэнтеролог заметила, что дефицит магния чаще встречается у женщин, что отчасти обуславливается действием гормона альдостерона. Минерал при этом «переходит из крови в накапливаемую воду и выводится из организма». Вдобавок женский организм склонен терять магний из-за сильных эмоциональных переживаний.

Дефицит вещества негативно сказывается на состоянии и функциях органов сердечно-сосудистой системы. Его

нехватка способствует развитию аритмии, гипертонии, бессонницы, неконтролируемой раздражительности, нервозности, тревожности, депрессивных состояний, увеличению холестериновых бляшек, появлению тромбозов. В свою очередь, достаточное количество магния в организме препятствует болезням сердца, спазмам сосудов мозга неизвестного происхождения, инсультам.

Прудникова рассказала, как избежать дефицита столь важного минерала. Она пояснила, что некоторые продукты делают его усвоение более эффективным. К таковым относятся источники животного белка, бобовые, зеленые бананы, охлажденный рис, огурцы, кабачки, орехи, капуста, цикорий, творог, чеснок, фасоль, спаржа, брокколи.

«Глютен, лен, какао, не вымоченные орехи и грибы, наоборот, значительно уменьшают усвояемость магния», — предупредила гастроэнтеролог.

Но все же лучше чем через желудочно-кишечный тракт магний всасывается через кожу. Для быстрого восполнения его запасов в организме следует принимать ванны с солью, использовать магниевые масла, гели, лосьоны, поделилась советом врач.

Источник: [www.med2.ru](http://www.med2.ru)

## КЛИНИЧЕСКИЕ СЛУЧАИ

УДК 618.36-007.274

**О.Б. КАЛИНКИНА<sup>1</sup>, Ю.В. ТЕЗИКОВ<sup>1</sup>, И.С. ЛИПАТОВ<sup>1</sup>, О.Р. АРАВИНА<sup>1</sup>, М.В. НЕЧАЕВА<sup>2</sup>, Г.М. СРЕСЕЛИ<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара<sup>2</sup>Перинатальный Центр Самарской областной клинической больницы им В.Д. Середавина, г. Самара

### Истинное вращение плаценты

**Контактная информация:****Калинкина Ольга Борисовна** — доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1**Адрес:** 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел. +7-927-608-08-72, e-mail: maiorof@mail.ru**

*В настоящее время значительно возросла частота случаев истинного вращаения плаценты — тяжелой акушерской патологии, сопровождающейся высоким риском массивного кровотечения и материнской смертности. В связи с этим, родоразрешение таких пациенток сопровождалось ранее выполнением органосохраняющих операций с последующей невозможностью реализовать репродуктивную функцию. В связи с этим, актуальным является поиск органосохраняющих способов оперативного родоразрешения пациенток с данной патологией, которые позволят в последующем сохранить менструальную и, возможно, детородную функции. В статье представлен клинический пример успешного выполнения метропластики у пациентки с истинным вращением плаценты.*

**Ключевые слова:** истинное вращение плаценты, метропластика, органосохраняющий подход, оперативное родоразрешение.

**(Для цитирования:** Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Аравина О.Р., Нечаева М.В., Сресели Г.М. Истинное вращение плаценты. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 71-73)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-71-73

**O.B. KALINKINA<sup>1</sup>, Yu.V. TEZIKOV<sup>1</sup>, I.S. LIPATOV<sup>1</sup>, O.R. ARAVINA<sup>1</sup>, M.V. NECHAEVA<sup>2</sup>, G.M. SRESELI<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Samara State Medical University, Samara<sup>2</sup>Perinatal Center of Samara Regional Clinical Hospital named after. V.D. Seredavin, Samara

### True ingrowth of a placenta

**Contact:****Kalinkina O.B.** — MD, Associate Professor, Professor the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1**Address:** 89 Chapaevskaya Str., 443099, Samara, Russian Federation, **tel. +7-927-608-08-72, e-mail: maiorof@mail.ru**

*Nowadays obstetrics practice shows a significant increase in the incidence of true placenta ingrowth — a severe obstetric pathology accompanied by a high risk of massive bleeding and maternal mortality. Therefore, the delivery of such patients was earlier accompanied by organ-resection operations, followed by inability to fulfill the reproductive function. Therefore, it is topical to search for organ-preserving methods of operative delivery of patients with this pathology. This approach will allow preserving the menstrual and, possibly, childbearing function. The article presents a clinical case of successful metroplasty in a patient with true placenta ingrowth.*

**Key words:** true placenta ingrowth, metroplasty, organ-preserving surgery, surgical delivery.

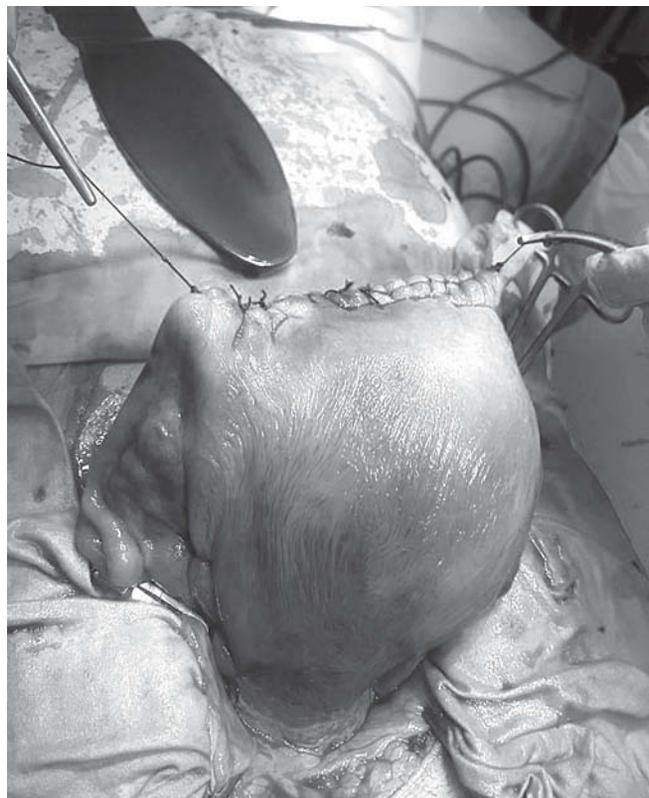
**(For citation:** Kalinkina O.B., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Aravina O.R., Nechaeva M.V., Sreseli G.M. True ingrowth of a placenta. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 71-73)

**Актуальность.** Вращение плаценты является одной из наиболее тяжелых аномалий ее прикрепления, сопровождается высоким риском массивного акушерского кровотечения, патологии, занимающей одной из лидирующих позиций в структуре причин материнской смертности. Данная патология представляет собой такое прикрепление плаценты к стенке матки, когда между мышечным слоем и ворсинками хориона отсутствует губчатый слой децидуальной оболочки и ворсины, достигая мышечного слоя матки, проникают в него [1]. К данному состоянию приводят изменения слизистой матки вслед-

ствие эндометрита, травмы эндометрия вследствие выскабливания или операций на матке или особенностями хориона [2]. Тактика при вращении плаценты обычно заключается в гистерэктомии после родоразрешения без попыток отделения плаценты [3]. Выполнение органосохраняющих операций при вращении плаценты является новым направлением в вопросе родоразрешения таких пациенток. Важным аспектом является минимизация интраоперационной кровопотери [4]. Для остановки кровотечения с целью сохранения матки при вращении плаценты возможно использование перевязки вну-



**Рисунок 1. Плацента в области дна матки**  
**Figure 1. Placenta in the area of uterus fundus**



**Рисунок 2. Матка после ушивания**  
**Figure 2. Uterus after closure**

трених подвздошных артерий, либо эмболизации маточных артерий с последующим удалением плаценты и иссечением миометрия вместе с вросшей плацентой и метропластикой [5].

Данный клинический случай представляет пример успешного завершения родов с выполнением органосохраняющей операции у пациентки с истинным вращением плаценты.

Беременная Р., 32 года доставлена в приемный покой Перинатального центра СОКБ им. В.Д. Середякина г. Самары машиной скорой помощи из сельского района. Диагноз при поступлении: «Беременность II, 40 недель. Роды I, I период родов. Головное предлежание плода. Дородовое излитие околоплодных вод (безводный период 8 часов). Миопия слабой степени. Отягощенный акушерский анамнез». Первая беременность в 2014 году окончилась операцией искусственного аборта при сроке 6 недель беременности, без особенностей. На учете в женской консультации состояла с 9 недель беременности. Проводилось стационарное лечение по поводу угрозы прерывания беременности в условиях ЦРБ в 12 недель беременности. Первый и второй периоды родов протекали без особенностей. Через 7 часов 5 минут после начала родовой деятельности родила мальчика, весом 3360 грамм, ростом 55 см, с оценкой 8 баллов по шкале Апгар. Через 30 минут после рождения плода признаков отделения плаценты не отмечалось. Была произведена операция ручного обследования полости матки. Выявлено, что плацентарная площадка находилась в дне матки, попытка ручного удаления плаценты не удалась. Было также проведено ультразвуковое исследование малого таза, подтвердившее, что плацента находится в области дна матки, миометрий в зоне прикрепления плацен-

ты истончен, присутствуют эхопризнаки истинного вращающейся плаценты. Принято решение произвести оперативное вмешательство в объеме метропластики, при необходимости с расширением объема оперативного вмешательства до экстирпации матки без придатков. Предусмотрена возможность выполнения аппаратной реинфузии крови с использованием аппарата CellSaver. Показатели гемодинамики пациентки перед проведением операции были в пределах нормальных величин. Была произведена операция: Лапаротомия. Наложение швов на матку по методике Цицишвили. Метропластика. Дренаж брюшной полости. Обнаружено: плацента находится в области дна матки, миометрий в зоне прикрепления плаценты истончен (рис. 1). В ходе операции на уровне внутреннего зева на матку наложен жгут по Джанелидзе. Наложены швы на сосудистые пучки маточной артерии с обеих сторон, на круглые связки матки, на собственные связки яичников (швы по методике Цицишвили). В дне, над истонченным миометрием произведен продольный разрез. Выделена плацента, остро иссечена зона заинтересованного эндометрия и миометрия (зона истинного вращающейся). Произведено выскабливание полости матки. Матка ушита отдельными викриловыми швами в два ряда (рис. 2). Серозный покров матки ушит непрерывным швом по Ревердену. Дополнительный гемостаз отдельными викриловыми швами. Рубец на матке с целью окончательного гемостаза укрыт пластиной Surgical Fibrillar 5x10 см (рис. 3). Из правой подвздошной области выведен дренаж. Брюшная полость ушита послойно. На кожу наложены швы. Интраоперационно кровопотеря составила 600 мл. Общая кровопотеря — 1000 мл (14,6% от ОЦК). Интраоперационно была начата адекватная антибактериальная, утеро-



**Рисунок 3. Гемостаз пластиной Surgical Fibrillar**

**Figure. 3. Hemostasis with Surgical Fibrillar**

тоническая, гемостатическая и инфузионно-трансфузионная терапия. Была произведена реинфузия аутоэритроцитарной массы (использованием аппарата CellSaver). Послеоперационный период протекал без особенностей. Заживление швов произошло первичным натяжением. При ультразвуковом исследовании при выписке: матка 115x78x96 см, миометрий однородный. В удовлетворительном состоянии пациентка была выписана на 5 сутки после родов и операции под наблюдением врача женской консультации.

Таким образом, данный случай является примером успешного родоразрешения пациентки с выполнением органосохраняющей операции при наличии у нее истинного вращивания плаценты, которое могло явиться причиной тяжелых осложнений, как для матери, так и для плода. В данном клиническом случае диагноз истинного вращивания плаценты был выставлен непосредственно в родах, что значительно усложнило тактику ведения пациентки.

К сожалению, при проведении ультразвукового обследования во время беременности патологии прикрепления плаценты выявлено не было. Наличие в анамнезе операции искусственного аборта явилось возможной причиной травматического повреждения стенки матки с последующим формированием участка, на котором была нарушена структура и функция эндометрия и произошло вращивание плаценты. Для исключения вращивания плаценты необходимо было проводить тщательное УЗИ органов малого таза с доплерометрией (а по показаниям, в случаях сложной диагностики, МРТ). Данный клинический случай иллюстрирует необходимость тщательного анализа анамнестических данных пациенток с учетом возможности развития вышеописанной патологии при наличии факторов риска. Несмотря на позднюю диагностику вращивания плаценты, благодаря технике выполнения операции с достижением тщательного интраоперационного гемостаза, использованию инновационных оперативных технологий (реинфузия аутоэритроцитарной массы с помощью аппарата CellSaver, окончательный гемостаз рубца на матке пластиной Surgical Fibrillar) удалось выполнить метрпластику с минимальной кровопотерей и сохранить в последующем возможность менструальной и детородной функций.

**Калинкина О.Б.**

<http://orcid.org/0000-0002-1828-3008>

**Тезиков Ю.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-8946-501X>

**Липатов И.С.**

<http://orcid.org/0000-0001-7277-7431>

**Аравина О.Р.**

<http://orcid.org/0000-0002-2107-1508>

**Нечаева М.В.**

<http://orcid.org/0000-0001-6468-8199>

**Сресели Г.М.**

<https://orcid.org/0000-0001-6401-9753>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Курцер М.А., Бреслав И.Ю., Лукашина М.В. и др. Истинное вращивание плаценты (placenta accreta). Консервативная терапия // *Акушерство и гинекология*. — 2011. — № 4. — С. 1.
2. Акушерство: национальное руководство / под ред. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1080 с.
3. Айламазян Э.К., Репина М.А., Кузьминых Т.У. Еще один взгляд на проблему акушерских кровотечений // *Журнал акушерства и женских болезней*. — 2008. — № 3. — С. 3-11.
4. Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д., Кличева И.И. и др. Вращивание плаценты как причина послеродового кровотечения: вопросы и ответы // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 53-63.
5. Курцер М.А., Кутакова Ю.Ю., Бреслав И.Ю. и др. PLACENTA ACCRETA. Сохраняем матку // *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. — 2013. — № 3 (14). — С. 14-19.

УДК 618.5-089.888.61

**Ю.В. ГАРИФУЛЛОВА, В.И. ЖУРАВЛЕВА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Редкий клинический случай формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения в позднем послеоперационном периоде

### Контактная информация:

**Гарифуллова Юлия Владимировна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии им. проф.

В.С. Груздева,

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** (843) 236-08-73, **e-mail:** gamil.garifullov@yandex.ru

*Несостоятельный рубец на матке после операции кесарево сечение чаще диагностируется при планировании следующей беременности или в раннем послеоперационном периоде, когда расхождение швов на матке приводит к гнойно-септическим осложнениям и акушерскому перитониту. В статье представлен клинический случай формирования несостоятельного рубца в позднем послеоперационном периоде с образованием большого дефекта передней стенки матки на фоне стертой клинической картины заболевания. Продемонстрирована эффективность метропластики с применением лапаротомного доступа с полным восстановлением целостности стенки матки. Анализ данного клинического случая позволяет предположить, что пациенткам после повторного кесарева сечения показано динамическое ультразвуковое исследование рубца на матке в позднем послеоперационном периоде с целью ранней диагностики формирования несостоятельного рубца.*

**Ключевые слова:** несостоятельный рубец на матке, поздний послеоперационный период, метропластика.

**(Для цитирования:** Гарифуллова Ю.В., Журавлева В.И. Редкий клинический случай формирования несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения в позднем послеоперационном периоде. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 74-77)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-74-77

**Yu.V. GARIFULLOVA, V.I. ZHURAVLEVA**

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

## Rare clinical case of uterine scar dehiscence after cesarean section in late postoperative period

### Contact:

**Garifullova Yu.V.** — PhD (medicine), Assistant Lecturer of V.S. Gruzdev Department of Obstetrics and Gynecology

**Address:** 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.** (843) 236-08-73, **e-mail:** gamil.garifullov@yandex.ru

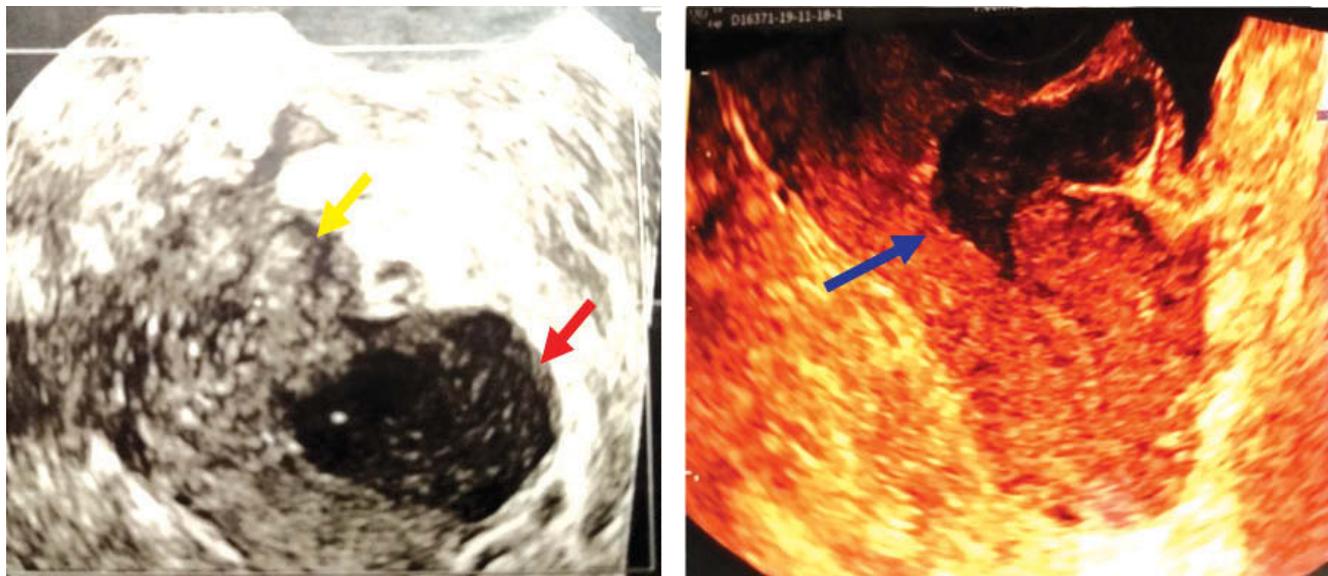
*Uterine scar dehiscence after cesarean section is usually diagnosed while planning the next pregnancy or in the early postpartum period, when splitting apart of the stitches leads to purulent septic complications and obstetric peritonitis. The article presents a clinical case of development of uterine scar dehiscence in the late postoperative period with the formation of a large defect in the anterior uterine wall against the background of obscured clinical presentation of the disease. The effectiveness of metroplasty using laparotomic access with complete restoration of the uterine wall integrity is demonstrated. Analysis of this clinical case suggests that a dynamic ultrasound examination of the uterine scar in the late postoperative period is indicated in patients after repeated cesarean section, with the aim of early diagnosis of scar dehiscence formation.*

**Key words:** uterine scar dehiscence, late postoperative period, metroplasty.

**(For citation:** Garifullova Yu.V., Zhuravleva V.I. Rare clinical case of uterine scar dehiscence after cesarean section in late postoperative period. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 74-77)

Проблема оперированной матки является злободневной темой современной акушерско-гинекологической службы. Расширение показаний к кесареву сечению приводит к неуклонному росту частоты диагноза «рубец на матке», который в свою очередь в подавляющем случае определяет повторное оперативное родоразрешение. Спектр осложнений,

ассоциированных с данным диагнозом, огромен и реализуется не только во время следующей беременности, но и при отсутствии реализации репродуктивных планов женщины, проявляясь развитием эндометриоза, в том числе, эндометриоза собственного рубца на матке, хронического эндометрита, гиперпластических процессов в эндометрии и даже



**Рисунок 1. Несостоятельный рубец через 4 месяца после кесарева сечения, стрелками обозначены: желтая — матка, красная — гематома в области дефекта стенки матки, синяя — дефект в области перешейка.**

**Figure 1. Scar dehiscence 4 months after cesarean section. Arrows show: yellow — uterus, red — hematoma in the area of uterine wall dehiscence, blue — defect in the area of uterus isthmus.**

вторичного бесплодия [1-3]. Отдельно стоящей проблемой является формирование несостоятельного рубца (НР) на матке, который диагностируется в подавляющем большинстве на этапе предгравидарной подготовки. Стратегия хирургического лечения НР на этом этапе во всем мире четко определена и включает метропластику с применением различных хирургических доступов [4-6]. При этом вагинальный и лапароскопический доступы обеспечивают формирование состоятельного рубца при минимальной травматичности вмешательства и небольшом количестве интраоперационных осложнений [7-12]. Диагностика НР в раннем послеоперационном периоде на 3-7 сутки после операции сопряжена с развитием акушерского перитонита. Немногочисленные работы продемонстрировали возможность проведения в таких случаях метропластики вместо стандартной экстирпации матки на фоне уже развившегося перитонита с применением лапаротомного доступа [13,14]. Образование НР в позднем послеоперационном периоде с формированием большого дефекта области перешейка со стертой симптоматикой представляет собой редкий клинический случай, свидетельствующий о необходимости динамической оценки состоятельности рубца на матке у женщин с 2 и более рубцами на матке.

