

Impact Factor: 6.145

ISSN: 2181-0990
DOI: 10.26739/2181-0990
www.tadqiqot.uz

JRHUNR

JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH



TADQIQOT.UZ

VOLUME 4,
ISSUE 3 **2023**

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

Журнал репродуктивного здоровья и уро-
нефрологических исследований

JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

Главный редактор: Б.Б. НЕГМАДЖАНОВ

Учредитель:

Самаркандский государственный
медицинский университет

Tadqiqot.uz

Ежеквартальный
научно-практический
журнал

№ 3
2023

ISSN: 2181-0990
DOI: 10.26739/2181-0990

Главный редактор: Chief Editor:

Негмаджанов Баходур Болтаевич
доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой Акушерства и гинекологии №2
Самаркандского Государственного медицинского университета

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of the Obstetrics and Gynecology Department
No. 2 of the Samarkand State Medical University

Заместитель главного редактора: Deputy Chief Editor:

Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
доктор медицинских наук, профессор
Заведующая кафедрой Акушерства и гинекологии Ташкентского
Государственного стоматологического университета

Doctor of Medical Sciences, Professor
Head of Departments of Obstetrics and Gynecology
Tashkent State Dental University

ЧЛЕНЫ РЕДАКЦИОННОЙ КОЛЛЕГИИ | MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

Луис Альфонсо де ла Фуэнте Хернандес
(De La Fuente Hernandez Luis Alfonso)
профессор, член Европейского общества репродукции
человека и эмбриологии (Prof. Medical Director of
the Instituto Europeo de Fertilidad. (Madrid, Spain))

Зуфарова Шахноза Алимджановна
Республиканский центр репродуктивного здоровья
населения, директор, д.м.н., профессор -
(Republican Center for Reproductive Health of Population,
Director, Doctor of Medical science, Professor)

Агабабян Лариса Рубеновна
к.м.н., профессор Самаркандского
государственного медицинского университета
Candidate of Medical Sciences, Professor,
Samarkand State Medical University

Зокирова Нодира Исламовна
д.м.н., профессор, Самаркандского государственного
медицинского университета (Doctor of Medical Sciences,
Professor, Samarkand State Medical University)

Кадыров Зиёратшо Абдуллоевич
д.м.н., профессор Эндоскопической урологии факультета
непрерывного медицинского образования медицинского
института РУДН, (Россия)
Doctor of Medical Sciences, Professor, of Endoscopic
Urology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical
Institute of the Russian Peoples Friendship University, (Russia).

Пахомова Жанна Евгеньевна
д.м.н., профессор Ташкентской медицинской
академии, председатель ассоциации
акушеров-гинекологов Республики Узбекистан
Doctor of Medical Sciences, Professor of the Tashkent
Medical Academy, Chairman of the Association
of Obstetricians and Gynecologists of the Republic of Uzbekistan

Ответственный секретарь:
Махмудова Севара Эркиновна
PhD по медицинским наукам, Самаркандского
государственного медицинского университета
PhD in Medical Sciences, Samarkand State Medical University

Окулов Алексей Борисович
д.м.н., профессор Московского государственного
медико-стоматологического университета (Россия)
Doctor of Medical Sciences, professor Moscow State
University of Medicine and Dentistry (Russia).

Аллазов Салах Алазович
д.м.н., профессор Самаркандского государственного
медицинского университета
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Samarkand State Medical University

Ахмеджанова Наргиза Исмаиловна
д.м.н., Самаркандского государственного
медицинского университета
Doctor of Medical Sciences, Samarkand
State Medical University

Негматуллаева Мастура Нуруллаевна
д.м.н., профессор Бухарского медицинского института
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Bukhara Medical Institute

Локшин Вячеслав Нотанович
д.м.н., профессор, член-корр. НАН РК,
президент Казахской ассоциации
репродуктивной медицины (Казахстан)
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Corresponding Member of the National Academy
of Sciences of the Republic of Kazakhstan,
President of the Kazakhstan Association
of Reproductive Medicine (Kazakhstan).

Аскеров Арсен Аскерович
д.м.н., профессор Кыргызско-Российского
Славянского университета, президент Кыргызской
ассоциации акушеров-гинекологов и неонатологов
Doctor of Medical Sciences, Professor, Kyrgyz - Russian
Slavic University, President of the Kyrgyz Association
of Obstetricians and Neonatologists

Зокиров Фарход Истамович
PhD по медицинским наукам, Самаркандского
государственного медицинского университета
PhD in Medical Sciences,
Samarkand State Medical University

Page Maker | Верстка: Хуршид Мирзахмедов

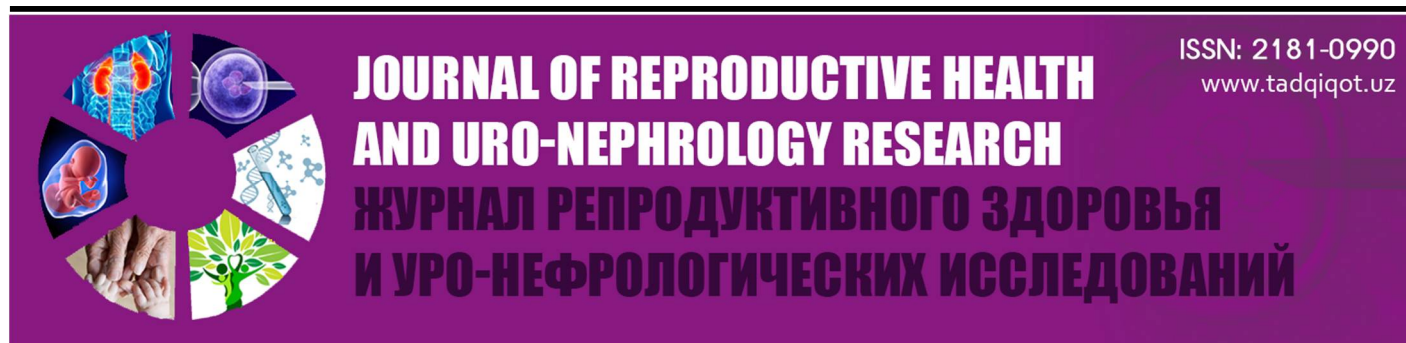
Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz
ООО Tadqiqot город Ташкент,
улица Амира Темура пр.1, дом-2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Телефон: +998 (94) 404-0000

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz
Tadqiqot LLC the city of Tashkent,
Amir Temur Street pr.1, House 2.
Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz
Phone: (+998-94) 404-0000

1. Абдуллаева Лагя Мирзатуллаевна, Абдусаматова Барно Эркиновна	
ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ – ЧТО ОБ ЭТОМ ИЗВЕСТНО ПОДРОСТКАМ?/SOG'LOM TURMUSH TARZI-O'SMIRLAR BU HAQDA NIMANI BILISHADI?/ A HEALTHY LIFESTYLE-WHAT DO TEENAGERS KNOW ABOUT IT?.....	7
2. Абдуллаева Лагя Мирзатуллаевна, Сафарова Лола Алиаскаровна	
СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН/ OIV INFEKSIYASI BILAN CHALINGAN AYOLLARNING GESTATIONAL VA PERINATAL ASORATLARINI QIYOSIY TAILILI/ HIV INFECTION AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS.....	17
3. Абдураимов Тимур Файзуллаевич	
СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА И РАННЕЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ СЕПСИСОМ/ MODERN POSSIBILITIES OF SCREENING AND EARLY IDENTIFICATION OF CRITICAL CONDITIONS IN OBSTETRICS CAUSED BY SEPSIS/ SEPSIS TUFAYLI KELIB CHIQQAN AKUSHERLIKDA KRITIK HOLATLARNI SKRINING VA ERTA ANIQLASHNING ZAMONAVIY IMKONIYATLARI.....	23
4. Агабабян Лариса Рубеновна, Раббимова Нафиса, Ахмедова Азиза Тайировна, Мунинова Замира Муминовна	
СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН/ THE STATE OF THE CERVIX IN PRIMIPAROUS WOMEN/ BIRINCHI HOMILADOR AYOLLARDA BACHADON BO'YNI HOLATI.....	29
5. Азизова Гуззал Джамбуловна, Асатова Мунира Мирюсуповна	
ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ВНУТРИОВАРИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ/ STUDY OF THE ROLE OF INTRAOVARIAL FACTORS IN THE REGULATION OF STEROIDOGENESIS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME/TUXUMDON POLIKISTIK SINDROMIDA STEROIDOGENEZNI BOSHQARISHDA INTRAOVARIAL OMILLARNING ROLINI O'RGANISH.....	35
6. Азамкулова Нозима Одилжоновна, Иргашева Севара Уткуровна	
МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19/ MENOPAUSAL TRANSITION AND MENOPAUSAL SYNDROME IN WOMEN AFTER THE COVID-19/ COVID-19 BILAN KASALLANGAN AYOLLARDA MENOPAUSAL DAVRI VA KLIMAKTERIK SINDROMINING KECISHI.....	41
7. Акрамов Баходир Рахмонович, Матлубов Мансур Муратович	
ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТОВ АНЕСТЕЗИИ НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ К ВНЕУТРОБНЫМ УСЛОВИЯМ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ/ EFFECT OF ANESTHESIA VARIANTS ON THE COURSE OF THE EARLY POSTNATAL ADAPTATION PERIOD OF NEWBORNS WHO ARE BORN TO WOMEN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA/ SHIFOXONADAN TASHQARI ZOTILJAM BILAN OG'RIGAN HOMILADORLARDAN TUG'ILGAN CHAQALOQLARNING ERTA POSTNATAL DAVRDA MOSLASHUVCHANLIGIGA ANESTEZIYA USULLARINING TA'SIRI.....	47
8. Аллаёров Баходир Курамбаевич	
РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-CoV-2/ TREATMENT RESULTS OF WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY DUE TO SARS-CoV-2 INFECTION/ SARS-COV-2 INFEKSIYASI FONIDA FETOPLATSENTAR YETISHMOVCHILIGI BO'LGAN AYOLLARNI DAVOLASH NATIJALARI.....	53
9. Алиева Дильфуза Абдуллаевна, Холмуродова Адиба Шермаматовна	
ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ/ INNOVATIVE DIAGNOSTIC METHODS IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF THE UTERINE CERVIX/ BACHADON BO'YNI INTRAEPITHELIAL NEOPLAZIYASI BO'LGAN BEMORLARDA INNOVATSION DIAGNOSTIKA USULLARI.....	59
10. Аскарова Зебо Зафаржановна, Алиева Дильфуза Абдуллаевна	
ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИОД ПЕРИМЕНОПАУЗЫ/ BREAST DISEASES IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA DURING THE PERIMENOPAUSE/ PERIMENOPAUZA DAVRIDA ENDOMETRIY GIPERPLAZIYASI BO'LGAN AYOLLARDA SUT BEZI KASALLIKLARI.....	64
11. Ахорова Шахноза Отабековна, Азизова Гуззал Джамбуловна, Нишанова Фируза Пулатовна	
ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН В АСПЕКТЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ/ HORMONAL BACKGROUND IN THE ASPECT OF MISSION OF PREGNANCY/ ODATLANGAN HOMILADORLIKNI KO'TARA OLMASLIKDA GORMONAL FON ASPEKTLARI.....	69
12. Ашурова Венера Иргашевна	
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ/ FEATURES OF PREGNANCY, DELIVERY AND THE POSTPARTUM PERIOD IN HIV-INFECTED WOMEN WHO RECEIVED ANTIRETROVIRAL THERAPY/ ANTIRETROVIRUS TERAPIYA QABUL QILGAN OIV-INFEKSIYASI BILAN KASALLANGAN AYOLLARNING HOMILADORLIK, TUG'RUQ VA TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRINING KECISH XUSUSIYATLARI.....	74
13. Ашурова Умида Алишеровна, Нажмутдинова Дилбар Камаритдиновна, Абдуллаева Лагя Мирзатуллаевна	
ХАРАКТЕРИСТИКИ, СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТОРОВ ОКСИТОЦИНА/ OXYTOSIN RECEPTORS: CHARACTERISTICS, STRUCTURE AND FUNCTIONAL FEATURES/ OKSITOTSIN RETSEPTORLARINING XUSUSIYYATLARI, TUZILISHI VA FUNKTSIONAL XUSUSIYYATLARI.....	79
14. Закирова Нодира Исламовна, Закирова Фотима Исламовна, Абдуллаева Нигора Эркиновна	
ФАКТОРЫ РИСКА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ/ RISK FACTORS FOR MATERNAL MORTALITY/ ONALAR O'LIMI UCHUN XAVF OMILLARI.....	86
15. Джаббаров Юлдуз Касымовна, Абдиева Сетора Ахмаджон кизи	
ФАКТОРЫ РИСКА РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ/ RISK FACTORS FOR PREGNANCY VOMITING/ HOMILALILIKDA QISHISHNING XAVF FATORLARI.....	90
16. Ильясов Азизбек Бахтиярович	
ЦИТОКИНЫ – КЛЮЧЕВАЯ ДОМИНАНТА В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА/ CYTOKINES ARE A KEY DOMINANT IN THE DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE INFECTION OF THE FETUS/ SITOKINLAR - BACHADON ICHI HOMILA INFEKTSIYA TASHHISIDA ASOSIY DOMINANTASI.....	95