Приводим клинический случай несостоятельного рубца на матке, сформировавшегося в позднем послеоперационном периоде через 2 месяца после операции кесарева сечения. Пациентка М., 37 лет обратилась в гинекологическое отделение клиники медицинского университета (КМУ) с жалобами на периодические тянущие боли внизу живота и учащенное и болезненное мочеиспускание в течение месяца. Из анамнеза: 4 месяца назад вторые оперативные роды на сроке 39-40 недель, показание — несостоятельный рубец на матке (первая беременность в 2014 г. завершилась операцией кесарева сечения на доношенном сроке в связи с наличием миопии высокой степени). Послеоперационный период протекал без осложнений, выпи-

сана на 5 сутки после операции. Грудное вскармливание на 3 сутки после родов. Выписана на 4 сутки после операции, по данным УЗИ — область рубца без особенностей. В течение месяца после выписки сохранялись жалобы на ежедневные скудные кровянистые выделения из половых путей на фоне удовлетворительного общего самочувствия. С этой жалобой обратилась к гинекологу — при бимануальном обследовании каких-либо отклонений со стороны органов малого таза выявлено не было. Через 2 месяца после операции появились жалобы на боли внизу живота, постепенно усиливающиеся и проявляющиеся при физической нагрузке, затем стала отмечать учащенное болезненное мочеиспускание. Проведено УЗИ органов малого таза: матка в AVF 42\*36\*46 мм, грушевидной формы, контуры ровные, границы четкие, в области рубца дефект 21 мм, «инфильтрат» 41\*21 мм. Яичники без особенностей. Свободной жидкости в позади маточном пространстве нет. Заключение: Несостоятельный рубец на матке. Для решения вопроса о возможности проведения реконструктивно-пластической операции на матке пациентка была направлена в гинекологическое отделение КМУ.

Объективно: язык чистый, влажный. Кожа и видимые слизистые розовые, чистые, периферические лимфоузлы не пальпируются. Живот мягкий, не вздут, участвует в акте дыхания, слегка болезненный в надлобковой области, симптом Щеткина-Блюмберга отрицательный. Осмотр в зеркалах: слизистая влагалища розового цвета, шейка матки — цилиндрическая чистая, выделения из цервикального канала — скудные сукровичные. При бимануальном осмотре тело матки в AVF, не увеличено, плотное, в области перешейка пальпируется тугоэластичное неподвижное образование чувствительное при осмотре, размеры 4\*3 см. Область придатков без особенностей. Пальпация заднего свода безболезненна. Клинико-лабораторные показатели в пределах нормы. По данным УЗИ в области перешейка и передней стенки матки гипоехогенное образование 4\*3\*3 см, без признаков кровотока,



**Рисунок 2. Рубец через 7 дней после метропластики: стрелками указана зона перешейка с гиперэхогенными включениями (лигатуры).**

**Figure 2. Scar 7 days after metroplasty: arrows show the isthmus area with hyperechogenic inclusions (ligatures).**

вдающееся в просвет мочевого пузыря (гематома), большой дефект мышечной ткани в области перешейка 3\*2\*1,5 см (рис. 1).

При тщательном сборе анамнеза и объективного осмотра исключены гнойно-воспалительные процессы и дисплазия соединительной ткани как причина формирования несостоятельного рубца.

Диагноз: несостоятельный рубец на матке с образованием ретровезикальной гематомы в позднем послеоперационном периоде. Рекомендована метропластика. Учитывая наличие большого дефекта передней стенки матки и высокого риска травмы мочевого пузыря принято решение о целесообразности лапаротомного доступа при выполнении реконструктивно-пластической операции. Протокол операции: разрезом по старому рубцу послойно вскрыта брюшная полость. Во время ревизии органов малого таза обнаружено, что кпереди от матки располагается большая гематома размерами 4\*3\*2,5 см, сформированная висцеральной брюшиной, через которую просвечивается содержимое зеленого цвета. Гематома вскрыта, эвакуировано около 30 мл содержимого, фиксирован верхний край передней стенки шейки матки. После опорожнения гематомы визуализировался большой дефект мышечной ткани в области перешейка в поперечнике достигающий до ребер матки. Высокий диастаз между нижним краем передней стенки матки образующим «потолок» гематомы и верхним краем передней стенки шейки матки, по сути, представлял собой неполную «ампутацию» матки. Проведено ушивание дефекта 3 рядным швом: первый ряд — отдельные мышечные швы на маточном зонде, расположенном в цервикальном канале, позволившие восстановить его непрерывность, второй ряд — непрерывный мышечный шов, 3 ряд — П-образные швы. Перитонизация за счет plicavesicouterina. Брюшная полость ушита послойно наглухо. Послеоперационный период протекал без осложнений. Уже на 3 день после операции полностью прошли дизурические явления, боли в животе не беспокоили. С целью скорейшего восстановления менструальной функции для предотвращения атрезии цервикального канала проведено подавление лактации каберголином. Через 7 дней после операции оценена состоятельность рубца с применением УЗИ

в 4D режиме: толщина сформированной стенки составила 16 мм, анэхогенные образования в структуре рубца и истончения его вследствие образования «ниш» со стороны полости матки не визуализировались (рис. 2).

Пациентка выписана домой с рекомендацией повторной консультации через 1 месяц. Во время следующего осмотра никаких жалоб женщина не предъявляла. Менструальный цикл восстановился через 3 недели после операции, менструация была в течение 5 дней, безболезненной, умеренной. По данным динамического ультразвукового исследования толщина миометрия в области рубца составила 12 мм с сохранным кровотоком. Пациентке рекомендовано начать прием гормональных контрацептивов. Через 6 месяцев после операции по данным ультразвукового исследования толщина миометрия в проекции рубца — 10 мм, кровоток сохранен, ниши и анэхогенные образования в области рубца не визуализируются.

Анализ проведенного клинического случая позволяет предположить, что возможными причинами НР в данном случае могли явиться не только особенности операционной техники, но и большая зона морфологически измененных тканей в области рубца на матке после предыдущего кесарева сечения, не позволяющая полностью иссечь визуально видимый рубец. Отсутствие фонового воспалительного процесса в матке и раннее начало грудного вскармливания, неизменно сопровождающегося повышением уровня окситоцина в крови определило формирование асептической гематомы больших размеров без развития гнойно-воспалительного процесса.

**Заключение.** Пациентки с наличием 2 и более рубцов на матке после операции кесарева сечения находятся в группе риска формирования несостоятельного рубца на матке в позднем послеоперационном периоде. Данный факт определяет необходимость динамического ультразвукового исследования органов малого таза в течение первых 3 месяцев после операции, а не только в первые 3-7 дней после операции кесарева сечения и на этапе предгравидарной подготовки к следующей беременности. Применение лапаротомного доступа при большом дефекте в обла-

сти перешейка является обоснованным, так как позволяет максимально безопасно восстановить целостность передней стенки матки и обеспечивает формирование состоятельного рубца на матке.

**Журавлева В.И.**

<http://orcid.org/0000-0003-1217-0915>

**Гарифуллова Ю.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-4336-7828>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Цхай В.Б., Кельберг В.Г., Леванович Е.В. Эндометриоз несостоятельного рубца на матке после операции кесарева сечения // Акушерство и гинекология. — 2016. — №8. — С.119-123.
2. Краснопольская К.В., Попов А.А., Чечнева М.А. и др. Предгравидарная метропластика по поводу несостоятельного рубца на матке после кесарева сечения: влияние на естественную фертильность и результаты ЭКО // Проблемы репродукции. — 2015. — Т. 21, №3. — С. 56-62
3. PiotrSzkodziak, Anna SteRpniak, PiotrCzuczwar et al. Isitnecesarytocorrectcaesareanscardefectbeforeasubsequentpregnancy? A report of three cases // Journal of International Medical Research. — 2019. — Vol. 47 (5). — P. 2248-2255.
4. Коган О.М., Войтенко Н.Б., Зосимова Е.А. и др. Алгоритм ведения пациенток с несостоятельностью послеоперационного рубца на матке после кесарева сечения // Клиническая практика. — 2018. — Том 9 (№3). — С. 38-43.
5. Полянин Д.В., Михельсон А.А., Мелкозерова О.А., Лукьянова К.Д. Дискуссионные вопросы несостоятельности рубца на матке в эру эпидемии кесарева сечения // Уральский медицинский журнал. — 2019. — №5 (173). — С.17-23.
6. Yunan He, JiaojiaoZhong, Wei Zhou et al. Four Surgical Strategies for the Treatment of Cesarean Scar Defect: A Systematic Review and Network Meta-analysis // Journal of Minimally Invasive Gynecology. — 2019. M Vol 00 (No 00,00). — P. 1-10.
7. Филиппов Е.Ф., Пирожник Е.Г., Мелконьянц Т.Г. и др. Опыт использования трансвагинального экстраперитонеального доступа в хирургическом лечении несостоятельности рубца на матке после кесарева сечения // Кубанский научный медицинский вестник. — 2018. — Т. 25, №1. — С. 40-45.
8. Глухов Е.Ю., Дикке Г.Б., Нефф Е.И. и др. Хронический эндометрит и несостоятельный рубец на матке после кесарева сечения. Отдаленные результаты метропластики. // Акушерство и гинекология. — 2019. — №2. — С.126-134.
9. Малышева А.А., Матухин В.И., Резник В.А. и др. Опыт оперативной коррекции несостоятельного рубца на матке на матке после кесарева сечения на этапе предгравидарной подготовки // Проблемы репродукции. — 2018. — Т. 24, №6. — С. 46-50.
10. Ищенко А.И., Давыдов А.И., Александров Л.С. и др. Несостоятельность рубца на матке после кесарева сечения. Выбор метода хирургического вмешательства. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2018. — Т. 17, №4. — С. 51-59.
11. Ying Zhang. A Comparative Study of Transvaginal Repair and Laparoscopic Repair in the Management of Patients With Previous Cesarean Scar Defect // Journal of Minimally Invasive Gynecology. — 2016. — Vol 23, No 4. — P. 536-541.
12. Erik Dosedla, PavelCaldá. Outcomes of Laparoscopic Treatment in Women with Cesarean Scar Syndrome // Med SciMonit. — 2017. — № 23. — P. 4061-4066.
13. Курцер М.А., Локтева Т.С., Подтетенов А.Д. Современное хирургическое лечение родильниц с расхождением швов на матке после кесарева сечения и акушерским перитонитом // Акушерство и гинекология. — 2012. — №8-2. — С. 28-32.
14. Давыдов А.И., Подтетенов А.Д. Современный взгляд на акушерский перитонит с позиций хирургической тактики // Архив акушерства и гинекологии им В.Ф. Снегирева. — 2014. — №1. — С. 44-47.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### ЯПОНСКИЕ УЧЕНЫЕ ПОБЕДИЛИ РАК С ПОМОЩЬЮ ВИРУСОВ

Два генетически измененных вируса - новый проект японских онкологов из Университета Хоккайдо. Эти вирусы могут атаковать и убивать злокачественные клетки. Специалисты использовали модифицированный аденовирус. Он, было установлено ранее, при введении в раковые клетки аденовирус начинает активно размножаться, уничтожая рак. Самое важное при использовании вирусов - избежать заражения здоровых клеток.

Генетические изменения позволили получить два аденовируса, которые избирательно поражают только раковые клетки. В ген, ответственный за размножение аденовирусов, внедрили фрагменты двух человеческих генов, содержащих элемент, который не дает вирусным частицам размножаться в здоровых

клетках. Это сделало вирусы абсолютно безопасными для здоровых клеток.

Лабораторные эксперименты с клеточными культурами показали: новые вирусы эффективно убивают клетки рака и не затрагивают здоровые клетки. Когда вирусы ввели в человеческие раковые опухоли, искусственно выращенные на мышах, злокачественные новообразования существенно уменьшились в размерах.

Источник: [www.meddaily.ru](http://www.meddaily.ru)

## ПО МАТЕРИАЛАМ ДИССЕРТАЦИОННЫХ РАБОТ

УДК 636.082.455

**А.Р. АЗАМАТОВ, Ю.В. ТЕЗИКОВ, И.С. ЛИПАТОВ, О.Б. КАЛИНКИНА**

Самарский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Самара

# Клинико-патогенетическая общность преэклампсии разных сроков манифестации

### Контактная информация:

**Азаматов Амир Русланович** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии №1

**Адрес:** 443099, г. Самара, ул. Чапаевская, д. 89, **тел.** +7-927-90-60-332, **e-mail:** azamatov.amir@yandex.ru

**Цель работы.** Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей течения ранней и поздней ПЭ.

**Материал и методы.** Проведено одноцентровое, одномоментное, наблюдательное, клиническое исследование в параллельных группах: I группу составили 44 беременные с ранней ПЭ, II — 58 беременных с поздней ПЭ и III (контрольную) — 30 здоровых женщин с физиологическим течением гестации. Беременные с осложненной тяжелой ПЭ в исследование не включались. У всех беременных определялись метаболические показатели, гормоны, маркеры эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, провоспалительного состояния, децидуализации и плацентарного ангиогенеза, а также оценивали тип суточной вариабельности АД, наличие эпизодов ночного апноэ, качество сна.

**Результаты.** Анализ особенностей течения неосложненной полиорганной недостаточности ПЭ в группах сравнения показал, что ранняя и поздняя ПЭ имеют схожую выраженность клинических проявлений (уровень АД и протеинурии, встречаемость патологических типов суточной вариабельности АД, инсомнии, эпизодов гестационного сонного апноэ) и патогенетически значимых лабораторных изменений (диабетогенные и атерогенные нарушения с формированием патологических инсулинорезистентности и гиперинсулинемии, провоспалительный и протромботический статусы, гиперурикемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антиангиогенное состояние), что свидетельствует о клинической и патогенетической гомогенности ПЭ независимо от срока манифестации. При этом более частая диагностика ЗРП II-III степени тяжести и статистически значимые различия по ряду ассоциированных с плацентарной дисфункцией показателей отражают большую патогенетическую вовлеченность структурно-функциональных нарушений ФПК при ранней ПЭ, что как дополнительный катализатор лишь ускоряет формирование и нарастание общих механизмов ПЭ.

**Заключение.** Ранняя и поздняя ПЭ являются единой клинической категорией, срок манифестации которой в каждом конкретном случае индивидуален и определяется наличием догестационных и периконцепционных факторов, патологии эмбрио(фето)плацентарной системы, их вовлеченностью в реализацию единого патогенетического механизма формирования ПЭ.

**Ключевые слова:** ранняя преэклампсия, поздняя преэклампсия, патогенез, единая клиническая категория.

(Для цитирования: Азаматов А.Р., Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Калинкина О.Б. Клинико-патогенетическая общность преэклампсии разных сроков манифестации. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 78-86)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-78-86

**A.R. AZAMATOV, Yu.V. TEZIKOV, I.S. LIPATOV, O.B. KALINKINA**

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara

# Clinical and pathogenetic sameness of preeclampsia with different terms of manifestation

### Contact:

**Azamatov A.R.** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1

**Address:** 89 Chapayevskaya Str., 4430099, Samara, Russian Federation, **tel.** +7-927-90-60-332, **e-mail:** azamatov.amir@yandex.ru

**Objective.** To conduct a comparative analysis of the clinical and laboratory features of the course of early and late pre-eclampsia.

**Material and methods.** A single-center, one-stage, observational clinical study was conducted in parallel groups: group I consisted of 44 pregnant women with early PE, group II consisted of 58 pregnant women with late PE, and group III (control) consisted of 30 healthy

women with physiological gestation. Pregnant women with complicated severe PE were not included in the study. We measured metabolic parameters, hormones, markers of endothelial and hemostasiological dysfunction, pro-inflammatory state, decidualization and placental angiogenesis, as well as the type of daily variability of blood pressure, the episodes of nocturnal apnea and sleep quality in all pregnant women.

**Results.** An analysis of the features of the course of PE without multiple organ failure showed that early and late PE have a similar severity of clinical manifestations (level of blood pressure and proteinuria, the occurrence of pathological types of daily variability of blood pressure, insomnia, episodes of gestational sleep apnea) and pathogenetically significant laboratory changes (diabetic and atherogenic disorders with the formation of pathological insulin resistance and hyperinsulinemia, pro-inflammatory and prothrombotic status, hyperuricemia, endothelial dysfunction, oxidative stress, antiangiogenic state). This indicates the clinical and pathogenetic homogeneity of PE regardless of the term of manifestation. At the same time, fetal growth restriction of stage II-III severity was diagnosed more frequently and there were statistically significant differences in indicators associated with placental dysfunction. This reflects a greater pathogenetic involvement of structural and functional disorders of fetoplacental complex in early PE, which as an additional catalyst accelerates the formation and increase of general PE mechanisms.

**Conclusion.** Early and late PE are a single clinical category, the term of manifestation of which is individual and determined by the presence of gestational and periconceptual factors, pathology of the embryo(feto)placental system, and their involvement in the implementation of a single pathogenetic mechanism of PE.

**Key words:** early preeclampsia, late preeclampsia, pathogenesis, a single clinical category.

(For citation: Azamatov A.R., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S., Kalinkina O.B. Clinical and pathogenetic sameness of preeclampsia with different terms of manifestation. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 78-86)

**Введение.** Несмотря на прогресс медицинских знаний, множество проводимых исследований, преэклампсия (ПЭ), по-прежнему, остается до конца неясной клинической категорией и сохраняет ведущее место среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [1, 2]. Согласно рекомендациям ВОЗ (2014), ПЭ разделяют на раннюю и позднюю, что, в первую очередь, связано с различиями в неблагоприятных перинатальных исходах, частота и тяжесть которых преобладают при ранней ПЭ [2, 3]. Данная особенность ранней ПЭ обусловлена более частым развитием особо тяжелых форм ПЭ (ПОНРП, отек легких, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек мозга, ишемический и геморрагический инсульт, прогрессирующий ДВС-синдром) и, как следствие, необходимостью родоразрешения во избежание неблагоприятного (летального) исхода у женщины [4, 5]. В настоящее время, деление ПЭ на раннюю и позднюю остается дискуссионным в научном обществе. Часть исследователей считают, что это две гетерогенные клинические и патогенетические категории, связывая развитие ранней ПЭ с нарушениями плацентации, отягощенным ЗРП, антенатальной гибелью и мертворождениями, акушерским анамнезом, а также наличием заболеваний почек, печени, системных и аутоиммунных заболеваний, наследственной или приобретенной тромбофилии [2, 6]. При этом поздняя ПЭ ассоциирована с болезнями цивилизации (хроническая артериальная гипертензия, метаболический синдром, сахарный диабет, ожирение), малоподвижным образом жизни, многоплодной беременностью. Следует учитывать постоянный пересмотр факторов риска и условность их первостепенного значения для ранней или поздней ПЭ [7, 8]. Другая часть исследователей считает, что ПЭ едины в своей основе и необходимо придерживаться терминологии рано и поздно проявляющейся ПЭ [9]. Это определяется тем, что ПЭ независимо от срока манифестации имеет одинаковые основные клинические проявления (гипертензия, протеинурия, отеки), а осложнения в виде особо тяжелых форм со стороны плода различаются лишь частотой и тяжестью проявления, при этом патогномичные особенности

у ПЭ ранней или поздней реализации отсутствуют. Важно также учитывать и отсутствие особых специфических звеньев патогенеза, характерных только для ранней или поздней ПЭ: в каждом конкретном случае ПЭ в разной степени проявляются все общеизвестные патогенетические механизмы (дисфункция эмбрио(фето)плацентарного комплекса, метаболические нарушения, оксидативный стресс, дисфункция эндотелия, провоспалительное и протромботическое состояния, иммунологическая нетолерантность матери к аллоантигенам плода, дисбаланс ангиогенных факторов и др.), причем все изменения свою основу имеют в факторах «физиологической альтерации» и перманентных компенсаторно-приспособительных процессах физиологической беременности [10, 11, 12]. В то же время, если исходить только из теории плацентарной ишемии, маловероятным представляется наличие значимых патогенетических различий, связанных с функционированием ФПК, при развитии ранней ПЭ в III триместре беременности (например, в 32-33 недели) и поздней в 35 недель гестации. В литературе представлены различные мнения и о сроке гестации, разделяющем ПЭ на раннюю и позднюю. В качестве такой границы рекомендуют использовать сроки 30 недель, 34 недели (рекомендация ВОЗ), 37 недель беременности, что также отражает привязку к знаковым срокам в отношении прогноза для плода [4, 9, 13].

Таким образом, поиск ответа на вопрос о представлении ПЭ в качестве двух гетерогенных клинико-патогенетических форм или в качестве единой категории остается актуальным. Решение данной проблемы имеет непосредственную связь с патогенетическим обоснованием подходов к прогнозированию ПЭ, ее профилактики, лечению, врачебной тактике с целью улучшения гестационных и перинатальных исходов.

**Цель.** Провести сравнительный анализ клинико-лабораторных особенностей течения ранней и поздней ПЭ.

**Материал и методы.** За период с 2016 по 2019 гг. на базе Перинатального центра СОКБ им В.Д. Середавина выполнено одноцентровое, наблюдательное, одномоментное, клиническое исследование.

дование в параллельных группах. Проведено углубленное клинико-лабораторное обследование 102 беременных с ПЭ, поступивших на стационарное лечение. В диагностике ПЭ использовались критерии, рекомендованные ВОЗ и утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации. В зависимости от срока клинической манифестации ПЭ женщины были распределены на 2 группы: в I вошли 44 беременные с ранней ПЭ, II составили 58 беременных с поздней ПЭ. К критериям включения относились определяемые до гестации ИМТ — 18,5-24,9 кг/м<sup>2</sup>, уровень АД < 130 / < 85 мм рт.ст., отсутствие метаболических нарушений (гипергликемии, дислипидемии). Критериями исключения из исследования являлись: признаки тяжелой осложненной ПЭ (ПОНРП, отек легких, HELLP-синдром, острая почечная недостаточность, отек мозга, ишемический и геморрагический инсульт, прогрессирующий ДВС-синдром, критическое состояние плода), догестационные нарушения углеводного обмена, гестационный сахарный диабет; тяжелая соматическая, генетическая, инфекционно-воспалительная, психическая патология; аномалии половых органов; синдром поликистозных яичников; беременность после ВРТ; врожденная патология плода. III (контрольная) группа была представлена 30 здоровыми беременными с физиологическим течением гестации. Исключение из исследования женщин с ПЭ, осложненной выраженными полиорганными нарушениями, позволило исключить влияние данных состояний на базовые клинико-патогенетические характеристики ранней и поздней ПЭ. Клинико-лабораторное обследование беременных I и II групп выполнялось при клинической манифестации ПЭ, беременные III группы обследовались в 30-34 нед. гестации.

Всем женщинам проведено лабораторное определение уровней метаболических показателей (глюкоза плазмы крови, мочевиная кислота, общий холестерин (ОХ), триглицериды (ТГ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови с расчетом индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR = уровень глюкозы крови натощак (ммоль/л) × уровень инсулина крови натощак (пмоль/л) × 0,138/ 22,5), коэффициента атерогенности (КА = (ОХ - ЛПВП)/ ЛПВП) и отношения ТГ/ЛПВП), гормонов (инсулин, плацентарный лактоген (ПЛ), лептин), маркеров провоспалительного состояния (С-реактивный белок (СРБ), ФНО-α, количество лимфоцитов с фенотипом CD95+ (Л CD95+), индекс активации лейкоцитов), эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (циркулирующие эндотелиальные клетки (ЦЭК), метаболиты оксида азота (НО), фибронектин (ФН), агрегация тромбоцитов с коллагеном), фактора роста плаценты (ФРП) и плацентарного альфа-1-микроглобулина (ПАМГ-1). Также оценивали тип суточной вариабельности АД, наличие эпизодов ночного апноэ, качество сна.

Определение концентрации глюкозы в плазме венозной крови осуществлялось гексокиназным методом, уровней ОХ, ЛПВП, ТГ, метаболитов NO-колориметрическим методом. Сывороточное содержание инсулина, ПЛ, лептина, СРБ, ФНО-α, ПАМГ-1, ФРП, уровень ФН в плазме крови определялись методом ИФА. Количество ЦЭК подсчитывалось по методу Н.Н. Петрищева (2001). Для расчета индекса активации лейкоцитов применялся способ, предложенный Н.Ю. Сотниковой (1998). Для детекции Л CD95+ применялось иммунофенотипирование методом лазерной проточной цитометрии. Субъек-

тивная оценка характеристик сна выполнена при помощи анкеты Я.И. Левина (1995): ≥ 22 баллов — норма, 19-21 балл — пограничный уровень между нормой и нарушениями сна, ≤ 18 баллов — инсомния. Оценка степени тяжести ПН осуществлялась по критериям А.Н. Стрижакова с соавт. (2014) [14]. В исследовании использованы биохимический анализатор Architect c4000 («Abbotte», США), проточный цитометр BD FACS Canto-II (США), лазерный анализатор агрегации тромбоцитов АЛАТ-2 ООО НПФ «Биола», ультразвуковая система экспертного класса «Voluson E6» GE Healthcare (Австрия).

**Статистический анализ.** Статистическая обработка данных проведена с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 25 HC IMAGO 5.0, лицензия №5725-A54. Для сравнения номинальных признаков применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона, при размерности таблицы сопряженности 2 на 2 -  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йетса. При распределении количественного показателя близком к нормальному вычислялись средняя арифметическая —  $M$ , и стандартное отклонение —  $SD$ , статистическая значимость различий оценивалась методом ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ). При непараметрическом распределении показателя вычисляли медиану —  $Me$ , с межквартильным интервалом —  $Q_1(25\%)$  и  $Q_3(75\%)$ , для сравнения показателей использовали критерий U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони. Различия считались статистически значимыми при критическом уровне значимости равном 0,05. Все женщины, принимающие участие в исследовании, подписали информированное добровольное согласие на обследование и публикацию полученных результатов.

**Результаты и их обсуждение.** Анализ таких медико-социальных характеристик, как возраст, профессиональная принадлежность, семейное положение, паритет, район проживания, не показал статистических различий между сравниваемыми группами. Стоит отметить, что у женщин I и II групп были выявлены независимые факторы высокого риска ПЭ: отягощенный ПЭ акушерский анамнез — 56,8% (25/44) и 51,7% (30/58) наблюдений ( $\chi^2 = 0,26$ ,  $p = 0,61$ ), отягощенный ПЭ семейный анамнез — 36,3% (16/44) и 39,7% (23/58) случаев ( $\chi^2 = 0,11$ ,  $p = 0,73$ ), первобеременные позднего репродуктивного возраста — 6,8% (3/44) и 8,6% (5/58) наблюдений ( $\chi^2 = 0,11$ ,  $p = 0,74$ ) соответственно. Срок реализации ранней ПЭ варьировал от 26 до 34 нед. гестации и в среднем составил 31(2) нед., при поздней ПЭ — от 34 до 38 нед. беременности, среднее значение — 36(2) нед. Оценка особенностей реализации ПЭ в зависимости от степени тяжести показала, что при ранней ПЭ прослеживается более тяжелое течение, однако достоверных различий с поздней формой выявлено не было (умеренная ПЭ — 54,5% (24/44) и 69,0% (40/58) наблюдений ( $\chi^2=2,23$ ,  $p=0,14$ ), тяжелая — 45,5% (20/44) и 31,0% (18/58) наблюдений ( $\chi^2=2,23$ ,  $p=0,14$ ) в I и II группах соответственно).

Интерес представляет частота развития ХПН, которая осложнила течение беременности у 43,1% (19/44) и 39,6% (23/58) женщин с ранней и поздней ПЭ соответственно ( $\chi^2 = 0,12$ ,  $p = 0,72$ ) — таблица 1. Рассматривая структуру ХПН в зависимости от тяжести нарушений, необходимо отметить, что при ранней ПЭ прослеживается более выраженный характер морфо-функциональных изменений, что, вероятно, определяется развитием патологических изменений на более ранних этапах станов-



**Таблица 1. Частота реализации ХПН и ЗРП у беременных групп сравнения (% (абс.ч.))**  
**Table 1. The frequency of implementation of chronic placental insufficiency and fetal growth restriction in pregnant women (% (abs.))**

Патология	I группа (n=44)	II группа (n=58)	$\chi^2$	p
Хроническая плацентарная недостаточность	43,1 (19)	39,6 (23)	0,12	0,72
— I ст. (дисфункция плаценты)	4,5 (2)	6,9 (4)	0,25	0,62
— II ст. (декомпенсированная ПН)	25,0 (11)	20,7 (12)	0,26	0,61
II А ст.	4,5 (2)	6,9 (4)	0,25	0,62
II Б ст.	6,9 (3)	6,9 (4)	<0,01	0,98
II В ст.	13,6 (6)	6,9 (4)	1,29	0,26
— III ст. (прогрессирующая декомпенсированная ПН)	13,6 (6)	10,3 (6)	0,26	0,61
— IV ст. (критическая ПН)	0 (0)	0 (0)	—	—
Задержка роста плода	34,1 (10)	20,6 (12)	0,06	0,80
— I степени	4,5 (2)	6,9 (4)	0,25	0,62
— II степени	20,4 (9)	10,3 (6)	2,04	0,15
— III степени	9,1 (4)	3,4 (2)	1,43	0,23

*Примечание: в столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков.*

*Note: Column  $\chi^2$  shows statistics for the contingency tables for nominal features.*

ления эмбрио(фето)плацентарного комплекса. Так дисфункция плаценты имела место у 4,5% (2/44) и 6,9% (4/58) женщин ( $\chi^2 = 0,25$ ,  $p = 0,62$ ), ХПН II-III степени — у 38,6% (17/44) и 31,0% (18/58) беременных ( $\chi^2 = 0,64$ ,  $p = 0,42$ ) соответственно ранней и поздней ПЭ. Аналогичные соотношения были выявлены при анализе нарушенной трофической функции плаценты в исследуемых группах. При ранней ПЭ ЗРП II степени встречалась в 2 раза чаще ( $\chi^2 = 2,04$ ,  $p = 0,15$ ), а ЗРП III почти в 3 раза чаще ( $\chi^2 = 1,43$ ,  $p = 0,23$ ), чем при поздней. Более отчетливо прослеживаются различия по тяжести ЗРП при сравнении суммарной частоты ЗРП II и III степеней при ранней и поздней ПЭ: 29,5 против 13,7% ( $\chi^2 = 3,79$ ,  $p = 0,05$ ), что в 1,6 раза чаще при ранней ПЭ. Полученные данные показывают, что патология маточно-плацентарно-плодового комплекса имеет большую патогенетическую вовлеченность при ранней ПЭ, однако отсутствие статистически значимых различий с поздней ПЭ указывает на то, что ишемия плаценты является важным, но дополнительным патогенетическим фактором в реализации ПЭ.

Было отмечено, что средние показатели АД и протеинурии, характеризующие как умеренную, так и тяжелую ПЭ, не имели достоверных отличий у женщин с ранней и поздней манифестацией данного осложнения. Соответственно I и II группам средние уровни АД при поступлении составили: АДсист. — 146 [143; 150] и 145 [142; 148] мм рт.ст. ( $p = 0,67$ ), АДдиаст. — 98 [93; 102] и 95 [91; 100] мм рт.ст. ( $p = 0,51$ ) при умеренной ПЭ; АДсист. — 170 [165; 176] и 165 [161; 170] мм рт.ст. ( $p = 0,58$ ), АДдиаст. — 119 [114; 123] и 115 [112; 118] мм рт.ст. ( $p = 0,49$ ) при тяжелой ПЭ. Уровень среднего АД при умеренной ПЭ был равен 109 [105; 112] и 107 [104; 112] мм рт.ст., при тяжелой ПЭ — 127 [123; 132] и 123 [120; 129] мм рт.ст. в I и II группах соот-

ветственно. Протеинурия при поступлении в разовой порции мочи составила: 1,32 [0,62; 1,78] и 1,20 [0,56; 1,65] г/л при умеренной ПЭ ( $p = 0,54$ ), 3,45 [3,07; 3,89] и 3,29 [2,89; 3,73] г/л при тяжелой ПЭ ( $p = 0,63$ ), соответственно при ранней и поздней реализации. Уровень суточной протеинурии в I и II группах составил: при умеренной ПЭ — 1,06 [0,65; 1,48] и 0,94 [0,53; 1,38] г/л, при тяжелой ПЭ — 3,95 [2,65; 4,61] и 3,78 [2,46; 4,43] г/л. Следовательно, полученные результаты отражают сопоставимость ранней и поздней ПЭ по основным критериям тяжести.

По мнению ряда авторов, к патогенетически значимым клиническим проявлениям при ПЭ относятся патологические типы суточной вариабельности АД, нарушенный сон, эпизоды гестационного сонного апноэ [15, 16, 17]. Проведенный межгрупповой анализ частоты встречаемости различных типов суточной вариабельности АД и характеристик сна не показал статистически значимых различий между ранней и поздней ПЭ ни по одному из показателей (табл. 2). Патологические типы суточной вариабельности АД (non-dipper — снижение АД ночью на 0-10%, night-picker — повышение АД ночью) были выявлены у 61,4% (27/44) беременных в I группе и у 50,0% (29/58) во II ( $\chi^2 = 1,30$ ,  $p = 0,25$ ), при этом эпизоды гестационного сонного апноэ диагностированы с аналогичной частотой в соответствующих группах. Около половины женщин в обеих группах имели нарушения сна в виде долгого засыпания, частых пробуждений, негативных сновидений, дневной сонливости (< 18 баллов): I группа — 43,2% (19/44), II — 41,2% (24/58) наблюдений ( $\chi^2 = 0,03$ ,  $p = 0,85$ ). Полученные данные подтверждают отсутствие клинической гетерогенности ранней и поздней неосложненной ПЭ. Беременные контрольной группы имели нормальный тип вариабельности АД (dipper — снижение АД ночь на

**Таблица 2. Особенности суточной вариабельности АД и характеристики сна у беременных группах сравнения (% (абс.ч.))**

**Table 2. Features of the daily variability of blood pressure and sleep characteristics in pregnant women (% (abs.))**

Характеристики	I группа (n=44)	II группа (n=58)	$\chi^2$	p
Особенности суточной вариабельности АД				
dipper	38,6 (17)	50,0 (29)	1,30	0,25
non-dipper	36,4 (16)	34,5 (20)	0,04	0,84
night-picker	25,0 (11)	15,5 (9)	1,42	0,23
Субъективная оценка характеристик сна				
22 и более баллов	36,4 (16)	41,4 (24)	0,26	0,61
19-21 баллов	20,4 (9)	17,2 (10)	0,17	0,68
18 и менее баллов	43,2 (19)	41,4 (24)	0,03	0,86
Гестационное сонное апноэ	61,4 (27)	50,0 (29)	1,30	0,25

*Примечание: в столбце  $\chi^2$  приведено значение данной статистики для таблицы сопряженности для номинальных признаков.*

*Note: Column  $\chi^2$  shows statistics for the contingency tables for nominal features.*

10-20%), при субъективной оценке характеристик сна все женщины набрали > 22 баллов (норма), эпизоды гестационного сонного апноэ не выявлены, что отражает сбалансированность адаптационных механизмов.