17. **Ильясов Азизбек Бахтиярович**
ВЕДУЩИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА/ LEADING ASPECTS OF THE PROBLEM OF INTRAUTERINE INFECTION OF THE FETUS/ BACHADON ICHI XOMILA INFEKTSIYASI. MUAMMONING MUHIM ASPEKTLAR.....100
18. **Иноятова Нодира Миранваровна, Ахмедова Мухаббат Пулатовна, Арифджанова Диёра Буриевна, Зарипова Шахризода Хакимбековна**
ИТОГИ ПЕРВОГО ТУРА ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА ПО СКРИНИНГУ НА РАК ШЕЙКИ МАТКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН/ QORAQALPOG'ISTON RESPUBLIKASIDA BACHDON BO'YINI SARATONINI SKRINING BO'YICHA PILOT LOYIHASINING BIRINCHI TUR NATIJALARI/RESULTS OF THE FIRST ROUND OF THE PILOT PROJECT ON SCREENING FOR CERVICAL CANCER IN THE REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN.....108
19. **Иргашева Севара Уткуровна, Азамкулова Нозима Одилжоновна**
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19/ POSSIBILITIES OF PHYTOECDYSTEROIDS IN THE TREATMENT OF PERIMENOPAUSAL DISORDERS IN POST-COVID-19 WOMEN/ FITOEKDISTEROIDLARDAN FOYDALANISH IMKONIYATLARI.....113
20. **Ихтиярова Гульчехра Акмаловна, Каримова Гулрух Комиловна**
ЛАБОРАТОР-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ/ LABORATORY-INSTRUMENTAL INDICATORS OF PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS/ GESTATION QANDLI DIABRTGA CHALINGAN HOMILADOR AYOLLARNING LABORATORIYA VA INSTRUMENTAL KO'RSATKICHLARI.....118
21. **Ихтиярова Гульчехра Акмаловна, Тошева Ирода Исроиловна**
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ/ EARLY DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF THE RISK OF THE DEVELOPMENT OF THREATS OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH URINARY SYSTEM INFECTIONS/ SIYDIK CHIQRISH TIZIMI INFEKSION KASALLIKLARI BO'LGAN AYOLLARDA MUDDATDAN OLDIN TUG'RUQ XAVFI RIVOJLANISHIDA BASHORATLASH VA ERTA TASHNIS QO'YISH.....126
22. **Ихтиярова Гульчехра Акмаловна, Бахранова Шахноза Усмановна, Аслонова Махлиё Жорабоевна**
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ С АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ/ MOLECULAR GENETIC MARKERS OF THE RISK OF DEVELOPING HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN WITH ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME/ANTIFOSFOLIPID SINDROMI BO'LGAN HOMILADOR AYOLLARDA GIPERTENZIYA RIVOJLANISH XAVFINING MOLEKULYAR GENETIK BELGILARI.....135
23. **Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна, Агабабян Лариса Рубеновна, Абдуллаева Лола Сайфуллаевна**
ОБОСНОВАНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СЛУЖБЫ РОДОВСПОМОЖЕНИЯ В ГОРОДСКОМ РОДИЛЬНОМ КОМПЛЕКСЕ/ JUSTIFICATIONS FOR OPTIMIZING THE MATERNITY SERVICE IN THE CITY MATERNITY COMPLEX/ SHAHAR TUG'RUQ MAJMUASIDA ETKAZIB BERISH XIZMATINI OPTIMALLASHTIRISH UCHUN ASOSLAR.....144
24. **Ким Ен – Дин, Ткаченко Руслан Афанасьевич**
СТРАТЕГИИ ИНФУЗИОННО – ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МАССИВНОМ ПОСЛЕРОДОВОМ КРОВОТЕЧЕНИИ/ TUG'RUQDAN KEYINGI O'TA KUCHLI QON KETISHDA INFUZION-TRANSFUZION TERAPIYA STRATEGIYASI/ INFUSION AND TRANSFUSION THERAPY STRATEGIES FOR MASSIVE POSTPARTUM HEMORRHAGE.....149
25. **Клычев Спартак Ильхомович, Юсупбаев Рустам Базарбаевич**
СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПРИ КИСТЭКТОМИЯХ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ/OVARIAN RESERVE AFTER CYSTECTOMIES IN INFERTILE WOMEN / BEPUSHT AYOLLARDA TUXOMDON KISTALARINING LAPAROSKOPIK OLISHDA TUXUMDON ZAXIRASINI XOLATI.....156
26. **Куличкин Юрий Всеволодович, Ким Ен – Дин, Ильхамов Акмаль Фанкович, Камилов Азиз Исраилович, Джураев Фарход Салахидинович, Хайдаров Фахритдин Шухратович**
КЛИНИКО – ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ КВАНАДЕКСОМ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ/ JARROHLIK TUG'RUQDA KVANADEKS BILAN SPINAL ANESTEZIYANI AMALGA OSHIRISHNING KLINIK-FIZIOLOGIK XUSUSIYATI/ CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SPINAL ANESTHESIA WITH QUANADEX DURING CESAREAN SECTION.....166
27. **Муминов Абдухалим Абдувакилович, Матлубов Мансур Муратович, Хамдамова Элеонора Гафаровна**
ВЫБОР АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У ЖЕНЩИН С СОПУТСТВУЮЩИМ МИТРАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ/ MITRAL STENOZI BILAN KASALLANGAN AYOLLARDA KESAR KESISH AMALIYOTIDA ANESTEZIOLOGIK QO'LLANMANI TANLASH/ CHOICE OF ANESTHESIA METHOD FOR CAESAREAN SECTION IN WOMEN WITH MITRAL STENOSE.....173
28. **Набиева Диера Юлдош кизи, Мухитдинова Тухтахон Кадырова, Каюмова Дилрабо Талмасовна**
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВА ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ/ MUDDAT OLDINGI VA ERTA MENOPAUZA KUZATILGAN AYOLLAR SOG'LIG'I VA HAYOT SIFATIGA QIYOSIY BANO BERISH/ COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE STATE OF HEALTH AND QUALITY OF WOMEN WITH PREMATURE AND EARLY MENOPAUSE.....184
29. **Нажметдинова Дилфуза Фархатовна, Негматуллаева Мастура Нуруллаевна**
ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРИСОЕДИНИВШЕЙСЯ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ/ FEATURES OF PARAMETERS OF HEMOSTASIS AND HEMODYNAMIC DISORDERS IN WOMEN WITH CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND ASSOCIATED PREECLAMPSIA/ SURUNKALI ARTERIAL GIPERTENZIYA VA PREECLAMPSIA BILAN OG'RIGAN AYOLLARDA GEMOSTAZ VA GEMODINAMIK BUZILISHLAR PARAMETRLARINING XUSUSIYATLARI.....192
30. **Назирова Муюссар Убаевна, Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна, Асилова Саодат Убаевна**
РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНОГО ПЕРИОДА/ EARLY DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS IN PERIMENOPAUSAL WOMEN/ PERIMENOPAGZAL DAVRDAGI AYOLLARDA OSTEOPOROSINING ERTA TASHXISI.....197