Выявленное сходство клинического течения ранней и поздней ПЭ было подтверждено и результатами лабораторного тестирования, при этом рассматриваемые показатели характеризовали основные звенья генеза данного осложнения. В литературе появляется все больше сведений о том, что в патогенезе ПЭ активное участие принимают дисметаболические механизмы [18, 19]. Нами выявлено (табл. 3, 4), что физиологические уровни НОМА-IR и инсулина, обеспечивающие в норме адекватное энергообеспечение плода, статистически значимо нарастают при ПЭ ( $p < 0,001$  по каждому показателю) и реализуют свои альтернативные эффекты, однако изменения при ранней и поздней формах не имели достоверных различий независимо от степени тяжести ПЭ (умеренная ПЭ —  $p_{\text{инс}} = 0,64$ ,  $p_{\text{НОМА-IR}} = 0,57$ ; тяжелая ПЭ —  $p_{\text{инс}} = 0,68$ ,  $p_{\text{НОМА-IR}} = 0,70$ ). При этом сохраненные функциональные резервы обеспечивают нормальный уровень глюкозы крови при физиологической беременности и при умеренной ПЭ (несмотря на формирование патологических ИР и ГИ) в обеих группах ( $p_{1-3} = 0,52$ ,  $p_{2-3} = 0,80$ ). Статистически значимое повышение уровня глюкозы при тяжелой ПЭ в обеих группах ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ), вероятно, обусловлено истощением и декомпенсацией механизмов адаптации. Изменения липидного профиля при беременности, имеющие атерогенную направленность, необходимы для поддержания ИР и энергообеспечения материнского организма в условиях перенаправления глюкозы к плоду [18]. У женщин I и II групп были выявлены патологические значения липидных показателей, которые достоверно различались с уровнями в контрольной группе ( $p < 0,001$  по всем показателям липидного

профиля), причем статистических различий между ранней и поздней ПЭ выявлено не было (табл. 3, 4).

Уровень лептина — гормона, участвующего в развитии ИР, провоспалительного состояния, эндотелиальной дисфункции, симпатикотонии, у беременных с ПЭ более чем в 3 раза превышал значение контрольной группы ( $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$ ), однако статистических различий между I и II группой выявлено не было ни при умеренной ( $p = 0,75$ ), ни при тяжелой ПЭ ( $p = 0,84$ ).

Как известно, развитие ПЭ ассоциировано с формированием в организме женщины нового временного органа — плаценты, обладающей мощнейшим эндокринным потенциалом. Концентрации синтезируемых плацентой ПЛ и ПАМГ-1, обладающих выраженным контринсулярным эффектом, статистически значимо выше у женщин I и II групп, в отличие от контроля ( $p < 0,001$  по каждому показателю), при этом отмечены статистически значимые различия между тяжелой ранней и тяжелой поздней ПЭ ( $p_{\text{ПЛ}}, p_{\text{ПАМГ-1}} = 0,04$ ). Патологическое действие более высоких уровней показателей при ранней ПЭ, вероятно, вносит свой вклад в скорость клинической манифестации путем более быстрого нарастания патологических ИР и ГИ.

Анализ содержания провоспалительных маркеров показал значительное превышение данных параметров при реализации ПЭ по сравнению с III группой ( $p < 0,001$  по всем показателям). В то же время при тяжелой ПЭ уровень ФНО- $\alpha$ , источником которого является в том числе и плацента, достоверно выше при ранней манифестации ( $p < 0,001$ ), что может быть объяснено более выраженными морфофункциональными нарушениями ФПК. Параллельно отмечено схожее у женщин I и II групп повышение содержания Л CD95+ и индекса активации лейкоцитов (табл. 3, 4). При этом кластер Л CD95+, характеризующий апоптотическую готовность лимфоцитов, индуцированному трофобластом, статисти-



**Таблица 3. Результаты лабораторного тестирования беременных с умеренной ранней и умеренной поздней ПЭ (Me [Q1;Q3])**

**Table 3. Laboratory test results for pregnant women with mild early and mild late PE (Me [Q1;Q3])**

Лабораторные показатели	I группа (n=44)	II группа (n=58)	p1-2	Контроль (n=30)
Глюкоза (ммоль/л)	4,1 [3,6;4,7]	4,2 [3,7;4,7]	0,82	4,3 [3,9;4,8]
Инсулин (пмоль/мл)	178,9x [166,5;191,7]	175,8 x [163,1;189,2]	0,64	67,1 [56,1;79,3]
НОМА-IR	4,26 x [3,64;4,93]	4,03 x [3,49;4,75]	0,57	1,69 [1,32;2,14]
ОХ (ммоль/л)	7,27 x [7,18;7,39]	7,23 x [7,15;7,34]	0,87	5,92 [5,53;6,42]
ТГ (ммоль/л)	3,57 x [3,45;3,75]	3,52 x [3,39;3,71]	0,76	2,21 [2,01;2,47]
ЛПВП (ммоль/л)	0,87 x [0,83;0,92]	0,90 x [0,85;0,94]	0,83	1,15 [1,09;1,21]
ТГ/ЛПВП	4,05 x [3,72;4,28]	3,97 x [3,65;4,22]	0,71	1,91 [1,68;2,25]
КА	7,3 x [6,6;7,8]	7,2 x [6,7;7,6]	0,79	4,1 [3,6;4,7]
Лептин (нг/мл)	96,5 x [90,7;103,0]	94,7 x [89,1;101,3]	0,75	34,6 [29,2;40,8]
Плацентарный лактоген (мг/л)	14,9 x [14,1;16,0]	14,5 x [13,7;15,7]	0,68	7,4 [6,2;8,7]
ПАМГ-1 (нг/мл)	83,7 x [77,3;89,1]	82,1 x [75,8;87,4]	0,74	21,9 [18,3;26,1]
Мочевая кислота (мкмоль/л)	453,4 x [425,2;477,8]	447,1 x [419,6;473,2]	0,66	245,9 [218,6;269,3]
Индекс активации лейкоцитов (M(SD);%)	96 (11) x	93 (10) x	0,57	0 (9)
Л CD95+ (%)	53,9 x [47,4;58,1]	50,6 x [45,2;56,7]	0,68	23,1 [20,9;26,5]
ЦЭК (кл/100мкл)	57 x [52;61]	55 x [49;60]	0,80	22 [16;27]
ФНО-α (пг/мл)	31,2 x [28,4;33,4]	29,4 x [26,8;31,7]	0,79	12,2 [10,7;14,8]
СРБ (мкг/мл)	36,2 x [33,3;39,7]	34,5 x [31,7;38,0]	0,72	13,5 [9,1;15,9]
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%)	69,4 x [66,2;72,1]	67,2 x [64,1;71,3]	0,67	47,4 [44,1;50,2]
ФН (мкг/мл)	509 x [488;537]	502 x [482;532]	0,69	349 [323;376]
Метаболиты NO (мкмоль/л)	21,5 x [19,2;23,6]	22,2 x [20,1;24,5]	0,73	44,6 [40,4;47,5]
ФРП (пг/мл)	230 x [215;252]	235 x [220;259]	0,71	582 [532;626]

Примечание: расчет статистической значимости по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони / методу ANOVA; x — статистически значимое отличие с контролем ( $p < 0,001$ ).

Note: Calculation of statistical significance by U-Mann-Whitney criterion with Bonferroni correction/ANOVA method; x — statistically significant difference with control ( $p < 0.001$ ).

чески значимо выше у женщин с ранней тяжелой ПЭ, по сравнению с поздней тяжелой ПЭ ( $p = 0,02$ ).

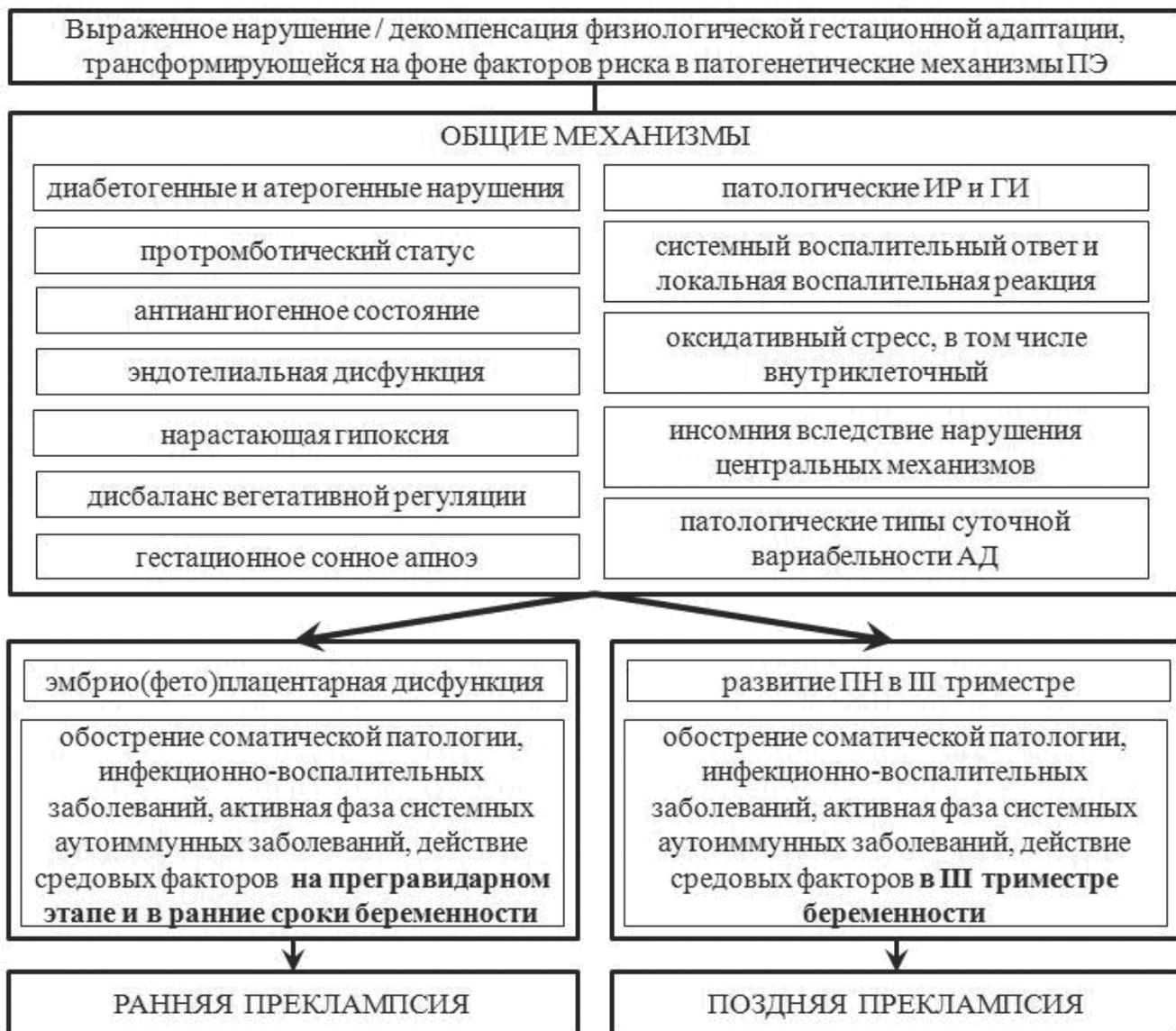
У беременных I и II групп выявлены патологические концентрации мочевой кислоты в сыворотке крови, реализующей свой вклад в развитие ПЭ через функциональную дестабилизацию эндотелия и активацию тромбоцитов. Межгрупповой анализ не показал статистических различий по данному показателю, как при умеренной, так и при тяжелой ПЭ ( $p_{\text{умер}} = 0,66$ ,  $p_{\text{тяж}} = 0,64$ ).

Большинство патогенетических механизмов ПЭ в той или иной степени участвуют в формировании эндотелиальной дисфункции, клиническим выражением которой выступают основные критерии ПЭ — АГ и протеинурия. Диабетогенные и атерогенные нарушения, активированное состояние иммунной системы, провоспалительный статус, гиперурикемия, оксидативный стресс, дисбаланс ангиогенных факторов вызывают функциональную дестабилизацию и гибель эндотелиоцитов. В результате нарастает количество ЦЭК в крови, концентрация ФН, выделяемого при повреждении эндотелия, значи-

тельно снижается содержание метаболитов NO, важнейшего вазопротектора и вазодилататора в организме. Статистический анализ не показал различий между ранней и поздней ПЭ по указанным показателям (умеренная ПЭ —  $p_{\text{ЦЭК}} = 0,80$ ,  $p_{\text{ФН}} = 0,69$ ,  $p_{\text{НО}} = 0,73$ ; тяжелая ПЭ —  $p_{\text{ЦЭК}} = 0,62$ ,  $p_{\text{ФН}} = 0,78$ ,  $p_{\text{НО}} = 0,63$ ). Возникающее одновременно с эндотелиальной дисфункцией протромбогенное состояние при ПЭ подтверждается повышением уровня как ФП, так и агрегации тромбоцитов, имеющей схожие значения в I и II группах ( $p_{\text{умер}} = 0,67$ ,  $p_{\text{тяж}} = 0,57$ ).

Показано, что у женщин с ПЭ содержание ФРП более чем в 2 раза ниже, по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,001$ ), что согласуется с общеизвестной тенденцией данного показателя. Значение параметра не имело статистических различий при умеренной ПЭ ( $p = 0,71$ ), однако при тяжелой ПЭ различия между I и II группами имели статистическую значимость ( $p = 0,03$ ).

Обобщая описанные клинико-патогенетические характеристики ранней и поздней ПЭ, развитие данных форм можно представить в виде схемы еди-



**Рисунок 1. Вовлеченность патогенетических механизмов и действующих факторов в формирование ранней и поздней ПЭ**

**Figure 1. Involvement of pathogenetic mechanisms and acting factors in the formation of early and late PE**

**Таблица 4. Результаты лабораторного тестирования беременных с тяжелой ранней и тяжелой поздней ПЭ (Ме [Q1;Q3])****Table 4. Laboratory test results for pregnant women with severe early and severe late PE (Me [Q1;Q3])**

Лабораторные показатели	I группа (n=44)	II группа (n=58)	p
Глюкоза (ммоль/л)	5,4 [3,8;7,3]	5,3 [3,7;7,1]	0,75
Инсулин (пмоль/мл)	227,5 [206,7;255,6]	221,2 [202,4;250,5]	0,68
НОМА-IR	7,65 [5,22;10,91]	7,27 [4,97;10,72]	0,70
ОХ (ммоль/л)	7,99 [7,74;8,23]	7,81 [7,57;8,04]	0,56
ТГ (ммоль/л)	3,96 [3,79;4,15]	3,83 [3,68;4,04]	0,59
ЛПВП (ммоль/л)	0,81 [0,76;0,87]	0,85 [0,79;0,89]	0,67
ТГ/ЛПВП	4,71 [4,39;5,14]	4,64 [4,35;5,08]	0,72
КА	8,5 [7,9;9,2]	8,4 [7,7;9,1]	0,81
Лептин (нг/мл)	114,3 [107,8;120,2]	113,6 [107,2;119,5]	0,84
Плацентарный лактоген (мг/л)	20,7 [17,6;23,9]	18,2 [15,2;20,4]	0,04
ПАМГ-1 (нг/мл)	107,6 [98,3;118,9]	98,2 [91,1;107,5]	0,04
Мочевая кислота (мкмоль/л)	531,7 [493,3;578,4]	523,5 [487,2;571,2]	0,64
Индекс активации лейкоцитов (M(SD);%)	150 (17)	147 (15)	0,68
Л CD95+ (%)	61,8 [57,7;66,3]	55,3 [51,6;59,1]	0,02
ЦЭК (кл/100мкл)	76 [68;85]	72 [66;82]	0,62
ФНО-α (пг/мл)	44,7 [41,2;47,3]	37,2 [34,1;40,6]	<0,001
СРБ (мкг/мл)	48,5 [43,7;54,9]	47,2 [43,3;52,4]	0,65
Агрегация тромбоцитов с коллагеном (%)	79,3 [76,2;85,4]	76,2 [72,0;81,6]	0,57
ФН (мкг/мл)	596 [565;647]	591 [558;640]	0,78
Метаболиты NO (мкмоль/л)	14,6 [11,1;18,0]	13,8 [10,5;17,3]	0,63
ФРП (пг/мл)	188 [167;209]	171 [146;190]	0,03

Примечание: расчет статистической значимости по критерию U-Манна-Уитни с поправкой Бонферрони / методу ANOVA.

Note: calculation of statistical significance by U-Mann-Whitney criterion with Bonferroni correction/ANOVA method.

ных патогенетических механизмов и действующих факторов (рис. 1).

Необходимо подчеркнуть, что в исследовании принимали участие беременные с ПЭ, которая не была осложнена выраженными полиорганными нарушениями. Это в некоторой степени ограничивает экстраполяцию полученных результатов на популяцию. Однако перед нами стояла задача оценить клинко-патогенетические особенности непосредственно ранней и поздней ПЭ, что не представляется возможным в условиях присоединения осложненной ПЭ, имеющих собственный патогенез, который мог повлиять на результаты исследования.

**Заключение.** Результаты проведенного сравнительного анализа клинко-лабораторных особенностей течения ранней и поздней неосложненной ПЭ показали, что патогенетически значимые нарушения центральной регуляции (инсомния, патологические типы суточной вариабельности АД), гестационное сонное апноэ, диабетогенные и атерогенные нарушения с формированием патологических ИР и ГИ, провоспалительный и протромбогенный статус, гиперурикемия, эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, антиангиогенное состояние имеют одинаковую закономерность как при ранней, так и при поздней ПЭ. Данное положение дополняется схожей выраженностью при ранней и поздней ПЭ основных критериев диагностики — АГ и протеинурии. Все это свидетельствует в пользу клинической и патогенетической идентичности выделяемых по срокам манифестации вариантов ПЭ.