31. **Насимова Нигина Рустамовна**
СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ У ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ/ MODERN VIEW ON SURGICAL TREATMENT IN WOMEN WITH PELVIC PROLAPS/ CHANOQ BO'SHLIG'I PROLAPSASI BO'LGAN AYOLLARDA JARROHLIK DAVOLASHNING ZAMONAVIY KO'RINISHI.....204
32. **Негмаджанов Баходур Болтаевич, Махмудова Севара Эркиновна**
РОЛЬ СООТНОШЕНИЯ РАСТВОРИМОЙ FMS-ПОДОБНОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ-1 И ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ/ THE ROLE OF SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 AND PLACENTAL GROWTH FACTOR RATIO IN THE DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA/ PLASENTAL O'SISH FAKTORI VA ERIRILGAN FMS-TYROSINKINASE-1 NISBATINING PREKLAMPSIYADA DIAGNOSTIK AHIMIYATI.....207
33. **Негмаджанов Баходур Болтаевич, Ахмедов Зариф Шамсидиновч**
ДИАГНОСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА АРТИФИЦИАЛЬНОГО ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ СИГМОИДАЛЬНОГО КОЛЬПОПОЭЗА/ DIAGNOSIS OF ARTIFICIAL VAGINAL MICROBIOTIC ECOSYSTEM IN PATIENTS AFTER SIGMOIDAL COLPOPOIESIS/ SIGMASIMON KOLPOPOEZDAN KEYIN BEMORLARDA SUN'IY QIN MIKROBIOTIC ECOSYSTEMNING DIAGNOSTIKASI.....212
34. **Негмаджанов Баходур Болтаевич, Махмудова Севара Эркиновна, Ахмедов Зариф Шамсидиновч**
ОЦЕНКА МИКРОБИОЦЕНОЗА АРТИФИЦИАЛЬНОГО ВЛАГАЛИЩА С ПОМОЩЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕСТА ФЕМОФЛОР-16/ ASSESSMENT OF THE MICROBIOTIC ECOSYSTEM OF THE ARTIFICIAL VAGINA USING THE FEMOFLO-16 TEST/ SUN'IY QINNING MIKROBIOTIC ECOSYSTEMNI BAHOLASH UCHUN FEMOFLO-16 TESTINI QO'LLASH.....216
35. **Негмаджанов Баходур Болтаевич, Насимова Нигина Рустамовна, Жалолова Ирода Абдужабборовна**
РОЛЬ ЭСТРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ/ THE ROLE OF ESTROGENIC DEFICIENCY IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF GENITAL PROLAPSE/ JINSIY A'ZOLAR PROLAPSASINING RIVOJLANISHI VA RIVOJLANISHIDA ESTROGEN ETISHMOVCHILIGINING ROLI.....220
36. **Нигматова Гулнара Максудовна**
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДНЫХ ОБЛОЧЕК ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА/ CLINICAL AND LABORATORY ASSESSMENT OF THE STATE OF FETAL MEMBRANES IN MISSION OF PREGNANCY OF INFECTIOUS GENESIS/ INFEKTSION GENEZLI ODATIY TUSHISH BO'LGAN HOMILADORLIKDA QO'G'ONOQ MEMBRANALARI HOLATINI KLINIK-LABORATORIY BAHOLASH.....224
37. **Нишанова Фируза Пулатовна, Хегай Татьяна Рудольфовна, Каримова Лутфия Азизовна**
ГЕНЫ ПОЛИМОРФИЗМА СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ/ GENES OF POLYMORPHISM OF VASCULAR TONE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF PRE-ECLAMPSIA IN THE UZBEK POPULATION/ O'ZBEK AHOLISIDA PREEKLAMPSIYA RIVOJLANISHIDA TOMIR TONUSI VA ENDOTELIY DISFUNKSIYASI POLIMORFIZMINING GENLARI.....230
38. **Нурова Алия Аскарровна, Шукурова Мунисс Риязовна, Эшонова Камола Гайрат кизи**
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА ИСХОДОВ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ/ PECULIARITIES OF THE COURSE OF PREGNANCY, BIRTH, POSTPARTUM PERIOD AND OUTCOMES OF NEWBORNS WITH INTRAUTERINE PNEUMONIA/ BACHADON ICHI PNEVMONIYASI BILAN YANGI TUG'ILGAN CHAQALOQLARDA HOMILADORLIK, TUG'RUQ VA TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRNING XUSUSIYATLARI VA NATIJALARI.....236
39. **Пардаева Озода Гайратовна, Зокиров Фарход Истамович**
ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОВИЗУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВЕДЕНИИ ЖЕНЩИН С ВТОРИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ/ OPPORTUNITIES OF ENDOVISUAL DIAGNOSTIC TOOLS IN THE MANAGEMENT OF WOMEN WITH SECONDARY INFERTILITY/ IKKILAMCHI BEPUSHTLIK BILAN AYOLLARNI OLIB BORISHDA ENDOVIZUAL TADQIQOT USULLARNING IMKONIYATLARI.....240
40. **Расулова Гульнора Таиржоновна, Камилова Мархабо Ядгаровна, Сандова Мавзуна Исламудиновна**
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЯМИ В СОЧЕТАНИИ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ФОЛАТОВ/ FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH THROMBOPHILIA IN COMBINATION WITH DISTURBANCE OF FOLATE METABOLISM/ TROMBOFILIYA BILAN OG'RIGAN AYOLLARDA HOMILADORLIK VA TUG'RUQNING XUSUSIYATLARI FOLAT ALMASHINUVINING BUZILISHI BILAN BIRGALIKDA.....246



УДК 378.172



Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна
 доктор медицинских наук, профессор
 Ташкентская медицинская академия
 Ташкент, Узбекистан
Абдусаматова Барно Эркиновна
 Ташкентская медицинская академия
 Ташкент, Узбекистан

ЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ – ЧТО ОБ ЭТОМ ИЗВЕСТНО ПОДРОСТКАМ?

For citation: Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna, Abdusamatova Barno Erkinovna, A healthy lifestyle-what do teenagers know about it? Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 7-16



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8289464>

АННОТАЦИЯ

С целью уточнения степени осведомленности подростков о здоровом образе жизни мы провели социальный опрос 441 девочек-подростков в социальных сетях с помощью опросника GOOGLE Forms. Цель данного исследования заключалась в выявлении основных факторов, влияющих на выбор здорового образа жизни, а также в степени просвещенности этого контингента в определении наиболее эффективных методов повышения уровня здоровья и профилактики заболеваний. Также мы рассмотрели влияние семьи, школы, окружения и масс-медиа на формирование здорового образа жизни у девочек-подростков. Возраст респонденток колебался от 13 до 19 лет, средний возраст составил $15,9 \pm 1,2$ лет.

Ключевые слова: девочки-подростки, репродуктивное здоровье, здоровый образ жизни, осведомленность, психоэмоциональное состояние, социальный опрос.

Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna
 tibbiyot fanlari doktori, professor
 Toshkent Tibbiyot Akademiyasi
 Toshkent, O'zbekiston
Abdusamatova Barno Erkinovna
 Toshkent Tibbiyot Akademiyasi
 Toshkent, O'zbekiston

СОГ'ЛОМ ТУРМУШ ТАРЗИ-О'СМИРЛАР БУ HAQDA NIMANI BILISHADI?

ANNOTATSIYA

O'smirlarning sog'lom turmush tarzi haqida xabardorlik darajasini yaxshilash maqsadida biz GOOGLE Forms so'rovnomasidan foydalangan holda ijtimoiy tarmoqlarda 441 o'smir qiz o'rtasida ijtimoiy so'rov o'tkazdik. Ushbu tadqiqotning maqsadi sog'lom turmush tarzini tanlashga ta'sir qiluvchi asosiy omillarni aniqlash, shuningdek, sog'liqni saqlash darajasini oshirish va kasalliklarning oldini olishning eng samarali usullarini aniqlashda ushbu kontingentning ma'rifat darajasini aniqlash edi. Shuningdek, biz oila, maktab, atrof-muhit va ommaviy axborot vositalarining o'smir qizlarda sog'lom turmush tarzini shakllantirishga ta'sirini ko'rib chiqdik. Respondentlarning yoshi 13 yoshdan 19 yoshgacha, o'rta yoshi $15,9 \pm 1,2$ yoshni tashkil etdi.

Kalit so'zlar: o'smir qizlar, reproduktiv salomatlik, sog'lom turmush tarzi, xabardorlik, psixo-emotsional holat, ijtimoiy so'rov.

Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna
 Doctor of Medical science, Professor
 Tashkent Medical Academy
 Tashkent, Uzbekistan
Abdusamatova Barno Erkinovna
 Tashkent Medical Academy

A HEALTHY LIFESTYLE-WHAT DO TEENAGERS KNOW ABOUT IT?

ABSTRACT

In an effort to improve teen awareness of healthy lifestyles, we conducted a Social Survey of 441 teenage girls on social media using a Google Forms survey. The purpose of this study was to identify the main factors that influence the choice of a healthy lifestyle, as well as to determine the level of education of this contingent in determining the most effective ways to increase the level of Health and prevent diseases. We also looked at the impact of family, school, environment and media on the formation of healthy lifestyles in teenage girls. The age of the respondents was 13 to 19 years, with a median age of 15.9 ± 1.2 years.

Keywords: teenage girls, reproductive health, healthy lifestyle, awareness, psycho-emotional state, social survey.

Более одного миллиарда подростков, проживающих на всех шести континентах мира, - это оплот будущего развития и процветания нашего мира [ВОЗ, 2019]. Сегодня этим юношам и девушкам приходится преодолеть огромные трудности, чтобы встать на активный и деятельный жизненный путь, когда они станут взрослыми. Многим людям и организациям надлежит внести важный вклад в дело содействия здоровому развитию подростков, предупреждению и решению их проблем со здоровьем. Согласно данным Государственного комитета по статистике Республики Узбекистан, подростки (от 10-19 лет) составляют 16.2 % от общей численности населения страны, что представляет собой уникальную возможность для экономического и человеческого развития Узбекистана. Выступая в открытом диалоге с медицинскими работниками 18 марта 2022 года, Президент нашей страны Ш.М.Мирзиёев подчеркнул, что «Здоровье нации превыше и ценнее всего!». В современном обществе соблюдение здорового образа жизни является одной из наиболее актуальных тем. Здоровье становится всё более ценным и важным, особенно подростков, ибо от их здоровья в периоде активного роста и развития зависит здоровье будущих поколений граждан нашей страны. Было указано, что приоритетными являются семь направлений работы медицинского сообщества: первичное звено, скорая медицинская помощь, улучшение условий

медицинских учреждений, материальное стимулирование работников сферы, обеспечение квалифицированным кадрами и повышение культуры здоровой жизни, профилактика заболеваний.

Однако, несмотря на все усилия, направленные на работу по разъяснению преимуществ здорового образа жизни, многие девочки-подростки не знают, что подразумевается под понятиями здоровый образ жизни и репродуктивное здоровье.

С целью уточнения степени осведомленности подростков о здоровом образе жизни мы провели социальный опрос 441 девочек-подростков в социальных сетях с помощью опросника GOOGLE Forms. Цель данного исследования заключалась в выявлении основных факторов, влияющих на выбор здорового образа жизни, а также в степени просвещенности этого контингента в определении наиболее эффективных методов повышения уровня здоровья и профилактики заболеваний. Также мы рассмотрели влияние семьи, школы, окружения и масс-медиа на формирование здорового образа жизни у девочек-подростков.

Возраст респонденток колебался от 13 до 19 лет, средний возраст составил $15,9 \pm 1,2$ лет. Среди респонденток преобладали девочки в возрасте 15-18 лет, которые составили 50,1% (рис.1), девочки в возрасте до 15 лет составили 32,4% и 19 лет 17,5% соответственно.

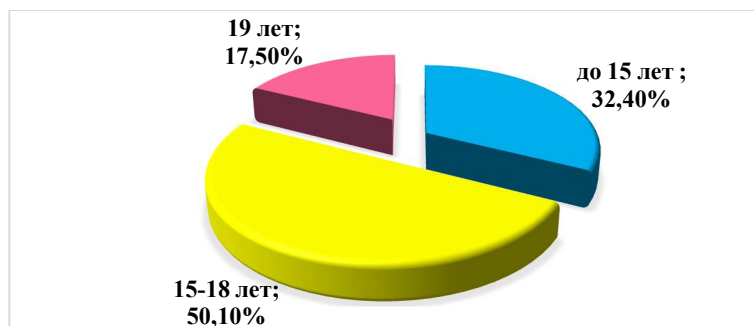


Рисунок 1. Возрастной диапазон респонденток.

308 девочек-подростков (69,8%) были ученицами средней школы, 70 девочек-подростков (15,9%) учились в колледже, 54 (12,2%) работали и 9 девочек (2,0%) не были заняты ничем, они находились дома (рис.2).

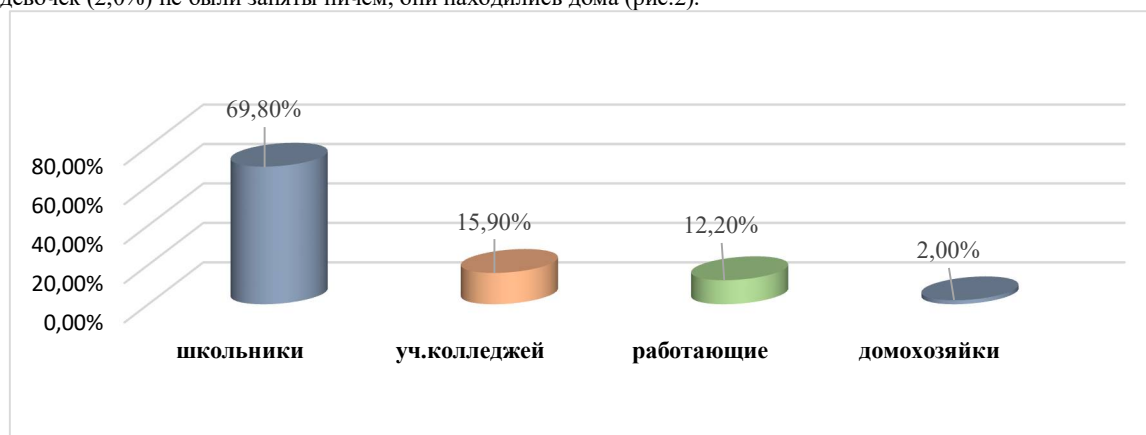


Рисунок 2. Сфера занятости.

Осведомленность о наличии соматических заболеваний у девочек-подростков может быть разной в зависимости от образования, культуры, социального статуса и других факторов.

Как обычно среди подростков девочки чаще интересуются вопросами здоровья и более склонны к самодиагностике, чем мальчики. Изучение симптомов и поиск информации в интернете – это обычное явление для многих девочек-подростков. Несмотря на то, что девочки-подростки более склонны к самодиагностике, многие из них не обращаются к врачам своевременно. Это может быть связано с недостатком информации о том, какие заболевания могут возникнуть в этом возрасте и на какие симптомы нужно обратить внимание. Кроме того, многие девочки стесняются обсуждать свои проблемы со взрослыми или не знают, к кому

обратиться за помощью. На вопрос осведомленности о соматических заболеваниях у девочек-подростков, мы получили следующие данные: 170 девочек (38,5%), ответили, что у них имеются стоматологические заболевания; 84 (19%) девочек ответили что, у них имеются заболевания ЖКТ; у 91 респондентки (20,6%) имелись заболевания глаз (по поводу чего они носили очки или линзы); у 18 (4,1%) девочек были заболевания печени, в основном после перенесенных вирусных гепатитов различных форм; у 10 (2,3%) девочек были заболевания почек, а 38 (8,6%) девочек-подростков не знали, какие есть у них соматические заболевания и только 30 (6,8%) девочек ответили, что они здоровы (рисунок 3).

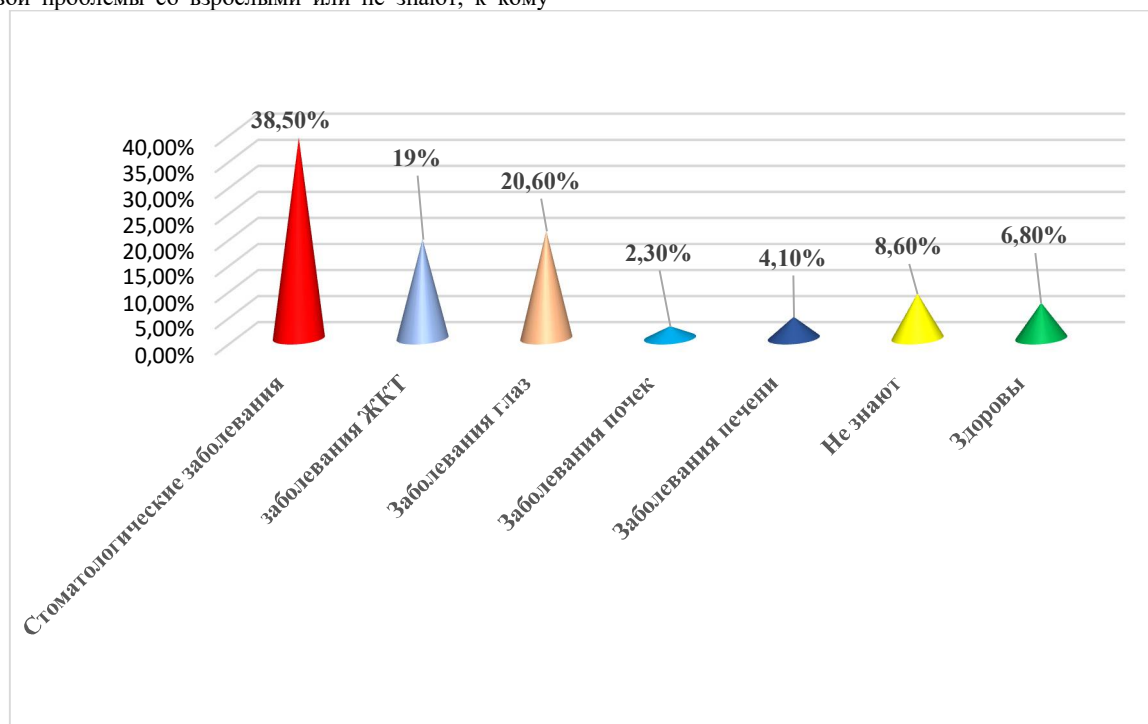


Рис.3. Осведомленность подростков о наличии у них соматической патологии

В целом, осведомленность о соматических заболеваниях у девочек-подростков достаточно высокая, но не всегда это приводит к своевременному обращению к врачам. Поэтому важно повышать информированность девочек о том, как и где можно получить помощь в случае заболевания.

У девочек-подростков, как и у мальчиков, могут быть различные вредные привычки, которые могут негативно сказаться на их здоровье. Некоторые из них:

Курение- девочки-подростки могут начать курить по разным причинам - от желания быть похожими на сверстников до стресса и тревожности. Они не информированы о том, что курение может привести к различным заболеваниям легких, сердца, кровеносной системы и даже раку;

Алкоголь- подростки могут употреблять алкоголь на вечеринках или в компании друзей. Однако у них нет информации о вредном влиянии этого на здоровье, а также на риск попасть в аварию или стать жертвой насилия;

Наркотики- некоторые девочки-подростки могут экспериментировать с наркотиками, что может привести к серьезным проблемам со здоровьем и зависимостями. На вопрос: «Принимали ли вы когда-нибудь алкоголь, сигареты, наркотические и психотропные средства?» - мы получили следующие ответы: 386 респонденток (87,5%) ответили, что никогда не принимали вышеуказанные продукты, но к большому нашему удивлению 31 девочка-подросток (7,0%) принимала психотропные препараты, и принимала почти регулярно; 15

девочек (3,4%) пробовали алкоголь и неоднократно; 6 девочек (1,4%) курят сигареты на регулярной основе; 2 девочки (0,5%) принимают наркотические средства более 3 х раз в неделю. В этой связи важна работа всех уровней образования и медицины о вредном влиянии вредных привычек на здоровье подростков и на качество их будущей жизни.

Мы знаем, что сон играет важную роль в сохранении здоровья подростков. Недостаток сна может привести к различным проблемам, таким, как усталость, раздражительность, проблемы с концентрацией и памятью. Также недостаток сна может негативно повлиять на иммунную систему и повысить риск различных заболеваний. Девочки-подростки должны спать от 8 до 10 часов в день. Хороший сон помогает подросткам оставаться здоровыми и энергичными в течение дня, а также повышает их иммунную систему и уменьшает риск различных заболеваний. Поэтому важно обращать внимание на качество и количество сна для поддержания здоровья и благополучия девочек-подростков. На вопрос: «Сколько часов вы спите в сутки?», мы получили следующие ответы (рисунок 3): только 16,3% девочек ответили, что спят больше 8 часов в сутки; 51,5% девочек-подростков - по 7-8 часов в день, а 32,2% девочек спали меньше 6 часов в сутки, что и сказывалось на их самочувствие, по-видимому, они сталкивались с проблемами, которые мешали им получать достаточное количество сна, такие как стресс, депрессия, тревожность, учебная нагрузка и использование гаджетов перед сном.

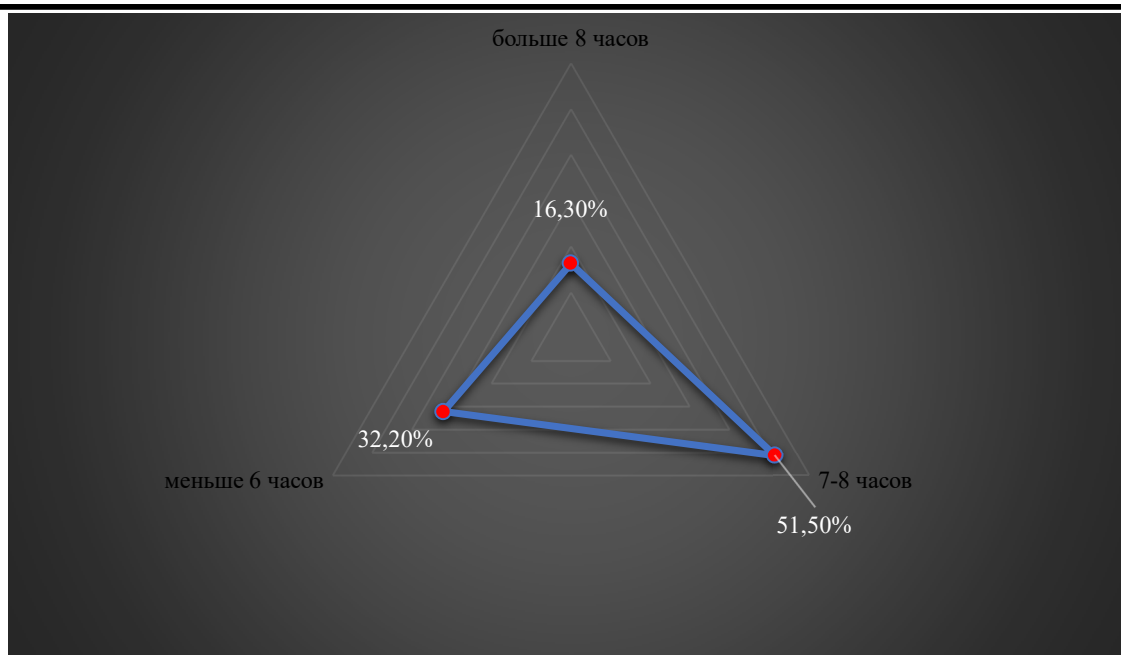


Рисунок 3. Продолжительность сна.