Отсутствие статистически значимых различий в частоте диагностики ХПН свидетельствует о роли патологии ФПК в реализации как ранней, так и поздней ПЭ, при этом прослеживающаяся тенденция к формированию более тяжелых форм ЗРП и статистически значимые различия по ряду ассоциированных с плацентой показателей (ПЛ, ПАМГ-1, Л CD95+, ФНО- $\alpha$ , ФРП) отражают большую патогенетическую вовлеченность дисфункции эмбрио(фето)плацентарного комплекса при ранней ПЭ, что, возможно, в качестве дополнительного фактора альтерации ускоряет формирование и нарастание базовых механизмов ПЭ, связанных с нарушением энергопластического обеспечения роста и развития плода в условиях патологических ИР и ГИ.

Таким образом, ПЭ является единой клинической категорией, срок манифестации которой в каждом конкретном случае индивидуален и определяется степенью выраженности и вовлеченности базовых патогенетических механизмов на фоне дополнительных догестационных и периконцепционных факторов, генетической предрасположенности, патологии эмбрио(фето)плацентарной системы, что органично укладывается в общепризнанное мнение о полиэтиологичности ПЭ.

Совершенствование знаний об особенностях патогенеза ПЭ, изучение осложненных форм, повышение внимания исследователей к дисметаболическим механизмам развития данного осложнения открывает возможность поиска принципиально новых клинических подходов к прогнозированию, диагностике, профилактике, лечению и врачебной тактике с целью снижения материнской и перинатальной смертности, улучшения сложившейся демографической ситуации и качества жизни женщины в последующие периоды жизни.

**Азаматов А.Р.**

<http://orcid.org/0000-0003-0372-6889>

**Липатов И.С.**

<http://orcid.org/0000-0001-7277-743>

**Тезиков Ю.В.**

<http://orcid.org/0000-0002-8946-501X>

**Калинкина О.Б.**

<http://orcid.org/0000-0002-1828-3008>

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Конопляников А.Г., Симухина М.А. Преэклампсия и эклампсия: новые подходы к диагностике и оценке степени тяжести // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. — 2018. — Т. 6, № 4. — С. 25-30.
2. Стрижаков А.Н., Тимохина Е.В., Ибрагимов С.М. и др. Новые возможности дифференциального прогнозирования ранней и поздней преэклампсии // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2018. — Т. 12, № 2. — С. 55-61.
3. Ибрагимов С.М., Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н. и др. Материнские и перинатальные осложнения при тяжелой преэклампсии с ранним и поздним началом // Материалы IV Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием XIV областной фестиваль «Молодые ученые — развитию Ивановской области». — Иваново, 2018. — С. 158-159.
4. Mandade K., Singh K., Bhavthankar D.P. Outcome of expectant line of management in early onset (24-32 weeks) pregnancy induced hypertension // International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology. — 2017. — Vol. 6, № 5. — P. 1932-1941.
5. Сидорова И.С., Милованов А.П., Никитина Н.А. и др. Тяжелая преэклампсия и эклампсия — критические состояния для матери и плода // Акушерство и гинекология. — 2013. — № 12. — С. 34-40.
6. Kalafat E., Thilaganathan B. Cardiovascular origins of preeclampsia // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2017. — Vol. 29, № 6. — P. 383-389.
7. Цхай В.Б., Яметова Н.М., Домрачева М.Я. Современные теории патогенеза преэклампсии. Проблема функциональных нарушений гепатобилиарной системы у беременных // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2017. — Т. 11, № 1. — С. 49-55.
8. Maged A.M., Aid G., Bassiouny N. et al. Association of biochemical markers with the severity of pre-eclampsia // Int J Gynaecol Obstet. — 2017. — Т. 136, № 2. — P. 138-144.
9. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Радзинский В.Е., ред. Акушерство: национальное руководство; 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1080 с.
10. Сидорова И.С., Никитина Н.А. Преэклампсия как гестационный иммунокомплексный комплементопосредованный эндотелиоз // Российский вестник акушера-гинеколога. 2019. — Т. 19, № 1. — С. 5-11.
11. Bränn E., Edvinsson Å., Rostedt Punga A. et al. Inflammatory and anti-inflammatory markers in plasma: from late pregnancy to early postpartum // Sci Rep. 2019. — Vol. 9, № 1. — P. 1863.
12. Echeverria C., Eltit F., Santibanez J.F. et al. Endothelial dysfunction in pregnancy metabolic disorders // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2020. — № 2. — P. 165-175.
13. O'Gorman N., Wright D., Syngelaki A. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11-13 weeks gestation // American Journal of Obstetrics and Gynecology. — 2014. — Vol. 214, № 1. — P. 103-115.
14. Стрижаков А.Н., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. и др. Стандартизация диагностики и клиническая классификация хронической плацентарной недостаточности // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2014. — Т. 13, № 3. — С. 5-12.
15. Калачин К.А., Пырегов А.В., Шмаков Р.Г. Гестационное сонное апноэ. Связь беременности и преэклампсии с синдромом обструктивного апноэ сна // Альманах клинической медицины. — 2019. — Т. 47, № 3. — С. 266-275.
16. Altikardes Z.A., Kayikli A., Korkmaz H. et al. A novel method for dipper/non-dipper pattern classification in hypertensive and non-diabetic patients // Technol Health Care. — 2019. — Vol. 27, № S1. — P. 47-57.
17. Karan S., Ginosar Y. Gestational sleep apnea: have we been caught napping? // Int J Obstet Anesth. — 2016. — № 26. — P. 1-3.
18. Гордюнина С.В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы) // Проблемы эндокринологии. — 2013. — Т. 59, № 5. — С. 61-66.
19. Napso T., Yong H.E.J., Lopez-Tello J., Sferruzzi-Perri A.N. The role of placental hormones in mediating maternal adaptations to support pregnancy and lactation // Front Physiol. — 2018. — № 9. — P. 1091.



УДК 618.145

**Ф.Р. НУХБАЛА, Р.И. ГАБИДУЛЛИНА**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

## Ассоциация полиморфизма rs11841589 гена KLF5 с риском развития рака эндометрия

**Контактная информация:****Нухбала Фикрет Рагимоглы** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии им. В.С. Груздева**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бултерова, д. 49, **тел.** +7-950-313-37-34, **e-mail:** nuhbala\_fikret@mail.ru

**Цель.** Провести анализ распространенности вариантов полиморфизма rs11841589 гена KLF5 и определить ассоциацию с риском возникновения рака эндометрия у женщин.

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 161 жительница Республики Татарстан: 60 женщин с раком эндометрия (основная группа) и группа из 101 женщины без патологии эндометрия (контрольная группа). Средний возраст в основной группе составил 61,3 (8,8) лет, в группе контроля — 65,5 (5,4) лет ( $p < 0,05$ ). Определение полиморфизма, rs11841589 гена KLF5 проводилось методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Произведен  $\chi^2$ -тест, оценен показатель отношения шансов.

**Результаты.** Наличие аллеля G и генотипа G/G полиморфизма rs11841589 гена KLF5 не повышают риск развития рака эндометрия у женщин, проживающих на территории Республики Татарстан. Частота встречаемости аллеля G (72,5% против 79,7%;  $\chi^2 = 2,21$ ,  $p = 0,14$ ; ОШ = 0,67, 95% ДИ 0,40–1,14) и генотипа GG (55,0% против 66,3%;  $\chi^2 = 2,08$ ,  $p = 0,35$ ; ОШ = 0,62, 95% ДИ 0,32–1,19) не имела статистически значимых отличий у женщин с раком эндометрия по сравнению с контрольной группой. Распространенность аллелей и генотипов оказалась сопоставима с европейской.

**Заключение.** У 161 жительницы Республики Татарстан, включенных в исследование, ассоциации полиморфизма rs11841589 гена KLF5 с риском развития рака эндометрия не выявлено.

**Ключевые слова:** рак эндометрия, полиморфизм, ген.

(Для цитирования: Нухбала Ф.Р., Габидуллина Р.И. Ассоциация полиморфизма rs11841589 гена KLF5 с риском развития рака эндометрия. Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 87–89)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-87-89

**F.R. NUHBALA, R.I. GABIDULLINA**

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

## Association of KLF5 gene rs11841589 polymorphism with the risk of endometrial cancer

**Contact:****Nuhbala F.R.** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology named after V.S. Gruzdev**Address:** 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.** +7-950-313-37-34, **e-mail:** nuhbala\_fikret@mail.ru

**Objective.** To analyze the prevalence of KLF5 gene rs11841589 polymorphism variants and to reveal its association with the risk of endometrial cancer.

**Material and methods.** The study included 161 female residents of the Republic of Tatarstan. The main group consisted of 60 patients with endometrial cancer and the control group – of 101 women without endometrial pathology. The average age was 61.3 (8.8) y.o. in the main group and 65.5 (5.4) y.o. in the control group ( $p < 0.05$ ). Determination of KLF5 gene rs11841589 polymorphism was carried out with the method of real time polymerase chain reaction. The  $\chi^2$  test was performed and the odds ratio indicator was evaluated.

**Results.** It was established that the presence of the G allele and the G/G genotype of the KLF5 gene rs11841589 polymorphism does not increase the risk of endometrial cancer in women living in the Republic of Tatarstan. G allele (79.7% against 72.5%;  $\chi^2 = 2.21$ ,  $p = 0.14$ ; OR = 0.67, 95% CI 0.40–1.14) and G/G genotype (55.0% against 66.3%;  $\chi^2 = 2.08$ ,  $p = 0.35$ ; OR = 0.62, 95% CI 0.32–1.19) occurs in the endometrial cancer group and in the control group without statistical significance. The prevalence of alleles and genotypes of the KLF5 gene was comparable with the European one.

**Conclusion.** The study revealed that the associations of KLF5 gene rs11841589 polymorphism with the risk of endometrial cancer in the 161 female residents of the Republic of Tatarstan were not identified.

**Key words:** endometrial cancer, polymorphism, gene.

(For citation: Nuhbala F.R., Gabidullina R.I. Association of KLF5 gene rs11841589 polymorphism with the risk of endometrial cancer. Practical Medicine. 2020. Vol. 18, № 2, P. 87–89)

Проблемы клинической онкологии остаются в центре внимания медиков всего мира из-за постоянного роста заболеваемости злокачественными опухолями и малоутешительных результатов лечения. Согласно опубликованным данным ВОЗ, в 2018 году ожидалось 18,1 миллионов новых случаев и 9,6 млн. смертей от злокачественных новообразований (ЗНО) [1]. Онкологические заболевания занимают второе место среди причин смерти населения России, в 2017 году от злокачественных новообразований умерло 290,7 тыс. больных, что составляет 15,9% в общей структуре смертности. В целом по стране показатель распространенности злокачественных новообразований в 2018 году составил 2562,1 на 100 тыс. населения. За последние десять лет он увеличился на 40% [2]. Рак эндометрия является наиболее распространенным раком женской репродуктивной системы [3]. Рост заболеваемости раком эндометрия, отсутствие стратегии скрининга в женской популяции обуславливают необходимость дальнейших исследований.

**Цель.** Провести анализ распространенности вариантов полиморфизма rs11841589 гена KLF5 и определить ассоциацию с риском возникновения рака эндометрия у женщин.

**Материал и методы исследования.** В исследование включены 161 жительница Республики Татарстан: 60 женщин с раком эндометрия (основная группа) и группа из 101 женщины без патологии эндометрия (контрольная группа). Средний возраст в основной группе составил 61,3 (8,8) лет, в группе контроля — 65,5 (5,4) лет ( $p < 0,05$ ).

Критериями включения женщин в исследование явились: проживание в Республике Татарстан, рак эндометрия или отсутствие патологии эндометрия, подтвержденные гистологическим исследованием. Критерии исключения пациенток из исследования определялись наличием доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия и сочетанными видами злокачественных новообразований. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом Казанского ГМУ МЗ РФ (№ 6 от 25.06.2019). Участие женщин было конфиденциальным. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Определение полиморфизма rs11841589 гена KLF5 было проведено методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с помощью коммерческого набора реактивов фирмы «ТестГен» (Ульяновск, Россия). Предварительно была выде-

лена ДНК из лейкоцитов цельной крови пациенток, используя наборы реагентов «Проба Репид-Генетика» ООО «ДНК-Технология» (Москва, Россия). Амплификация и детекция участка исследуемого гена была выполнена на амплификаторе CFX96 (BioRad, США).

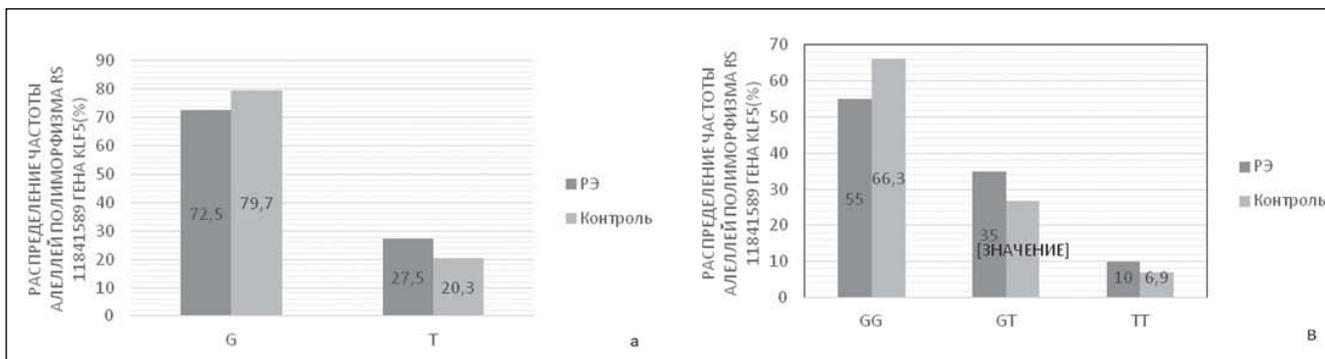
**Статистический анализ.** Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программного обеспечения Microsoft Excel 2013 версии для Windows и пакета прикладных программ GraphPadPrism 8.2.0. Для проверки гипотезы о законе распределения использовались критерий Колмогорова-Смирнова. Для количественных данных с нормальным распределением были использованы среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD). Для определения статистической значимости различий средних величин при нормальном распределении применялся t-критерий Стьюдента. За уровень значимости в исследовании принято  $p < 0,05$ . Проведены оценка подчинения распределения генотипов выборки равновесию Харди-Вайнберга и  $\chi^2$ -тест, а также оценен показатель отношения шансов (ОШ).

### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование rs11841589 гена KLF5 позволило выявить, что в группе пациенток с раком эндометрия (РЭ) соотношение гомозигот по Галлелю (GG), гетерозигот (GT) и гомозигот по Таллелю (TT) было 33 (55,0%), 21 (35,0%), 6 (10,0%), в контрольной группе — 67 (66,3%), 27 (26,7%), 7 (6,9%), соответственно. Распространенность аллелей и генотипов гена KLF5rs11841589 у женщин контрольной группы оказалась сопоставима с европейской популяцией (генотипы: GG — 52,3%, GT — 38,8%, TT — 8,9%; аллели: G — 71,7%, T — 28,3%) [4]. Частота аллеля G (72,5 против 79,7%;  $\chi^2 = 2,21$ ,  $p = 0,14$ ; ОШ = 0,67, 95% ДИ 0,40–1,14) и генотипа GG (55,0% против 66,3%;  $\chi^2 = 2,08$ ,  $p = 0,35$ ; ОШ = 0,62, 95% ДИ 0,32–1,19) не имела статистически значимых отличий у женщин с раком эндометрия по сравнению с контрольной группой (рис. 1а, в).

Распределение частот генотипов в локусе rs11841589 гена KLF5 в основной и контрольной группе соответствовало закону Харди-Вайнберга ( $\chi^2 = 0,9$ ,  $p = 0,34$ ;  $\chi^2 = 3,05$ ,  $p = 0,08$ , соответственно).

В результате поиска полногеномных ассоциаций (GWAS) было установлено, что rs11841589 гена



**Рисунок 1. Распределение частоты аллелей, полиморфизма rs11841589 гена KLF5(а) и распределение частоты генотипов, полиморфизма rs11841589 гена KLF5(в) у женщин с раком эндометрия (РЭ) и контрольной группы (Контроль).**

**Figure 1. Distribution of KLF5(a) gene rs11841589 polymorphism alleles frequencies and distribution of KLF5(в) gene rs11841589 polymorphism genotypes in women with endometrial cancer (EC) and control group (Control).**



KLF5 является одним из пяти однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с раком эндометрия, превосходящих общегеномное значение у женщин европеоидной расы [5]. Ген KLF5 является ассоциативным фактором транскрипции, регулирует клеточный цикл и играет роль в развитии матки, гомеостазе и онкогенезе [6-9]. Повышенные уровни KLF5 тесно связаны с активацией мутаций KRAS48, что наблюдается при раке эндометрия [10]. В проведенном нами исследовании, G аллель и G/G генотип гена KLF5 rs11841589 не увеличивали шанс развития рака эндометрия у 161 женщины, проживающих на территории Республики Татарстан, что, возможно, связано с недостаточностью мощностью выборки пациенток и обуславливает необходимость продолжения поиска.

### Выводы

В результате проведенного нами исследования у 161 жительницы Республики Татарстан в отличие от женщин в европейской популяции, ассоциации полиморфизма rs11841589 гена KLF5 с риском развития рака эндометрия не было выявлено. При этом, распространенность аллелей и генотипов оказалась сопоставима с европейской.

### Нухбала Фикрет Рагим оглы

<http://orcid.org/0000-0002-1244-7577>

### Габидуллина Р.И.

<http://orcid.org/0000-0002-7567-6043>

### ЛИТЕРАТУРА

1. Bray F. et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries // *A Cancer Journal for Clinicians*. — 2018. — P. 1-31. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2018. — 250 с.
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Dyba T., Randi G. et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018 // *Eur J Cancer*. — 2018. — № 103. — P. 356-387 doi: 10.1016/j.ejca.2018.07.005.
4. 1000 Genomes Project Phase 3, Ensembl 2019. Available at: <http://www.ensembl.org>
5. Cheng T.H., Thompson D.J., O'Mara T.A., Painter J.N., Glubb D.M. et al. Five endometrial cancer risk loci identified through genome-wide association analysis // *NatGenet*. — 2016. — №48 (6). — P. 667-674. doi: 10.1038/ng.3562.
6. Davis H., Lewis A., Spencer-Dene B., Tateossian H., Stamp G. et al. FBXW7 mutations typically found in human cancers are distinct from null alleles and disrupt lung development // *J Pathol*. — 2011. — №224. — P. 180-189. doi: 10.1002/path.2874.
7. Mutter G.L., Baak J.P., Fitzgerald J.T., Gray R., Neuberger D. et al. Global expression changes of constitutive and hormonally regulated genes during endometrial neoplastic transformation // *GynecolOncol*. — 2001. — №83. — P. 177-185.
8. Shi H., Zhang Z., Wang X., Liu S., Teng C.T. Isolation and characterization of a gene encoding human Kruppel-like factor 5 (IKLF): binding to the CAAT/GT box of the mouse lactoferrin gene promoter // *Nucleic Acids Res*. — 1999. — №27. — P. 4807-4815.
9. Simmen R.C., Pabona J.M., Velarde M.C., Simmons C., Rahal O., Simmen F.A. The emerging role of Kruppel-like factors in endocrine-responsive cancers of female reproductive tissues // *J Endocrinol*. — 2010. — №204. — P. 223-231. doi: 10.1677/JOE-09-0329.
10. Forbes S.A., Bhamra G., Bamford S., Dawson E., Kok C. et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC) *CurrProtoc Hum Genet*. — 2008. — Chapter 10:Unit 10 11. doi: 10.1002/0471142905.hg1011s57.