Недостаток сна может повлиять на успеваемость. Если девочка-подросток не получает достаточно сна, то это может привести к усталости, раздражительности и проблемам с концентрацией и памятью, что может отрицательно сказаться на успеваемости. Успеваемость девочек-подростков может зависеть от многих факторов, таких, как уровень образования, учебная нагрузка, мотивация и здоровый образ жизни. Влияние здорового образа жизни на успеваемость также очень важно. Здоровый образ жизни, включающий правильное питание, регулярную физическую активность и достаточный отдых, может повысить энергию и концентрацию, что положительно скажется на успеваемости. На вопрос: «*Как вы учитесь?*», мы получили следующие ответы: 37,2% девочек учились на хорошие оценки, 28,8% - на отлично, а 27,9% респонденток имели только удовлетворительные оценки. В целом, успеваемость девочек-подростков зависела от многих факторов, и здоровый образ жизни является одним из важных компонентов для достижения успеха в учебе. В связи с этим следующим шагом нашего исследования явилось определение психоэмоционального и физического состояния у девочек-подростков. Усталость после занятий – это распространенная проблема среди подростков, особенно девочек. Это может привести к ухудшению успеваемости, проблемам со здоровьем и настроением. Одной из основных причин усталости также является недостаток сна. Хотя подростки нуждаются в 8-10 часах сна в день, но многие из них не получают столько, как мы выяснили, из-за школьных занятий, дополнительных занятий и использования гаджетов. Кроме этого, причиной усталости может быть недостаточная физическая активность. Многие подростки проводят большую часть дня за партой или перед экраном компьютера, что может привести к снижению энергии и утомлению. Также усталость может быть вызвана стрессом. Школьная нагрузка, социальные проблемы и другие факторы могут вызвать стресс у подростков, что может привести к усталости и эмоциональному истощению. Еще одним фактором риска является неправильное питание. Если подросток не получает достаточно питательных веществ, то это может привести к усталости и снижению энергии. На вопрос: «*Устаёте ли вы после занятий?*», к сожалению, 68,5% респонденток ответили положительно, и только 31,5% девочек-подростков указали, что не устают. Как известно, существует несколько способов борьбы с усталостью у подростков. Один из таких способов – это регулярная физическая активность. Занятия спортом или просто прогулки на свежем воздухе могут помочь увеличить энергию и снизить усталость. Спорт и физическая активность играют важную роль в поддержании физического и психоэмоционального здоровья

девочек-подростков. Регулярные занятия спортом помогают укреплять мышцы и кости, улучшают кровообращение и работу сердца, повышают выносливость и снижают риск развития различных заболеваний. Кроме того, спорт и физическая активность могут положительно влиять на психоэмоциональное состояние девочек-подростков. Они помогают снизить уровень стресса и тревожности, улучшить настроение и самооценку, повысить уверенность в себе и социальную адаптацию. Одним из наиболее эффективных способов улучшения психоэмоционального состояния девочек-подростков является занятие командными видами спорта, такими, как волейбол или баскетбол. Это помогает развивать навыки коммуникации, сотрудничества и лидерства, а также укреплять дружеские отношения и социальные связи. На вопрос: «*Занимаетесь ли регулярно спортом?*», мы получили следующие ответы: каждая третья девочка ответила, что регулярно занимается спортом, 37,9% занимаются физическими упражнениями только на занятиях физкультуры, но, к сожалению 24,9% не занимаются спортом вообще и 2,7% девочек освобождены от занятий физической культуры по каким-то причинам (рис.4).

К сожалению, несмотря на то, что общеизвестно - спорт и физическая активность являются важными компонентами здорового образа жизни – каждая третья девочка в нашем исследовании не занимается спортом и физической культурой на регулярной основе. Конечно, это может сказаться на уровне энергии, физическом и психическом здоровье и в конечном счете – на качестве жизни будущих мам.

Чувство «*одиночества*» в подростковом возрасте может оказывать особое влияние на социализацию подростков. В этом возрасте девочки часто чувствуют себя неуверенно, ищут свое место в жизни и стремятся утвердиться в обществе. Если они чувствуют себя одинокими, это может вызывать у них чувства тревоги, грусти и депрессии. Чувство одиночества может возникнуть из-за различных причин. Например, девочки могут чувствовать себя отвергнутыми, если они не соответствуют определенным стандартам красоты или поведения, которые диктует общество. Они могут также чувствовать себя одинокими, если у них нет близких друзей или если они не могут наладить отношения с другими людьми, прежде всего, с родителями. Чувство одиночества может также привести к негативным последствиям для здоровья девочек. Они могут стать жертвами буллинга или насилия со стороны сверстников, а это иногда приводит даже к суицидальным наклонностям. На вопрос: «*Чувствуете ли Вы себя одинокой?*» - мы получили следующее: 76,2% девочек не испытывают чувства одиночества, но 18,6%

девочек, по их мнению, очень одиноки, 5,2% девочек чувствуют непонимание со стороны своих родных и близких (рис.5).

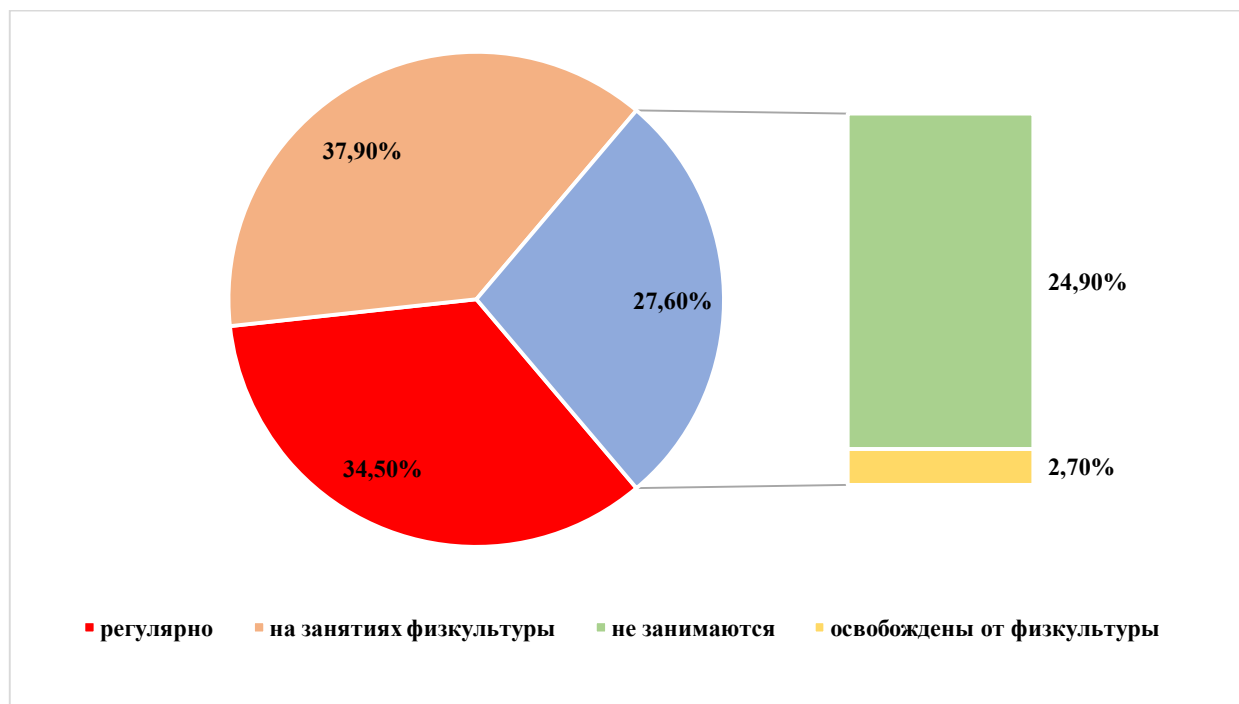


Рисунок 4. Занятия спортом.

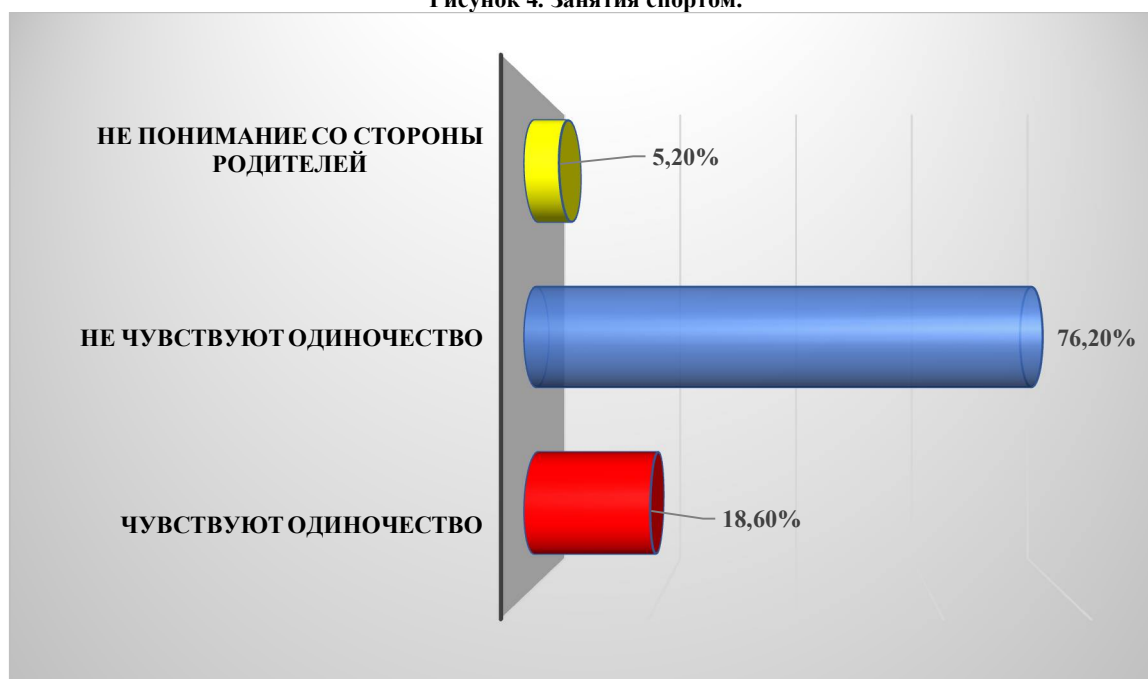


Рисунок 5. Чувство «одиночества» у респондентов.

Важно помнить, что одиночество не является неизбежным для девочек подростков. Существует множество способов, которые могут помочь им справиться с этими чувствами. Родители, школа, медицинские работники и все общество должны быть привлечены к работе по социализации таких подростков.

На сегодняшний день стресс и нервное напряжение очень распространены среди подростков. В этом возрасте они сталкиваются с множеством новых вызовов в обществе, которые могут вызывать у них чувства тревоги, беспокойства и неуверенности. Стресс и нервное напряжение могут возникать из-за различных причин. Например, девочки могут чувствовать себя под давлением учебы, социальных обязательств, семейных проблем или личных проблем. Они могут также страдать от

перфекционизма и тревоги по поводу своей внешности, личности или достижений. Стресс и нервное напряжение могут иметь негативные последствия для здоровья девочек. Например, они могут начать испытывать физические симптомы, такие как головные боли, боли в животе или мышечные напряжения. Они могут также страдать от плохого настроения, депрессии или тревоги. На вопрос: «Испытываете ли вы стресс/нервное напряжение?», девочки-подростки ответили следующим образом: 76% девочек-подростков испытывают стресс/нервное напряжение, причем ¼ из них испытывают эти чувства регулярно и только 24% респонденток не испытывают стресс или нервное напряжение (рис.6).

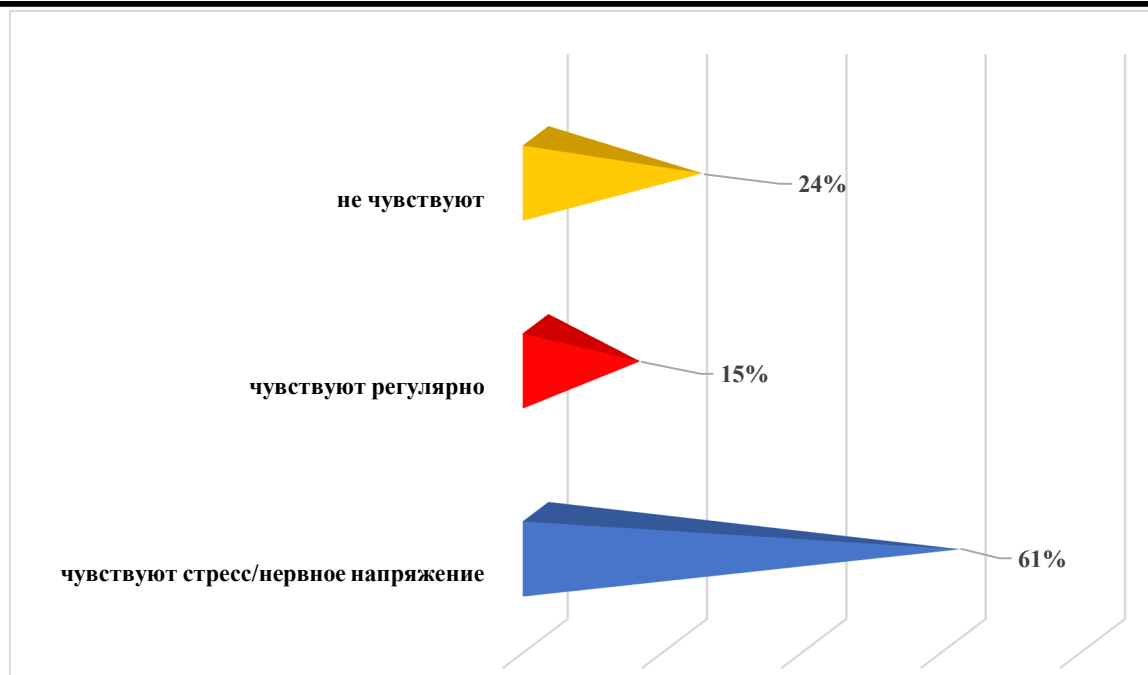


Рисунок 6. Чувство стресса/нервного напряжения.

Важно помнить, что стресс и нервное напряжение не являются неизбежными для подростков. Существует множество способов, которые могут помочь им справиться с этими чувствами. Например, они могут заниматься регулярно физическими упражнениями, медитировать или практиковать йогу. Они также могут обратиться за помощью к психологу или консультанту, который поможет им разобраться в своих чувствах и научит их эффективным методам справиться со стрессом и нервным напряжением. Однако, эти средства помощи должны быть доступны для подростков.

Сегодня не подвергается сомнению тот факт, что питание является важным фактором нормального роста и развития подростков. Высокие темпы роста девочек требуют постоянного поступления с пищей достаточного количества пластического материала, прежде всего белка, минеральных солей, витаминов и микроэлементов. Оптимальное питание способствует профилактике заболеваний, повышению работоспособности,

создает условия для адаптации к окружающей среде. Среди различных нарушений питания современных подростков значительное место занимает избыточное потребление легкоусвояемых углеводов, продуктов быстрого приготовления (fast food), недостаточное потребление животного белка, дефицит поступления с пищей витаминов, микроэлементов и балластных веществ. Учитывая программирующее влияние рационального питания на здоровье, его пролонгированное воздействие на качество и продолжительность жизни, необходимо уделять много внимания формированию правильного пищевого поведения, его коррекции у девочек-подростков. Необходимо следить за режимом питания. Рекомендуется 3 основных приема пищи и 2-3 перекуса в течение дня. На вопрос: «Сколько раз вы питаетесь в день?», мы получили следующие ответы: 45,1% девочек ответили, что питаются 3 раза в сутки; 32,7% респонденток ответили, что питаются меньше 3 раз в сутки и только 22,2% питаются больше 3-х раз (рис.7).

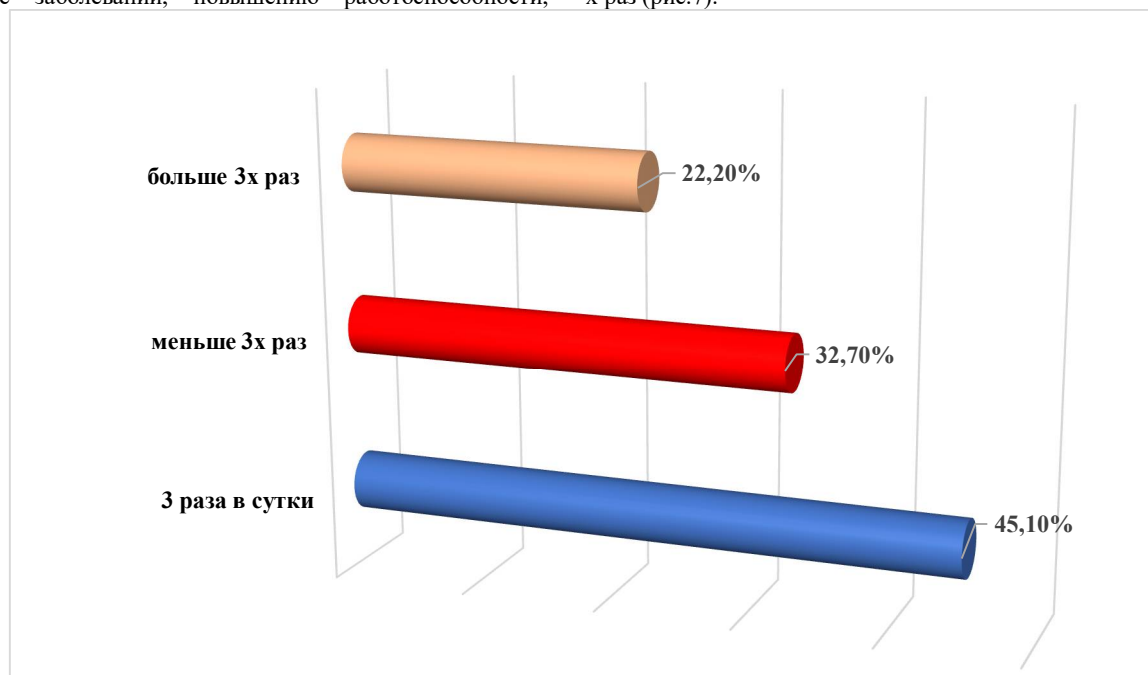


Рисунок 7. Количество приемов пищи.

В целом, правильное питание является важным компонентом здорового образа жизни для девочек-подростков. Оно помогает

поддерживать здоровье и энергию, улучшать физическую форму и повышать качество жизни. Нами была выявлена проблема качества

питания девочек-подростков. Часто девочки предпочитали быстрое питание, которое содержит много жиров, сахара и соли. Некоторые девочки также страдали от диет и ограничений в еде, которые могли привести к дефициту питательных веществ и различным проблемам со здоровьем. Из еды в основном отдавали предпочтение фаст-фудам, газированным напиткам или сладостям (рис.8). Из 441 респондентки, 204 девочки (46,3%) предпочитали сладости, 110 (24,9%)-газированные напитки, 165 девочек (37,4%) предпочитали и регулярно употребляли фаст-фуды, только очень

незначительное количество опрошенных (19,3%) - молочные продукты; 146 респонденток (33,1%)- мясные продукты, 85 девочек (19,3%)-рыбу и другие морепродукты. Очень малое количество девочек отдавали предпочтение домашней пище – всего 23 девочки (5,2%). Эти данные свидетельствуют о том, что с подростками не проводится работа о сбалансированном питании, и последствиях неправильного питания для здоровья. Так же можно сделать косвенный вывод о неправильном питании в семье.

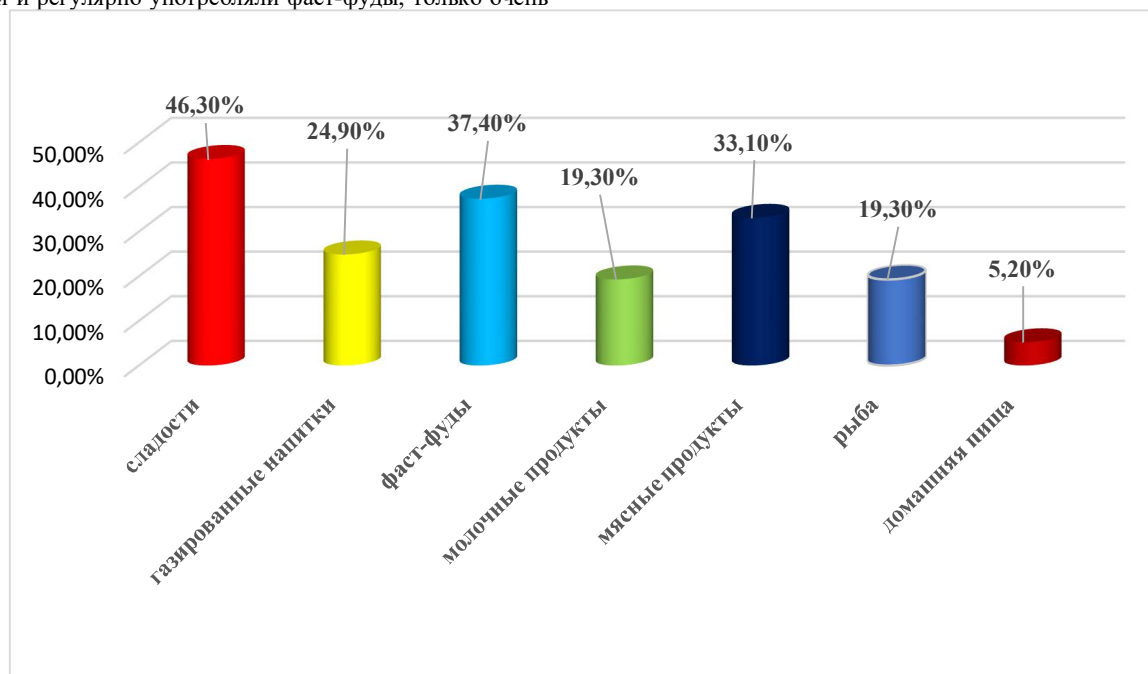


Рисунок 8. Предпочитаемая пища.