## НОВОЕ В МЕДИЦИНЕ. ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ



### КОЖУРА ФРУКТОВ И ОВОЩЕЙ - ЦЕННЫЙ ИСТОЧНИК ПОЛЕЗНЫХ СОЕДИНЕНИЙ

Елена Смирнова, врач-проктолог, онколог, призывает ряд овощей и фруктов употреблять исключительно с кожурой. В кожуре много клетчатки и витаминов, гораздо больше, чем в мякоти. Более того, состав связан во многом с цветом кожуры. К примеру, фиолетовый цвет баклажана свидетельствует о высокой концентрации антоцианов - антиоксидантов, спасающих клетки от разрушения, снижающих уровень воспаления и омолаживающих организм. В кожуре кабачка много антиоксиданта хлорофилла и витамина С.

Высокий уровень витамина С также можно найти в кожуре лимона и апельсина. Помимо этого, в ней есть клетчатка и

различные антиоксиданты. Эксперт советует измельчить кожуру цитрусовых и добавлять ее в йогурты или напитки.

А вот кожура яблок богата витаминами А и С, кальцием, фосфором, железом и антиоксидантами. Кожура картофеля содержит витамин С и клетчатку. Но зеленую кожуру есть не следует из-за содержания токсина - соланина. Кожура огурца является источником калия, витаминов группы В и бета-каротина. Его мякоть практически бесполезна.

Чтобы ощутить все полезные свойства овощей и фруктов, следует есть их в сезон. Искусственно выращенные с помощью большого количества удобрений овощи и фрукты содержат много нитратов, особенно их кожура, предупреждает медик.

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

УДК 656.071.61

**Л.А. КОЗЛОВ, Н.В. ЯКОВЛЕВ**

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

# Профессор В.С. Груздев — корифей науки и двигатель её достижений (к 100-летию Республики Татарстан)

### Контактная информация:

**Козлов Лев Александрович** — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии имени профессора В.С. Груздева

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** +7-906-115-16-56, **e-mail:** klev1930@yandex.ru

*Профессор В.С. Груздев 38 лет (1900-1938 гг.) работал в Казани. По меткому выражению его ученика — проф. П.В. Маненкова, он «...связал своей деятельностью прошлое отечественного акушерства и гинекологии с настоящим». По свидетельству учеников В.С. Груздев был многогранен. При ознакомлении с его публикациями чётко высвечиваются два направления жизненного интереса. Одно — непрерывное стремление к познанию истины тщательным выполнением научных исследований и второе — внедрение полученных результатов в практику и доведение сведений о них до населения. Происходящие в эти годы серьёзные политические и государственные изменения в стране не стали препятствием на его научно-практическом и популяризаторском пути. Более того, в непростые годы гражданской войны он не покинул, ставшим родным, город и любимую клинику, продолжая непрерывно свою работу во вновь образованной Татарской Автономной Советской Социалистической Республике. Правительство ТАССР отблагодарило его, установив мраморный памятник на могиле неутраченного труженика. В статье освещено признание коллег В.С. Груздева, как корифея науки и показана его просветительская деятельность. На некоторые публикации обращено особое внимание, в частности, обстоятельно изложена суть редкой брошюры В.С. Груздева «Наследственность».*

**Ключевые слова:** история медицины, Казанский медицинский университет, корифеи науки, В.С. Груздев.

(Для цитирования: Козлов Л.А., Яковлев Н.В. Профессор В.С. Груздев — корифей науки и двигатель её достижений (к 100-летию Республики Татарстан). Практическая медицина. 2020. Том 18, № 2, С. 90-96)  
DOI: 10.32000/2072-1757-2020-2-90-96

**L.A. KOZLOV, N.V. YAKOVLEV**

Kazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan

# Professor V.S. Gruzdev — coryphaeus of science and engine for scientific achievements (to the 100th anniversary of the Republic of Tatarstan)

### Contact:

**Kozlov L.A.** — MD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Prof. V.S. Gruzdev

**Address:** 49 Butlerov Str., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.** +7-906-115-16-56, **e-mail:** klev1930@yandex.ru

*Professor V.S. Gruzdev was working in Kazan for 38 years (1900-1938). According to his disciple Prof. P.V. Manenkov, he "...linked the past of the Russian obstetrics and gynecology with the present through his activity". By evidences of his disciples, Professor V.S. Gruzdev's activity was multisided. When we study his publications, we clearly see two areas of his interests. One is continuous strive for cognizing the truth by thorough performance of scientific research; the second is introducing the obtained results into practice and informing the people about it. The grave political and state changes which were taking place in the country at that time did not become an obstacle on his way of scientific-practical research and popularization. Moreover, in the hard years of civil war he did not leave the city, which became his home, and the clinic he loved, but continued his unrepeated work in the newly formed Tatar Autonomous Soviet Socialist Republic. The TASSR government thanked him by installing a marble monument on the tomb of this man of indefatigable industry. The article shows V.S. Gruzdev as a coryphaeus of science recognized by his colleagues and his enlightening activity. Some publications are paid special attention to, in particular, the essence of a rare booklet "Heredity" by V.S. Gruzdev.*

**Key words:** history of medicine, Kazan Medical University, coryphaei of science, V.S. Gruzdev.

(For citation: Kozlov L.A., Yakovlev N.V. Professor V.S. Gruzdev — coryphaeus of science and engine for scientific achievements (to the 100th anniversary of the Republic of Tatarstan). Practical medicine. 2020. Vol. 18, No. 2, P. 90-96)

Профессор В.С. Груздев, живя и работая в Казани 38 лет (1900-1938 гг, до своей смерти), все силы и время отдавал научным исследованиям во имя совершенствования акушерско-гинекологической помощи и подготовки кадров врачей. В 1926 году, открывая 7-й Всесоюзный съезд акушеров-гинекологов, профессор Д.О. Отт предложил избрать В.С. Груздева Почётным председателем как корифея науки [1].

При вступлении в 1900 году на должность заведующего кафедрой акушерства и женских болезней Казанского Императорского Университета (КИУ) В.С. Груздев определил своё кредо следующим образом: «И так, вот в чем *conditio sine qua non* будущих успехов акушерства и гинекологии, как практических отраслей медицины — в разработке чисто-научных основ их». Он придерживался этого принципа всю свою жизнь, публикуя результаты тщательных научных исследований, как в отечестве, так и за рубежом. Это принесло ему уважение и признание коллег. Он многократно приглашался для выступления с программными докладами на Российских, Всесоюзных съездах акушеров-гинекологов, Пироговском съезде врачей и Международных форумах.

Прежде всего, объективности ради, следует несколько слов сказать о непростой политической обстановке в России начала XX века: 1904 г. — японская война, 1905 г. — 1-ая Русская революция, 1906-1911 г. — Думский период (аграрная реформа, убийство Столыпина), 1914-1916 гг. — 1-ая мировая война, 1917 г. — две революции (февральская и октябрьская), 1918-1920 гг. — гражданская война, голод.

И вот на этом фоне молодой, только что приступивший к исполнению обязанностей 34-летний экстраординарный профессор в первый же учебный год решительно начал свою трудовую деятельность. Тщательная подготовка в доказанский период способствовала его успеху настолько, что на протяжении жизни ему четырежды поручали выступить на съездах с программными докладами.

### 1. Четыре эпизода из жизни проф. В.С. Груздева

**Первый эпизод.** На грани XIX-XX веков вёл спор о преимуществах и недостатках влагалищного и брюшностеночного вхождения в брюшную полость. Просматривая Перечень печатных работ проф. В.С. Груздева, мы обратили внимание на одну из его ранних публикаций — «К технике брюшных чревосечений» [2]. Открываем её и читаем: «*Громкое преимущество чревосечений по сравнению с влагалищным заключается, как известно, в большей доступности операционного поля взору и рукам оператора... . Зато, брюшное чревосечение по сравнению с рукавным, бесспорно представляет и некоторые крупные невыгоды ... главнейшая же невыгодная сторона его заключается в возможности более обширного и потому более опасного заражения брюшины*».

В связи с этим, автор подробнейшим (!) образом излагает обеспечение выполнения брюшных чревосечений. Считаю целесообразным кратко изложить размышления В.С. Груздева.

«*Все операции, соединенные со вскрытием брюшной полости, я делаю в нарочито для того*

*предназначенной операционной комнате ... . Накануне каждого чревосечения пол, стены и отчасти потолок операционной, а равно и находящаяся в ней мебель моется водой с зеленым мылом, обильно орошается водою же из гидропюльта, затем вытирается чистыми тряпками, смоченным в растворе сулемы, после чего операционная наполняется паром и запирается до начала операции.*

*Инструменты ... специально стерилизуются непосредственно перед операцией кипячением ... Вата, марля и т.п. материалы обеспложиваются паром под давлением в автоклаве... Во время операции инструменты размещаются в стеклянных чашках, наполненных карболовым раствором ... Губок при операциях я вовсе не употребляю; вместо них ... служат стерильные марлевые компрессы ... Для лигатур и швов при чревосечениях я пользуюсь шелком, кетгутотом и оленьими сухожилиями. Шелк стерилизуется кипячением в сулемовом растворе. Кетгут — стерилизуется сухим паром ... . Стерилизация оленьих сухожилий производится согласно указаниям проф. В.Ф. Снегирева ... перед операцией... теплую мыльную ванну, передеваются в стерильные полотняные костюмы ... надевают стерильные полотняные шапочки и марлевые чехлы на нижнюю часть лица ... Руки, участвующие в операции, обеззараживаются по Fürbringer'у ... Больной ... накануне операции делают 2 ванны и очищают кишечник ... каломелем..., дают внутрь азотнокислую соль висмута ... сбрасывают волосы на наружных половых частях, тщательно моют переднюю брюшную стенку теплой водой с зеленым мылом, спиртом и раствором сулемы ... кладут на нее на ночь смоченный в сулемовом растворе компресс, который снимают лишь перед операцией ... Пока большая засыпает ... еще раз тщательно вымывают ей брюшную стенку».*

Далее подробно излагается ход операции, ведение послеоперационного периода. В приложении он приводит краткие протоколы 100 чревосечений, сделанных за 2 года, с послеоперационной смертностью в 4% (для сравнения у его предшественника проф. Н.Н. Феноменова — 3,3%).

Как из рога изобилия посыпались публикации. За первые 10 лет работы В.С. Груздев опубликовал более 10 научных работ [3-13]. В итоге в 1909 году он впервые получил приглашение выступить с Программным докладом «К вопросу о границах применения лапаротомии с продольным разрезом, лапаротомии с разрезом по Пфанненштилю и кольпотомии в гинекологической практике» на 3-ем съезде акушеров-гинекологов Российской империи. Выступая, В.С. Груздев, на основании тщательного изучения литературы и собственного опыта, громкогласно заявил «...не подлежит сомнению, что и лапаротомия, и поперечный надлобковый разрез по Пфанненштилю, и кольпотомия одинаково заслуживают применения... и навсегда сохраняют права гражданства в современной гинекологии», положив этим конец длительному спору.

**Второй эпизод.** Вся жизнь В.С. Груздев «вёл борьбу» с раком матки. Итоги первого опыта он подвёл в монографии «К патологии и терапии рака матки» (14). На основании подробного и всестороннего анализа 596 наблюдений за больными раком матки, он с разочарованием писал «...что ни одна сторона ее не стоила мне такого труда и не вызыва-



ла такого горького чувства разочарования и беспомощности, как эта». Только 17,5% пациенток могли быть подвергнуты оперативному лечению, а остальные поступали в запущенном состоянии. Естественно, он искал способы лечения больных. В 1914 году в клинике была внедрена рентгенотерапия, а в 1916 г. — радиотерапия. Обнадёживающие результаты широко освещались в печати [15-20]. Результат — проблемный доклад «Борьба с раком матки в условиях современной действительности» на 7-ом Всесоюзном съезде [18]. Выводы из доклада о необходимости санитарно-просветительного ознакомления населения с опасностью рака и первыми признаками его, ознакомление врачей и среднего мед. персонала с ранней диагностикой рака матки, хирургическое лечение обязательно дополнять сочетанной лучевой терапией, проводить диспансеризацию больных, после тщательного обсуждения были внесены в резолюцию съезда. В стране было развёрнуто движение по созданию сети онкологических диспансеров. В ТАССР Республиканский онкологический диспансер был открыт в 1945 году.

**Третий эпизод.** Просматривая протоколы первых операций, обнаруживаем под №10 информацию о том, что В.С. Груздев выполнил **«3/III 1901 г. кесарское сечение по сохраняющему способу. ...На 22-й день после операции мать и ребенок выписаны здоровыми»**. Судя по дате, это КС было первым (!) в его практике. Смелый, но уверенный шаг. В те времена операция КС была «штучным товаром» из-за большой послеоперационной смертности. Первое обобщение итогов применения КС в России сделал В.М. Михайлов в диссертации «Средние русские акушерские итоги за 50 лет (1840-1890)», вышедшей в 1895 году. За 50 лет было сделано всего 42 операции КС. Это — первая в России статистика по КС. Н.И. Побединский (21) подсчитал, что за последующие 25 лет в России было сделано уже 445 КС. Это была вторая статистика, говорящая о том, что внедрение антисептики и асептики в хирургии способствовало повышенному интересу акушеров к КС, приведшем к 10-кратному увеличению его частоты. В.С. Груздев осторожно подошёл к выполнению КС и, следуя своему правилу, не торопился и долго не делал никаких сообщений об этом. И только лишь в отчёте [22] мы обнаружили указание о том, что в клинике за последующие 15 лет было сделано всего 8 (0,2%) операций КС и все с благополучным исходом.

В 1920 году в Казани при ГИДУВе открылась кафедра акушерства и гинекологии. Её возглавил ученик проф. В.С. Груздева — проф. А.И. Тимофеев. К концу третьего десятилетия XX века они в Казани в двух клиниках сделали 59 (1,17%) операций КС. Тщательный анализ результатов был опубликован в Казанском медицинском журнале [23]. Это дало основание выступить в 1928 году на 8-ом Всесоюзном съезде акушеров-гинекологов с программным докладом — «К современному положению вопроса об абдоминальном кесарском сечении».

К исходу третьего десятилетия XX века проф. В.С. Груздев и А.И. Тимофеев, на основании изучения соответствующей литературы и тщательного анализа своего опыта в двух клиниках города Казани, высказались за то, что на том этапе развития медицины КС уже заслуживает более широкого применения, при дальнейшей выработке строгих (!) показаний и обязательном (!) соблюдении условий ее выполнения. Они считали лучшей техникой следует признать трансперитонеальное, ретроэвизи-

кальное КС и предлагали внедрить с целью обезболивания местную инфильтрационную анестезию.

Вслед за их докладом, 11 содокладчиков высказали свое мнение по положениям, выдвинутым проф. В.С. Груздевым и А.И. Тимофеевым и поддержали дальнейшее изучение и более широкое внедрение в практику операции КС. В прениях по докладу и содокладам выступили 29 известных в стране и за рубежом акушеров-гинекологов. Их дискуссия (в общей сложности о 1008 операциях КС) изложена в «Трудах» съезда (Киев, 1930) на 11 страницах. И если любознательный читатель прикоснется к ним, то он почувствует тот жар, с которым отечественные ученые защищали судьбу матери и ее плода.

Полагаем, что в 1928 году по результатам этого 8-го Всесоюзного съезда акушеров-гинекологов можно считать законченным первый этап внедрения КС в России. Начался второй этап — шествие этой операции по всей стране, продолжавшийся 50 лет и закончившийся в 1979 году в Оренбурге на Объединённом Пленуме Правлений Всесоюзного и Всероссийского научных медицинских обществ акушеров-гинекологов.

**Четвёртый эпизод.** В преддверии своего 70-летия проф. В.С. Груздев опубликовал масштабную работу «Маточные кровотечения», в которой он очень подробно изложил свой взгляд на этиологию маточных кровотечений, привёл классификацию и рекомендовал методы лечения. Важность темы и глубина изложения её обеспечили включение текста в БМЭ [24]. Сам же В.С. Груздев, озабоченный популяризацией знаний, выступил с докладом на заседании акушерско-гинекологической секции научной медицинской ассоциации Татарской Республики и опубликовал статью «Маточные кровотечения» отдельным оттиском, чтобы обеспечить ознакомление с вопросом более широкий круг практических врачей. Кратко изложим суть вопроса.

Уже первым абзацем автор привлекает внимание читателя: *«Из всех органов человеческого тела вообще и организма женщины, в частности, ни один не является так часто источником кровотечения, как матка»*. И далее приводит подробный анализ причин маточных кровотечений, основываясь на классификации Гальбана. Особое внимание он уделил так называемым «овариальным причинам». Он имел на это полное право, так как на протяжении всей трудовой жизни держал во внимании вопросы эндокринологии в гинекологии и интенсивно вёл научные работы с помощью учеников. Подробности любознательный читатель найдет в нашей публикации (25).

Проф. В.С. Груздев прежде всего выделил *«...первичные расстройства функций яичников эндокринного характера... В норме созревание фолликулов, их лопанье, образование жёлтых тел и их обратное развитие происходит с правильной циклическостью, соответственно которой варьирует и гормональная деятельность яичников, ведущих к циклическим изменениям мукозы тела матки и ежемесячным кровотечениям»*.

И дальше говорит, что если зреющие фолликулы *«не будут достигать полной зрелости, не будут подвергаться... лопанью... и не будут иметь место образование жёлтых тел, то это, конечно, не может не отразиться на гормональной функции яичников и тем самым на состоянии матки»*. В этих случаях при отсутствии жёлтого тела, по выражению проф. В.С. Груздева, «аномально большое» количество



**Рисунок 1. В.С. Груздев во время учёбы в академии**  
**Figure 1. V.S. Gruzdev when studying at the Academy**

фолликулярного гормона вызывает гиперемию матки и «гlandsулярно-кистозную гиперплазию» мукозы. В итоге развивается кровотечение.