На наш взгляд, девочки-подростки должны быть научены, как правильно питаться и какие продукты являются полезными для здоровья. Для этого нужно проводить лекции и семинары в школах и учебных заведениях. Родители/семья должны играть важную роль в улучшении питания своих детей. Они могут помочь выбрать правильные продукты и приготовить здоровую пищу дома. И очень важно, чтобы здоровая пища была доступна для подростков. И самое главное, общество должно популяризировать здоровый образ жизни среди них. Это может включать в себя проведение кампаний по здоровому питанию, мастер-классов по приготовлению здоровой пищи.

На сегодняшний день среди девочек-подростков распространены заболевания, связанные с гормональными изменениями в организме. Например, многие девочки сталкиваются с проблемами нарушений менструального цикла, болезнями молочных желез, проблемами щитовидной железы и т.д. Одним из показателей состояния здоровья девочек-подростков является наличие нормального менструального цикла. Девочки должны быть информированы о том, что старт менструального цикла (МЦ) является кульминацией полового созревания, менструация – это естественное ежемесячное явление на протяжении всей репродуктивной жизни у здоровых девочек-подростков, небеременных женщин репродуктивного возраста и взрослых женщин в менопаузе. Менархе обычно происходит в возрасте от 11 до 14 лет, но может произойти раньше или позже. Это является нормальным процессом, но если менархе происходит очень рано (до 8 лет) или очень поздно (после 16 лет), то это может быть признаком гормональных нарушений в организме. Нарушения менструальной функции составляют от 21 до 63% в структуре гинекологических заболеваний у девочек-подростков [Шакирова С.М., 2020], что обусловлено незрелостью функциональной системы нейроэндокринной регуляции менструальной функции и высокой чувствительностью к воздействию различных неблагоприятных факторов. Семейный врач, родители и сами девочки должны знать, что нарушения менструального цикла могут быть вызваны различными

факторами: гормональные нарушения, недостаток питательных веществ в организме, сильный стресс, заболевания щитовидной железы, прием определенных лекарств и т.д. Нарушения менструального цикла могут проявляться в виде нерегулярных или чрезмерных менструаций, болезненных ощущений во время менструации, отсутствия менструаций и других симптомов. На вопрос: «Во сколько лет должна начинаться менструация?», девочки-подростки ответили следующим образом: 48,8% девочек ответили в 11-14 лет, 29%-в 11 -12 лет и 22% в 14-16 лет. Эти данные показывают, что практически все девочки-подростки осведомлены о возрасте старта менструального цикла. На вопрос: «Если менструальный цикл не начался в 16 лет, то нужно ли обращаться к специалисту?» - практически никто не ответил. Это свидетельствует о низкой санитарной грамотности населения, недостаточной работе в школах, в махаллах и т.д. К сожалению, на ряд вопросов, приведенных ниже, мы не получили ответов. Это:

1. К кому обратиться в случае отсутствия менструации в 16 лет?
2. Были ли у вас какие-либо признаки начала менструации до этого возраста?
3. Как вы думаете, может ли это быть связано с вашим образом жизни или питанием?
4. Были ли у вас какие-либо заболевания или проблемы со здоровьем, которые могут быть связаны с отсутствием менструации?
5. Что вы думаете об обращении к врачу для диагностики и лечения?
6. Боятесь/стесняетесь ли вы обратиться к врачу по этому поводу?
7. Какие меры вы принимаете для поддержания здоровья и восстановления регулярного менструального цикла?

На наш взгляд, данное исследование должно быть продолжено, поскольку имеет большую практическую значимость и направлено на расширение понимания дифференциальной линии и отличительных особенностей организма растущей девочки-подростка.

Следующим этапом нашего исследования, явилась оценка знаний девочек подростков о проводимой на сегодняшний день в стране вакцинации против **вируса папилломы человека**. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является одним из наиболее распространенных вирусов, поражающих кожу и слизистые оболочки человека. Более 200 типов ВПЧ известны на сегодняшний день, и некоторые из них вызывают определенные заболевания, такие как папилломы, кондиломы и рак. Вакцинация против ВПЧ является важным средством профилактики развития заболеваний, связанных с этим вирусом, включая рак шейки матки, который является третьим по распространенности раковым заболеванием среди женщин в мире.

Существует несколько видов вакцин против ВПЧ, которые защищают от разных типов вируса:

- Бивалентная вакцина: предназначена для защиты от двух основных онкогенных типов ВПЧ (16 и 18), которые ответственны за 70% случаев рака шейки матки.

- Четырехвалентная вакцина: предназначена для защиты от четырех типов ВПЧ (6, 11, 16 и 18), включая два онкогенных типа, вызывающих рак шейки матки, и два типа, вызывающих генитальные бородавки.

- Нонавалентная вакцина: предназначена для защиты от девяти типов ВПЧ (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 и 58), обеспечивая более широкий спектр защиты от рака шейки матки и других заболеваний, связанных с ВПЧ.

Все родители должны быть информированы, что вакцинация против ВПЧ рекомендуется для мальчиков и девочек в возрасте от 9 до 14 лет, поскольку вакцинация наиболее эффективна до начала сексуальной активности. Вакцинация проводится в три этапа: первая доза вводится в первый день, вторая доза через 1-2 месяца после первой, и третья доза через 6 месяцев после первой. Важно соблюдать протокол вакцинации для обеспечения оптимальной

защиты от ВПЧ. Вакцины против ВПЧ прошли многочисленные клинические испытания и доказали свою эффективность и безопасность. Вакцинация значительно снижает риск развития рака шейки матки, рака вульвы, рака влагалища, рака анального канала и генитальных бородавок. Эффективность вакцины составляет около 90% для предотвращения рака шейки матки и более 95% для предотвращения генитальных бородавок, вызванных соответствующими типами ВПЧ.

В **Узбекистане**, как и во многих других странах, вакцинация против вируса папилломы человека (ВПЧ) является важной составляющей стратегии профилактики рака шейки матки и других заболеваний, связанных с ВПЧ. В нашей стране начата реализация национальных программ вакцинации против ВПЧ с целью снижения заболеваемости и смертности от рака шейки матки и других ВПЧ-ассоциированных заболеваний. Программы охватывают подростков в возрасте от 9 до 14 лет, приоритет отдается девочкам. В рамках программы вакцинация проводится бесплатно.

На вопрос: «**Получали ли вы вакцину от вируса папилломы человека?**» - к большому сожалению 75,3% девочек-подростков ответили **отрицательно**. Это свидетельствует о недостаточной разъяснительной работе с девочками-подростками о важности вакцинации, ее безопасности и эффективности, отсутствии информационных компаний, направленных на повышение осведомленности о ВПЧ и вакцинации. Об этом свидетельствуют ответы на следующий вопрос: «**Для чего нужна вакцина против вируса папилломы человека?**». 61% опрошенных девочек ответили, как «**не знаю**»; только 22,7% ответили, что «защищает от онкологических заболеваний»; 15,2% - «защищает от инфекции», а несколько подростков (1,1% респондентов) ответили, что «защищает от беременности» (рис.9).

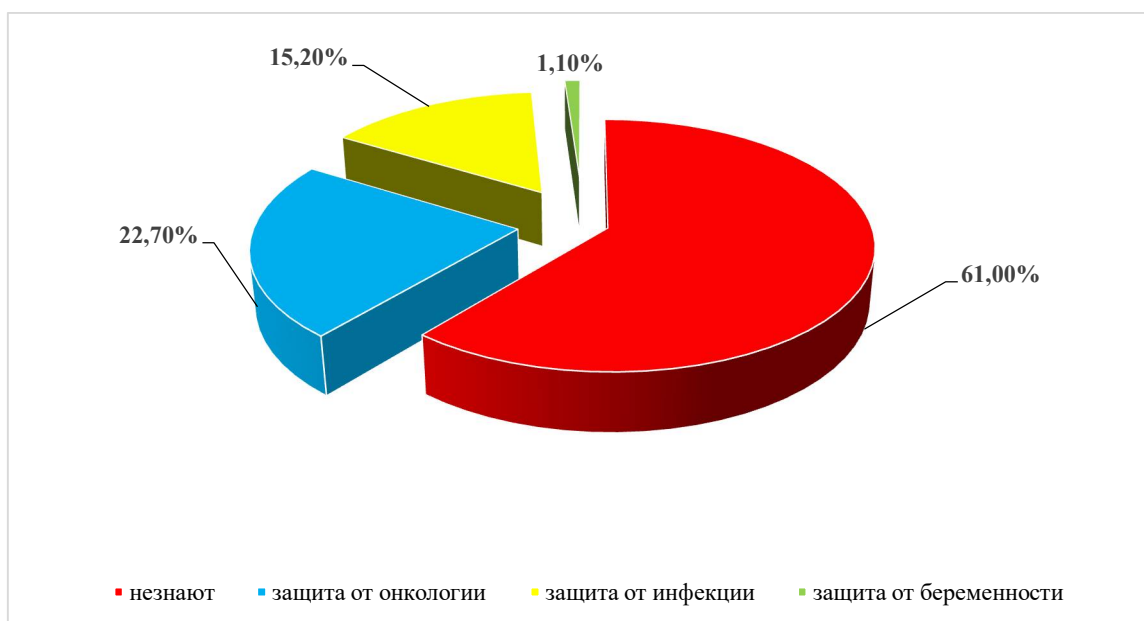


Рисунок 9. Осведомленность о вакцине против вируса папилломы человека.

На наш взгляд, существует несколько причин, почему девочки-подростки и их родители могут отказываться от вакцинации против вируса папилломы человека:

- недостаточная информированность о вакцине и ее эффективности;
- страх перед инъекцией и возможными побочными эффектами;
- неправильное представление о риске заболевания вирусом папилломы человека;
- недостаток доверия к медицинским авторитетам или системе здравоохранения в целом.

По данным нашего исследования активного консультирования со стороны первичного звена здравоохранения по отношению к девочкам-подросткам, нет. На вопрос: «**С какой регулярностью**

вы посещаете семейного врача?», к сожалению, 50,8% респонденток указали, что не посещают без необходимости, отсутствии жалоб на здоровье, 29,3% девочек указали, что «прошло более 6 месяцев, с момента посещения врача», 14,3% девочек-подростков никогда не посещали семейную поликлинику, 5,7% респонденток ответили, что прошло более 1 года после посещения поликлиники, но при этом 65,5% опрошенных знают фамилию и имя своего врача, а 10% девочек вообще не имеют представления даже о месте нахождения своей поликлиники.

Вопрос о том, в каком возрасте лучше всего становиться матерью, является одним из самых важных в жизни женщины. Каждая девушка должна самостоятельно принять решение о том, когда ей лучше всего родить ребенка. Однако, существуют определенные факторы, которые могут повлиять на выбор

оптимального возраста для начала материнства. Средний возраст материнства в разных странах мира колеблется от 25 до 30 лет. Это связано с тем, что в этом возрасте женщины обычно уже завершили образование, начали работать и стали более уверенными в себе. Однако, в некоторых регионах нашей страны ранний брак является распространенной практикой, особенно в сельской местности. Одной из причин раннего брака является традиционный образ жизни в Узбекистане, где семья и дети считаются самым важным аспектом жизни. Однако, ранний брак может иметь негативные последствия для молодых женщин, так

как они часто вынуждены прерывать образование и отказываться от карьерных возможностей. Кроме того, ранний брак может привести к преждевременной беременности, что увеличивает риск осложнений для матери и ребенка. На вопрос: «Какой возраст вы считаете оптимальным для рождения первого ребенка?», мы получили следующие данные: 55,6% девочек-подростков считают оптимальным- возраст 20-25 лет; 32,7% опрошенных считают 18-20 лет; 6,3% девочек, считают оптимальным возрастом, к сожалению, до 18 лет; 3,4% -старше 25 лет, а 2,1% ровно 18 лет (рис.10).