И далее — самое интересное: «Какая доля участия в происхождении метростазии падает на гиперфункцию фолликулов и какая — на отсутствие гормональной деятельности жёлтых тел, — на этот счёт у современных авторов существует значительное разногласие: один из них, как Schroder, склонны приписывать здесь главную роль фолликулам, другие, как Adler, — отсутствию жёлтых тел, а всего вероятнее, что оба эти момента оказывают влияние на развитие метростазии. Во всяком случае последняя (выделено нами) занимает весьма видное место среди причин маточных кровотечений вообще и отдельных форм их, в частности, напр., пубертатных и климактерических кровотечений».

Проф. В.С. Груздев считал, что «Особенно часто ведут к маточным кровотечениям расстройства гормональной деятельности щитовидной железы и гипофиза, хотя и другие эндокринные железы могут принимать участие в их возникновении», поэтому при выборе лечебных мер против кровотечений, относящихся к этой подгруппе «...надо иметь в виду, с одной стороны, то, какая эндокринная железа заинтересована в данном случае, а с другой — то, гипофункция или гиперфункция данной железы ведёт к кровотечениям. Так, при кровотечениях, зависящих от аплазии щитовидной железы, Kertmaier рекомендует вводить препараты последней, а при кровотечениях, наблюдаемых при аденоме гипофиза, прибегать к облучению мозгового придатка».

Читатель! Это сказано было в 1934 году. Не удивительно, что ему уже в четвёртый раз поручили сделать Программный доклад «Маточные кровотечения» на IX Всесоюзном Съезде акушеров-гинекологов. Воистину — Корифей науки.

Кроме вышесказанного, проф. В.С. Груздев выступил в 1910 году на 5-ом Международном конгрессе акушеров и гинекологов в Петербурге [26], в 1912 г. на 6-ом Международном съезде акушеров

и гинекологов в Берлине и в 1913 г. — на XII Пироговском съезде врачей.

Особо следует отметить гражданственность и патриотизм В.С. Груздева в выступлении на 1-ом Поволжском съезде врачей, состоявшемся в Казани в 1923 году. Он задаёт вопрос: «Революционная гроза, пронесшаяся над родною нивою, наряду с сорными травами вырвала, естественно, и некоторые ценные колосья... Последовавшая за тем общая разруха, голод, эпидемии... сделали положение русского врача... настолько тяжёлым и материально, и особенно морально, что перед нами действительно стал вопрос: что же делать дальше?»

И отвечает: «Работать! Это должно быть нашим лозунгом, товарищи! Работать притом на научной почве, ибо лишь наука в силах помочь человеку не только покорить враждебные ему силы природы, но и переработать телесное и душевное существо самого человека... лишь наука, и только наука, в силах обеспечить счастье и благо человечества».

## 2. В.С. Груздев — популяризатор достижений науки.

«Заслуживает внимания стремление и умение В.С. Груздева передавать свои знания другим... знакомить своих слушателей со всеми достижениями науки. ...Это желание ярко выразилось в его ...опубликовании научно-популярных статей по вопросам акушерства и гинекологии».

(П.В. Маненков — «В.С. Груздев». М., 1952).

В.С. Груздев, будучи студентом Петербургской военно-медицинской академии, под руководством проф. В.А. Манассеина получил первые навыки научных исследований. Успешность первых научных шагов В.С. Груздева была отмечена премией С.П. Боткина и золотой медалью (рис. 1).

В стенах академии он проявил литературную и популяризаторскую деятельность. Сотрудничал в медицинской газете «Врач», созданной проф. В.А. Манассеином. Вместе с издателем П.П. Сойкиным основал научно-популярный журнал «Природа и люди» и был редактором всех его отделов.

Обладая целеустремлённостью к знаниям, В.С. Груздев изучил большое количество публикаций по специальности за 1897, 1898 и 1899 годы, став широко образованным акушером-гинекологом. Рефераты изученных публикаций в виде «Обзоров» важнейших работ по акушерству и гинекологии он опубликовал в журнале «Русский архив патологии, клинической медицины и бактериологии» за 1899-1901 гг.

В 1900 году, будучи уже профессором кафедры, свою вступительную лекцию «Задачи современного акушерства и гинекологии» существенно доработал и в 1902 году во втором номере газеты «Русский врач» опубликовал свой знаменитый «Взгляд на прошлое, настоящее и будущее акушерско-гинекологической науки». Проанализировав большой материал и доступным языком изложив свой взгляд на действительность, он показал, что успехи работы практического врача акушера-гинеколога полностью зависят от результатов научных исследований животрепещущих вопросов. Поэтому одной из своих задач он считал необходимость «...перелить эти приобретенные науки в народную среду, пустить их, так сказать, во всеобщий оборот, словом и примером передать их слушателям с тем, чтобы через их посредство народная масса воспользовалась благи-ми результатами научных завоеваний».

1906 год — в Журнале акушерства и женских болезней он публикует очерк об истории акушерства и гинекологии в России (27), показав в нём самобытность и главные этапы, которыми шла акушерско-гинекологическая наука в России. При ознакомлении с первоисточником, прежде всего, обратило на себя внимание мнение редакции журнала о том, что очерк: «...прочтётся с глубоким интересом, как оригинальный труд, основанный на изучении первоисточников и вышедший из-под пера знатока истории акушерства в России».

Проф. В.С. Груздев, находясь в это время в 40-летнем возрасте, ясно понимал, что «История русской гинекологии и особенно русского акушерства обнимает собою гораздо менее продолжительную эпоху, нежели история их западноевропейских сестёр: русское акушерство народилось лишь в половине XVIII века, т.е. тогда, когда в Западной Европе эта отрасль медицины имела уже за собою многовековое прошлое». Поэтому, он с особой тщательностью в 4-х разделах изложил полуторавековое развитие как подготовки врачей и акушеров, так и становление практического акушерства и гинекологии в России.

1913 год — в докладе на XII Пироговском съезде врачей разъясняет проблему внематочной беременности (28).

В 1914 году публикует брошюру «Уроды и уродства» [29], содержащую большое количество иллюстраций, с последующим включением части материала, представляющего интерес для врача, в своё руководство «Курс акушерства и женских болезней» (1922) и в 25-й том БМЭ 1934 года. Этот очерк, содержащий историю взглядов на уродства, классификацию и отдельные виды их, представляет большой интерес не только в популярном отношении, но и для врачей, а в музее кафедры со времён В.С. Груздева до сего времени хранится набор макропрепаратов для демонстрации студентам.

В 1917 году, в год двух революций, он публикует брошюру «Наследственность» (см. дальше).

1922 — публикует отчёт о деятельности Общества врачей при КГУ (30).

В 1924 году выходит его книга «Луи Пастер» на татарском языке.

1925 — статья к 5-летию ГИДУВа (31).

1926 — статья о 25-летнем пути Казанского медицинского журнала (32).

В 1926 году — публикует по заказу «Взгляд на историю и современное состояние эмбриологии» (33).

В 1927 г. (в 1931 г. второе издание) — глава «История гинекологии» в первом отечественном Руководстве по женским болезням под редакцией Л.А. Кривского. Тогда же — глава «История акушерства» в руководстве своего ученика М.С. Машиновского.

1928 — статья «60-летие общества врачей при Казанском университете» в Казанском мед. ж., 1928, № 1.

1929 г. — доклад о всемирно известном бактериологе «И.Г. Савченко» на заседании Общества врачей при Казанском университете и публикация в Казанском медицинском журнале (1929, № 1). В.С. Груздев, сам не будучи бактериологом, но пользуясь долголетней службой вместе и тесными дружескими отношениями, дал краткое, но очень ёмкое по содержанию описание научной деятельности Ивана Григорьевича Савченко. При этом, особо подчеркивая его истинную кристальную честность,

прямоту и искренность, писал: «Никогда не шёл он кривыми путями, никогда не подлаживался к «сильным мира сего». Он всегда открыто высказывал свои убеждения и горячо, иногда даже запальчиво отстаивал их, касались ли они научных вопросов, или вопросов морального характера». Отметил, что ученики его работали не только в Перми, Иркутске, Казани, но и в Москве, и в Париже.

Исключительное значение имеют работы В.С. Груздева по истории акушерства и гинекологии в России. Эти исследования он начал с истории кафедры акушерства и женских болезней Петербургской медицинской академии. Пересмотрел архив академии, собрал и изучил печатные работы, выполненные в академии, проанализировал и обобщил полученные исторические факты. Итогом явился «Исторический очерк кафедры акушерства и женских болезней Императорской Военно-медицинской академии и соединённой с нею академической акушерско-гинекологической клиники» (СПб, 1898).

В Казани он показал кафедру и клинику, как один из центров развития акушерско-гинекологической науки, как школу квалифицированных акушерско-гинекологических кадров, как лечебное учреждение, стоящее на уровне современных научных требований. Особо подчёркивал значение Казанской клиники для восточных окраин европейской части России и для Сибири [34, 35, 36].

Отдельной страницей вписывается в просветительскую деятельность проф. В.С. Груздева, его работа по возвращению в 1921 году к жизни Казанского медицинского журнала (37), который прекратил издание в 1916 году. По свидетельству проф. П.В. Маненкова «Не было такой жертвы, которую В.С. Груздев не приносил бы для своего журнала, не было такого труда, который бы он пожалел для него. Ему приходилось выполнять работу не только редактора, но и корректора. Бывали и такие моменты, когда он не только редактировал и корректировал журнал, но и сам лично наблюдал за печатанием, систематически посещая типографию» (38).

К сказанному необходимо добавить результат многолетней плодотворной работы проф. В.С. Груздева в БМЭ. Им опубликованы разделы: «влагалище» (1928, т. 5), «гинекология» (1928, т. 7), «уроды и уродства» (1934, т. 25), «патология родов» (1934, т. 29), «роды» (1934, т. 29), «матка», «маточные кровотечения», «функциональные заболевания матки», «анатомия и гистология матки» (1936, т. 17).

Наконец, особо следует отметить публикацию В.С. Груздевым мало кому известной брошюры «Наследственность» [39], в которой он подробно и доходчиво изложил основы новой, настойчиво заявившей о себе науки — генетики. Привлекает внимание то, что труд этот В.С. Груздев выполнил и опубликовал всего лишь через 35 лет после опубликования Г. Менделем своих законов наследования признаков. Сегодня, редкость этой брошюры побуждает к краткому изложению её сути. В библиотеках медицинского университета и медицинской академии её не оказалось. Единственный экземпляр обнаружился в отделе редких книг библиотеки имени Лобачевского КФУ.

В самом начале текста В.С. Груздев выступил как патриот Родины, изложив свою гражданскую позицию на ситуацию, сложившуюся в то время. Он считал, что «Мировая война и непосредственно ею вызванная русская революция поставили на очередь



разрешение широчайших социальных вопросов. Наша обширная родина поглощена пересозданием всего своего общественного строя, причём руководящие движением идеологи социализма мечтают о фактическом осуществлении у нас начал свободы, равенства и братства, о всеобщем счастье, о превращении всех обитателей России... в свободных, равноправных, счастливых и полезных для родины граждан».

При этом далее сетует, что «Среди громких голосов, раздающихся в настоящее время со страниц свободной печати, в заседаниях многочисленных съездов и т. п. — голосов, под влиянием которых издаются регулирующие жизнь новой России законы, почти не слышно представителей науки вообще и естественных наук в частности».

Задавшись вопросом, какие указания могла бы дать положительная наука для наилучшего достижения цели, он отмечает, чтобы жители превратились «... в свободных, равноправных, счастливых, полезных для родины граждан, им необходимо быть здоровыми, нормальными душевно и телесно. Для этого... необходима соответствующая среда, такие внешние условия, при которых бы человеческий организм мог нормально жить и развиваться, — необходимо достаточное питание, удовлетворяющее требованиям жилища, правильная смена труда и отдыха и т. д. и т. д.».

Изложив значение внешних условий, он подробно на 30 страницах рассказал о достижениях генетики в этом вопросе. Рассказ основан на тщательном изучении публикаций 37 авторов по вопросам наследственности, вышедших после опубликования Г. Менделем своих исследований (Опыты над растительными гибридами, 1865), и сопровождён 21 рисунком. Брошюра — настоящее наглядное пособие для изучения начал генетики.

Говоря о физиологических основах наследственности, он писал: «Ещё прежде, чем микроскоп позволил выяснить эту основу, изучение вопроса о наследственности было поставлено на правильную научную дорогу, причём отцом науки о наследственности явился австрийский монах Мендель». Статья его, по мнению В.С. Груздева, осталась незамеченной современниками потому, что в то время «...результаты, полученные Менделем при его опытах, далеко не согласовывались с теорией Дарвина».

Тем не менее, научные исследования по вопросам наследственности проводились. В.С. Груздев, приводя результаты наблюдений Гальтона, Пирсона, Иогансена, Вейсмана, Бетсона, пишет: «Прошло целых тридцать пять лет... когда его труд был вновь открыт, привлёк всеобщее внимание учёного мира важностью заключающихся в нём идей и сделался общепризнанной основой генетики. ... Наконец, Де-Фриз, Чермак и Корренс, пришедшие (1900 г.-Л.К.), не зная работы Менделя, к тем же выводам, к каким пришёл и этот последний, доставили окончательно торжество идеям скромного австрийского монаха».

И далее В.С. Груздев продолжает, что хотя с тех пор прошло менее 20 лет, тем не менее «на заложенном Менделем фундаменте возникла масса разнообразных работ и о наследственности выросла целая огромная литература, сформировалась, повторяем, наука о наследственности».

Установив приоритет, В.С. Груздев подробно, доходчиво и наглядно изложил открытые Менделем законы наследования признаков и многочисленные

важные дополнения, внесённые его последователями. В брошюре находим фамилии: Баур, Негели, Соундерс, Вуд, Богданов, Неринг, Пеннет, Бовери, Гейдер, Херст, Реомюр, Брандт, Бишоф, Бехштейн, Львов, Зельгейм, Гипп, Гёкли, Биффен, Лонсе, Донкастер. При этом подчеркнул, что Вейсман «... впервые обратил внимание на содержащиеся в ядрах половых клеток хромосомы, как на материальную основу наследственности».

Закончив обзор многочисленных работ и говоря о громадном научном значении их результатов, В.С. Груздев указал, что главную роль в процессе эволюции играют те изменения, «которые обуславливаются получаемыми организмом по наследству зачатками — мутациями».

Завершая рассказ и подчёркивая большое практическое значение научных исследований, проф. В.С. Груздев отмечает, что знание законов генетики является путеводной нитью для животноводов и полагает, что «Наиболее широкие горизонты открывает, однако, применение законов наследственности в области социологии».

И добавляет: «Разумеется, надо быть крайне осторожным в практическом осуществлении указанной задачи. Прав проф. Богданов, говоря, что крайний менделистический взгляд ведёт к таким выводам о воспитании, нравственном усовершенствовании, об отношении к слабым и отягощённым наследственностью, о которых и подумать страшно... счастье человечества во всяком случае не в широком распространении слоновьего здоровья и не в выбрасывании за борт таких «больных», как Достоевский, Гоголь, даже Ньютон и Дарвин. Потребуется ещё очень много усилий, терпеливой работы, прежде чем законы евгеники займут видное место в ряду государственных законов».

В заключение говорит, что «... в известных — правда пока не широких — пределах наука о наследственности может уже и теперь быть призвана к служению на благо общества, — не потому, конечно, как утверждает Донкастер, «нация, которая первая сумеет провести законы этой науки в практику жизни, быстро приобретёт мировое господство», а потому, что этим путём всё человечество приблизится к идеалу здоровья и счастья. ... Не надо и нам совершенно игнорировать их при выработке практических мер для обновления всего общественного строя нашей родины».

Читатель, обрати внимание: в год двух революций в России (февральской и октябрьской) профессор В.С. Груздев, несмотря на все потрясения, заботится о популяризации достижений науки, объясняя научную и практическую важность её. Он был убеждён, что работать нужно «... на научной почве, ибо лишь наука в силах помочь человеку не только покорить враждебные ему силы природы, но и переработать телесное и душевное существо самого человека, без какой переработки никакие социальные реформы, как - бы широки и радикальны они ни были, не в состоянии избавить человечество от разъедающих его социальных недугов. ... Я добывал - бы к этому: работать не в одиночку, не в разброд, а соединёнными силами».

Пост скрипт. В 60-х годах XX-го столетия начался ренессанс генетики. Преподавателей высших школ обязали пройти курсы переподготовки. В 1970-ом году дошла очередь до казанского мед. института. Заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 проф. Рауза Гатаевна Бакиева получила приглашение, но по причине пенсионного возрас-

та решила воздержаться от поездки и предложила доценту Л.А. Козлову заменить её. Так, в год 100-летия со дня рождения В.И. Ленина, один из авторов настоящего очерка месяц провёл в Москве в институте Генетики человека, знакомясь с основами этой науки. Тогда-то вспомнилась брошюра В.С. Груздева. Возвратившись в Казань, она была найдена в отделе редких книг библиотеки Лобачевского, прочитана, и законспектирована. В 1976 году состоялось совместное заседание научных обществ акушеров-гинекологов и историков медицины по случаю 110-летия со дня рождения проф. В.С. Груздева. В числе выступлений был и наш доклад о его «Наследственности». Таким образом, осуществилась реабилитация этой забытой работы.

В 2020 году исполняется 155 лет со дня публикации Г. Менделем статьи «Опыты над растительными гибридами» (1865) и 103 года со дня выпуска В.С. Груздевым брошюры «Наследственность» (1917), что и побудило к составлению данного очерка.

**«Зарыты в нашу память на века  
И даты, и события, и лица.  
А память, как колодец глубока.  
Попробуй заглянуть — наверняка  
Лицо — и то неясно отразится».  
(В.С. Высоцкий, «Память», 1972)**

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Труды VП-го Всесоюзного съезда гинекологов и акушеров. — Ленинград, 1967.
2. Груздев В.С. К технике брюшных чревосечений // Русский Врач, 1903. — № 1, 2.
3. Груздев В.С. Уретропластика по идее проф. М.С. Субботина в гинекологической практике // Русский Врач. — 1902. — № 32.
4. Груздев В.С. К вопросу о перекручивании ножки яичниковых опухолей // Врачебная газета. — 1903. — № 17.
5. Груздев В.С. К терапии пузырных свищей у женщин // Русский Врач. — 1904. — № 3.
6. Груздев В.С. К вопросу о так называемых «возвращающихся фиброидах» матки // Русский Врач. — 1904. — № 9.
7. Груздев В.С. К вопросу о кистах жёлтых тел яичника // Журнал акушерства и женских болезней. — 1905. — № 1.
8. Груздев В.С. К вопросу об инородных телах в брюшной полости и об отношении к ним брюшины // Русский Врач. — 1906. — № 30.
9. Груздев В.С. К вопросу об осложнении влагалищно-пузырных свищей ущемлением вывороченного пузыря // Русский Врач. — 1907. — № 4.
10. Груздев В.С. К вопросу о границах применения лапаротомии с продольным разрезом, лапаротомии с разрезом по Pfannenstiellю и кольпотомии в гинекологической практике // Журнал акушерства и женских болезней. — 1909. — № 12.
11. Груздев В.С. К диагностике и терапии гигантских опухолей женской половой сферы // Журнал акушерства и женских болезней. — 1910. — № 2.
12. Груздев В.С. К вопросу о замене резиновых перчаток в акушерско-гинекологической практике // Новое в медицине. — 1910. — № 2.
13. Груздев В.С. Полная атрезия рукава в начале беременности // Практический врач. — 1910. — № 2.
14. Груздев В.С. К патологии и терапии рака матки // Русский Врач. — 1911. — № 13.
15. Груздев В.С. Радиотерапия рака матки // Казанский медицинский журнал. — 1922. — № 1.
16. Груздев В.С. К радиотерапии рака матки. Труды 1-го Поволжского Съезда Врачей в г. Казани. 1923. — Казань.
17. Груздев В.С. К радиотерапии рака матки // Казанский медицинский журнал. — 1924. — № 1.
18. Груздев В.С. Борьба с раком матки в условиях современной действительности. Труды VII Всесоюзного съезда гинекологов и акушеров. — Л., 1927.
19. Груздев В.С. Оперативное лечение рака матки. В кн.: Малиновский М.С., Кватер Е.Л. — Рак женской половой сферы. — 1931. — 1931.
20. Елин Д.З. Радиотерапия рака матки. — 1928. — Казань.
21. Побединский Н.М. Успехи кесарского сечения в России за последние 25 лет. — 1913. — М.
22. Горизонтов Н.И. и соавт. Сб. работ по акушерству и гинекологии, посвященный проф. В.С. Груздеву к 25-летию его врачебно-ученой деятельности. — 1917-1923. — Петроград.
23. Груздев В.С., Тимофеев А.И. К современному положению вопроса об абдоминальном кесарском сечении // Казанский медицинский журнал. — 1928. — № 8.
24. Груздев В.С. Маточные кровотечения. Сб. работ КГМИ. Казань. — 1934. — № 5-6. — БМЭ. — 1936. — Т. 17.
25. Козлов Л.А., Яковлев Н.В. Профессор В.С. Груздев и его школа у истоков эндокринологии // Практическая медицина. — 2017. — № 7, (108).
26. Груздев В.С. Казанская акушерско-гинекологическая клиника, её состояние и деятельность. — 1910. — СПб.
27. Груздев В.С. Краткий очерк истории акушерства и гинекологии в России // Журнал акушерства и женских болезней. — 1906. — № 3, 6, 10.
28. Груздев В.С. Несколько наблюдений над внематочною беременностью // Практический врач. — 1913, № 34, 35.
29. Груздев В.С. Уродства и уроды. Знание для всех. — 1914. — № 10.
30. Груздев В.С. Отчёт о деятельности общества врачей при Казанском университете в 1921 году и взгляд на его задачи в будущем // Казанский медицинский журнал. — 1922. — № 1.
31. Груздев В.С. Казанский государственный институт для усовершенствования врачей им. В.И. Ленина (к 5-летию института) // Казанский медицинский журнал. — 1925. — № 4.
32. Груздев В.С. К 25-летию Казанского медицинского журнала // Казанский медицинский журнал. — 1926. — № 1.
33. Груздев В.С. Взгляд на историю и современное состояние эмбриологии // Вестник знания. — 1926. — № 6.
34. Груздев В.С. К 100-летию акушерско-гинекологической клиники Казанского медицинского института. Сб. работ КГМИ за 1933 г. — 1934. — Казань. — № 5-6.
35. Груздев В.С. К столетию (103-летию) акушерско-гинекологической клиники Казанского Госмединститута. Труды КГМИ. — 1935. — Т. 4.
36. Груздев В.С. Краткий обзор деятельности кафедры акушерства и гинекологии и факультетской акушерско-гинекологической клиники Казанского государственного университета за время с 1916 по 1929. Труды КГМИ. — 1935. — Т. 4.
37. Козлов Л.А., Яковлев Н.В. Профессор В.С. Груздев — корифей и просветитель // Казанский медицинский журнал. — 2011. — Т. ХСП, № 5.
38. Маненков П.В. В.С. Груздев (1866-1938). — 1952. — М.
39. Груздев В.С. Наследственность. Знание для всех. — 1917.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ МАТЕРИАЛОВ В ЖУРНАЛ «ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА»

Журнал «Практическая медицина» включен в перечень ВАК (01.12.2015)

- электронная версия на сайте научной библиотеки ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru));
- архивная версия журнала – [www.pmarchive.ru](http://www.pmarchive.ru);
- сайт редакции – [www.mfvf.ru](http://www.mfvf.ru)

**Перед отправкой статьи в редакцию просим Вас внимательно ознакомиться с условиями опубликованного на данной странице Лицензионного договора.**

**Обращаем Ваше внимание, что направление статьи в редакцию означает согласие с его условиями.**

1. Рукописи статей представляются в электронном виде на e-mail главного редактора — д.м.н., профессора Мальцева Станислава Викторовича — [maltc@mail.ru](mailto:maltc@mail.ru).

2. Журнал ориентирован на представителей медицинской науки и практикующих врачей различных специальностей, поэтому приветствуются статьи по результатам проведенных научных исследований, лекций для специалистов на актуальные темы и обзоры литературы, отражающие современное состояние проблем диагностики, профилактики и лечения отдельных заболеваний и синдромов.

### Объем статей:

- для оригинальной работы — не более 10 страниц;
- для лекции или обзора литературы — не более 15 страниц;
- для описания клинического наблюдения — не более 5 страниц.

3. Вместе со статьей отдельными файлами направляются отсканированное направляющее письмо учреждения, заверенное ответственным лицом (проректор, зав. кафедрой, научный руководитель

**! НЕ ДОПУСКАЕТСЯ НАПРАВЛЕНИЕ В РЕДАКЦИЮ РАБОТ, КОТОРЫЕ ОПУБЛИКОВАНЫ В ДРУГИХ ИЗДАНИЯХ ИЛИ ОТПРАВЛЕННЫ ДЛЯ ПУБЛИКАЦИИ В ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ**

работы), и отсканированный Лицензионный договор на имя главного редактора профессора Мальцева Станислава Викторовича.

**4. При оформлении материала (лекции, обзора, оригинальной статьи) необходимо соблюдать следующий порядок изложения текста:**

- Ф.И.О. всех авторов, указать ответственного автора для переписки;
- учреждение(я), в котором(ых) работают авторы, его почтовый адрес с индексом. При наличии нескольких авторов и учреждений необходимо указать нумерацией принадлежность автора к конкретному учреждению;
- дополнительная информация обо всех авторах статьи: ученая степень, ученое звание, основная должность, телефон (рабочий, мобильный), e-mail;
- название статьи (не допускаются сокращения);
- текст статьи: введение (актуальность статьи с обоснованием постановки цели и задачи исследования); материал и методы; результаты; обсуждение; заключение (для оригинальных статей);
- список литературы.

5. К каждой статье необходимо написать два структурированных резюме на русском и английском языках объемом от 15 до 30 строк (введение, цель исследования, материал и методы, результаты, заключение/выводы). Обращаем внимание авторов на необходимость составления качественных резюме для каждой статьи. Резюме, не повторяя статьи, дает возможность ознакомиться с ее содержанием без обращения к полному тексту, т.е. краткое содержание статьи с ее основными целями исследования, пояснениями, как было проведено исследование, и результатами. Английский вариант резюме не должен быть дословным переводом русскоязычного резюме.

В конце резюме с красной строки нужно указать 3-5 ключевых слов или выражений, которые отражают основное содержание статьи.

6. Текст печатается в текстовом редакторе Word, шрифт Times — New Roman, размер шрифта (кегель) — 12 пунктов, междустрочный интервал — 1,5. Нумерация страниц — внизу, с правой стороны. Текст статьи не должен дублировать данные таблиц.

7. Рисунки должны быть четкими, фотографии — контрастными. Электронные версии рисунков, фотографий, рентгенограмм представляются в формате .jpeg с разрешением не менее 300 ppi и шириной объекта не менее 100 мм. Таблицы, графики и диаграммы строятся в редакторе Word, на осях должны быть указаны единицы измерения. Иллюстративный материал с подписями располагается в файле после текста статьи и списка литературы и, за исключением таблиц, обозначается словом «рисунок». Число таблиц не должно превышать пяти, таблицы должны содержать не более 5-6 столбцов.

8. Все цифровые данные должны иметь соответствующие единицы измерения в системе СИ, для лабораторных показателей в скобках указываются нормативные значения.

При использовании в статье малоупотребительных и узкоспециальных терминов необходим терминологический словарь. Сокращения слов и названий, кроме общепринятых сокращений мер, физических и математических величин и терминов, допускается только с первоначальным указанием

полного названия и написания соответствующей аббревиатуры сразу за ним в круглых скобках. Употребление в статье необщепринятых сокращений не допускается.

При описании лекарственных препаратов должно быть указано международное непатентованное наименование (МНН). Торговое название, фирма-изготовитель и страна производства описываемых лекарственных препаратов, биологически активных добавок и изделий медицинского назначения могут быть указаны в случае участия компании-производителя в разделе «Лекарственные препараты и оборудование».

В этом случае публикация сопровождается формулировкой «реклама» или «на правах рекламы». Все названия и дозировки должны быть тщательно выверены.

9. Список использованной в статье литературы прилагается **в порядке цитирования источников, а не по алфавиту**. Порядковый номер ссылки должен соответствовать порядку его цитирования в статье. В тексте указывается только порядковый номер цитируемого источника в квадратных скобках в строгом соответствии со списком использованной литературы (не более 30-35 источников).

В списке литературы указываются:

- при цитировании книги: фамилии и инициалы авторов, полное название книги, место, издательство и год издания, количество страниц в книге или ссылка на конкретные страницы;
- при цитировании статьи в журнале: фамилии и инициалы авторов (если авторов более четырех, то указывают три, добавляя «и др.» или «et al.»), полное название статьи, полное или сокращенное название журнала, год издания, том, номер, цитируемые страницы;
- в статье допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ, но не сами диссертации, так как они являются рукописями.

Список литературы должен быть оформлен в соответствии с **ГОСТ Р 7.0.5-2008 «Библиографическая ссылка. Общие требования и правила составления»**. С текстом можно ознакомиться на нашем сайте, а также посмотреть правильное оформление списка литературы на примере (см. ниже). Авторы статей несут ответственность за неправильно оформленные или неполные данные по ссылкам, представленным в списке литературы.

10. Все присланные работы подвергаются рецензированию. Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала. Статьи, не оформленные в соответствии с данными правилами, к рассмотрению не принимаются и авторам не возвращаются.

В связи с повышением требований к оформлению публикуемых материалов, а также в целях увеличения Ваших показателей цитируемости и видимости в международном научном сообществе просим Вас зарегистрироваться на сайте <https://orcid.org> и указать в статье идентификационный код (ORCID ID).

**За публикации статей с аспирантов плата не взимается. Для этого аспирант к присылаемой статье должен приложить документ, подтверждающий его статус, заверенный печатью и подписью руководства учреждения. В случае публикации статьи аспиранта он указывается первым автором.**

#### **Редакция не практикует взимание платы за ускорение публикации.**

Если по результатам рецензирования статья принимается к публикации, редакция предлагает автору(ам) оплатить расходы, связанные с проведением предпечатной подготовки статьи (корректурой, версткой, согласованием, почтовыми расходами на общение с авторами и рецензентами, пересылкой экземпляра журнала со статьей автора). Стоимость расходов определяется из расчета 500 рублей за каждую машинописную страницу текста, оформленную согласно настоящим Правилам. Автору(ам) направляют счет на оплату на

e-mail, указанный в статье. Сумму оплаты можно перечислить на наш счет в любом отделении Сбербанка России, Наши реквизиты:

**Наименование получателя платежа:** ООО «Практика»

ИНН 1660067701, КПП 166001001

**Номер счета получателя платежа:** 40702810962210101135 в Отделении № 8610 СБЕРБАНКА РОССИИ г. Казань, Приволжское отделение № 6670 г. Казань

БИК 049205603

К/с 3010181060000000603

**Наименование платежа:** издательские услуги

**Плательщик:** ФИО ответственного автора статьи, за которую производится оплата

После проведения оплаты просим предоставить квитанцию об оплате издательских услуг по факсу (843) 267-60-96 или по электронной почте [dir@mfv.ru](mailto:dir@mfv.ru) с обязательным указанием ОТВЕТСТВЕННОГО автора и НАЗВАНИЯ статьи.



## Статистический анализ

**I.** Описание статистического анализа должно быть представлено в виде подраздела под названием «Статистический анализ» в конце раздела «Материалы и методы».

**II.** Необходимо указать, какое программное обеспечение использовалось для статистического анализа данных (название и номер версии пакета программ, компанию-производителя). Необходимо подробно описать используемые в работе статистические методы, цели их применения с указанием данных, в отношении которых они применялись.

**III.** Для описания количественных данных, **имеющих нормальное распределение**, следует использовать среднее арифметическое ( $M$ ) и стандартное отклонение ( $SD$ ), которые рекомендуется представлять в формате  $M (SD)$ , а не  $M \pm SD$ . Т.е., например, не  $5,2 \pm 3,2$ , а  $5,2 (3,2)$ . При распределении признаков, **отличающемся от нормального**, следует описывать их в виде медианы с указанием 25-го и 75-го перцентилей в формате ( $Me(Q1;Q3)$ ). Качественные показатели рекомендуется представлять, как в абсолютных, так и в (%) относительных величинах.

**Стандартную ошибку среднего ( $m$ ) для описания вариабельности данных применять не рекомендуется.**

**IV.** В описании статистического анализа необходимо указать, какая величина уровня значимости ( $p$ ) принята за критическую при интерпретации результатов статистического анализа. Следует указывать точные значения  $p$  с двумя знаками после запятой (например,  $p = 0,03$  или  $0,22$ ) или до первого отличающегося от нуля знака. Для близких к нулю значений указывается  $p < 0,001$ . Это наименьшее значение  $p$ , которое требуется указывать.

**V.** В примечаниях к таблицам с межгрупповыми сравнениями необходимо указать статистический метод, применявшийся для сравнения.

**VI.** Согласно "ГОСТ Р 50779.10-2000 «Статистические методы. Вероятность и основы статистики. Термины и определения», М.: Госстандарт России", в текстах статей **термин "Достоверность различий" использовать не рекомендуется: следует писать «Статистическая значимость».**

### Пример оформления раздела «Статистический анализ»:

Статистический анализ полученных результатов проводился в программе SPSS Statistics 22.0. Анализ количественных данных на нормальность распределения проводился с помощью критерия Шапиро-Уилка. Оценка значимости различий количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием  $t$ -критерия Стьюдента для независимых выборок. Оценка значимости различий количественных данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, проводилась с использованием  $U$ -критерия Манна-Уитни. Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, рассчитывалось среднее арифметическое и стандартное отклонений  $M(SD)$ . Для количественных данных, не имеющих нормального распределения, рассчитывалась медиана, первый и третий квартили ( $Me [Q1;Q3]$ ). Оценка значимости различий качественных данных проводилась с использованием критерия хи-квадрат. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение  $p < 0,05$ .

Ответы на все вопросы по применению статистического анализа в статьях, направляемых в журнал «Практическая медицина», можно получить:

Ланг Т., Альтман Д. Основы описания статистического анализа в статьях, публикуемых в биомедицинских журналах. Руководство «Статистический анализ и методы в публикуемой литературе (САМПЛ)». Медицинские технологии. Оценка и выбор. 2014; 1(15): 11–16.

## Пример оформления статьи

**И.И. ИВАНОВА<sup>1</sup>, А.А. ПЕТРОВ<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Казанский государственный медицинский университет, г. Казань

<sup>2</sup>Ижевская государственная медицинская академия, г. Ижевск

# Острые и хронические нарушения мозгового кровообращения

### Контактная информация:

**Иванова Ирина Ивановна** — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры неврологии и нейрохирургии

**Адрес:** 420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.** 8 (843) 222-22-22, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

### Резюме:

**Цель работы ...**

**Материал и методы...**

**Результаты...**

**Заключение (выводы)...**

**Ключевые слова:** эпилепсия, острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, лечение.

DOI...

**I.I. IVANOVA<sup>1</sup>, A.A. PETROV<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Kazan State Medical University, 49 Butlerov Str., Kazan

<sup>2</sup>Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

# Acute and chronic disorders of cerebral circulation

### Contact:

**Ivanova I.I.** — Ph. D (medicine), Assistant of the Department of Neurology and Neurosurgery

**Address:** 36 Butlerov St., 420012, Kazan, Russian Federation, **tel.:** +7 (843) 272-41-51, **e-mail:** ivanova@yandex.ru

### Summary:

**The objective ...**

**Materials and methods ...**

**Results: ...**

**Conclusion ...**

**Key words:** epilepsy, acute and chronic disorders of cerebral circulation, treatment.

Основной текст статьи.....  
Указать ORCID всех авторов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Власов П.Н., Шахабасова З.С., Филатова Н.В. Эпилепсия, впервые возникшая у пожилого пациента: диагностика, дифференциальная диагностика, терапия // Фарматека. — 2010. — №7. — С. 40-47.
2. Cloyd J., Hauser W., Towne A. Epidemiological and medical aspects of epilepsy in the elderly // Epilepsy Res. — 2006. — Vol. 68. — P. 39-48.
3. Гехт А.Б. Современные стандарты ведения больных эпилепсией и основные принципы лечения // Consilium medicum. — 2000. — Т. 2, № 2. — С. 2-11.
4. Карлов В.А. Эпилепсия. — М.: Медицина, 1992. — 336 с.
5. Hauser W.A. Epidemiology of Epilepsy // Acta Neurologica Scandinavica. — 1995. — Vol. 162. — P. 17-21.
6. Гехт А.Б. Эпилепсия у пожилых // Журнал неврологии и психиатрии. — 2005. — Vol. 11. — С. 66-67.

**Мы будем рады сотрудничать с Вами!**  
**С уважением, редакция журнала «Практическая медицина»**