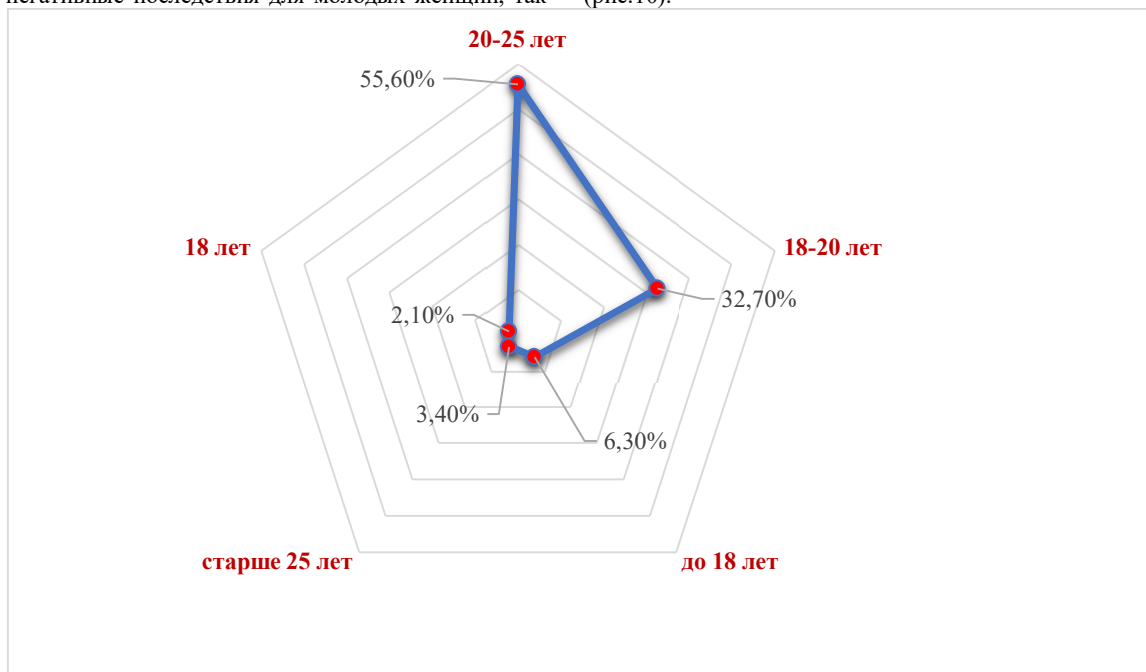


Рисунок 10. Ответы на вопрос: «Оптимальный возраст для первой беременности».

Таким образом, 41,4% опрошенных девочек – подростков считают оптимальным возрастом для рождения первого ребенка – до 20 лет. Следует отметить, что в настоящее время в Узбекистане проводятся мероприятия по пропаганде здорового образа жизни и планирования семьи, которые направлены на снижение рисков раннего брака и родов, правительство страны работает над улучшением экономической ситуации, чтобы семьи могли обеспечить своих дочерей лучшим образованием и возможностями для карьерного роста, что может способствовать отсрочке брака и рождения.

Как бы продолжением этого вопроса, нас интересовал вопрос о знаниях девочек-подростков о методах контрацепции. У нас в стране среди девочек-подростков наблюдается низкая осведомленность о методах контрацепции и планирования семьи. Многие девочки-подростки не знают, как использовать противозачаточные средства и как правильно заботиться о своем здоровье в период полового созревания. Это может привести к нежелательной беременности, раннему браку и другим проблемам в будущем. Кроме того, в некоторых регионах существует недостаток информации о доступных методах контрацепции и планирования семьи, а также о том, как получить помощь и консультацию по этим вопросам. Это осложняет принятие информированного решения о своем репродуктивном здоровье и реализации репродуктивного права. На вопрос: «Какие методы контрацепции вы знаете?», мы получили следующие ответы: 65,8% респондентов вообще не имели представления о методах планирования семьи, а 13,4% девочек-подростков ответили, что это не обязательно знать, остальные 20,8% опрошенных знали некоторые методы контрацепции (9,1% знали про презервативы; 7,3% про ВМС и 4,5% про гормональные средства). Таким образом, несмотря на то, что более 40% опрошенных считают оптимальным возрастом для рождения первого ребенка – возраст до 20 лет, 65,8% подростков понятия не имеют о современных контрацептивах. Все это опять доказывает необходимость проведения широких образовательных программ для подростков о

методах контрацепции, их преимуществах и недостатках, о планировании семьи и необходимости постоянной заботы о своем здоровье. Кроме того, необходимо увеличить доступность консультаций и медицинской помощи для подростков так, чтобы они могли получить необходимую помощь и поддержку в этом важном вопросе не только в медицинском учреждении, но и по месту учебы/работы, по месту жительства.

Резюме. Таким образом, проведение социологического опроса девочек-подростков о здоровом образе жизни позволило выявить основные проблемы и факторы, влияющие на выбор здорового образа жизни, а также задуматься над эффективными методами повышения качества медицинского обслуживания и профилактики заболеваний у подростков. Мы столкнулись не только с частыми проявлениями безответственного отношения к своему здоровью, но и с непониманием ими самого понятия здоровый образ жизни. Малоактивный образ жизни, большая зависимость от компьютера, ненормированные перекусы и плохой сон, употребление психо-активных веществ – всё это прямым образом сказывается на здоровье. Большинство опрошенных девочек не имеют достаточной информации о нарушениях менструального цикла, методах контрацепции и планирования семьи.

Рекомендации по улучшению ситуации включают проведение образовательных программ для девочек-подростков, которые помогут им получить информацию об особенностях растущего женского организма, методах контрацепции, планировании семьи и заботе о своем здоровье. Кроме того, необходимо увеличить доступность консультаций и медицинской помощи для девочек-подростков. Для повышения осведомленности о здоровом образе жизни можно также использовать социальные сети и другие средства массовой информации, чтобы донести до девочек-подростков информацию о важности здорового образа жизни и о том, как его достичь.

Девочкам-подросткам чаще свойственен нездоровый образ жизни, поэтому должна быть разработана система, которая повысит качество обслуживания девочек – подростков.

Исследование также показало, что одной из основных причин нездорового образа жизни подростков является недостаток информации о здоровом образе жизни и его преимуществах. Поэтому, одной из рекомендаций, вытекших из исследования, является проведение более широкой информационной работы

среди подростков. В целом, данное исследование позволяет лучше понять проблемы, характеризующие знания и отношение подростков к своему здоровью, а так же выработать рекомендации по их решению.

Использованная литература

1. Аязбекова А.К., Нурхасимова Р.Г. Медико-социальные аспекты репродуктивного здоровья девочек-подростков города Туркестан// Валеология: Здоровье, Болезнь, Выздоровление. 2020; : 61-65
2. Баранов А.А., Кучма В.Р., Сухарева Л.М. Медико – социальные проблемы воспитания подростков. - М.: Педиатр, 2014. – 385 с
3. Строзенко Л.А., Лобанов Ю.Ф., Бишевская Н.К., Текутьева Н.А., Миллер В.Э. Качество жизни подростков с учетом половых особенностей // Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта. 2020. №1 (17). С. 54–59. URL: <http://journal.asu.ru/index.php/zosh>
4. Формирование культуры безопасности жизнедеятельности и здорового образа жизни студенческой молодежи : материалы I Международной научно-практической интернет-конференции, 24–25 марта 2022 г., Минск, Беларусь / БГУ, Фак. социокультурных коммуникаций, Каф. экологии человека ; [редкол.: И. В. Пантюк (отв. ред.) и др.]. – Минск : БГУ, 2022. – С. 87-91.
5. Шилова, О. Ю. Особенности физического и полового развития девушек-подростков в современных условиях / О. Ю. Шилова // Сибирский вестник специального образования. - 2015. – № 2. – С. 120 – 124.
6. Holman D.M., Benard V., Roland K.B. et al. Barriers to human papillomavirus vaccination among US adolescents: a systematic review of the literature. JAMA Pediatr. 2014; 168(1): 76–82. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2013.2752



УДК 618.3-06:616.981.21/958.7



Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна
доктор медицинских наук, профессор
Ташкентская медицинская академия
Ташкент, Узбекистан
Сафарова Лола Алиаскаровна
Ташкентская медицинская академия
Ташкент, Узбекистан

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ГЕСТАЦИОННЫХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН

For citation: Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna, Safarova Lola Aliaskarovna, A healthy lifestyle-what do teenagers know about it? HIV infection as a factor in the development of obstetric and perinatal complications, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 17-22


<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8296888>

АННОТАЦИЯ

Рост ВИЧ-инфицирования среди женщин репродуктивного возраста, несмотря на усиленную профилактическую борьбу, является актуальной проблемой современного здравоохранения. ВИЧ-инфекция является фактором риска развития преждевременных родов, перинатальных осложнений. Своевременная профилактика возникновения нарушений в фето-плацентарной системе способствует улучшению исхода беременности и родов у данного контингента больных. С целью изучения влияния ВИЧ-инфекции на развитие гестационных и перинатальных осложнений проведен сравнительный анализ течения беременности и родов, а также послеродового периода. Основную группу составили 48 беременных женщин с установленным ВИЧ-положительным статусом, которым с целью профилактики возникновения осложнений гестации был применен комплекс мероприятий. Группу сравнения – ретроспективный анализ-составили 119 респонденток с ВИЧ-инфекцией родоразрешенных в родильных комплексах в 2018-2021 гг. Проведено общеклинические, обязательные акушерские инструментальные и лабораторные, а также специальные методы исследования.

Ключевые слова: беременность, ВИЧ-инфекция, гестационные осложнения, перинатальные осложнения.

Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna
tibbiyot fanlari doktori, professor
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston
Safarova Lola Aliaskarovna
Toshkent Tibbiyot Akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston

OIV INFEKSIYASI BILAN CHALINGAN AYOLLARNING GESTATIONAL VA PERINATAL ASORATLARINI QIYOSIY TAHLILI

ANNOTATSIIYA

Репродуктив yoshdagi ayollar o'rtasida OIV infektsiyasining ko'payishi, kuchaytirilgan profilaktik kurashga qaramay, zamonaviy sog'liqni saqlashning dolzarb muammosidir. OIV infektsiyasi erta tug'ilish va perinatal asoratlarni rivojlanishi uchun xavf omilidir. Homila-platsenta tizimidagi buzilishlar paydo bo'lishining o'z vaqtida oldini olish bemorlarning ushbu guruhida homiladorlik va tug'ish natijalarini yaxshilashga yordam beradi. OIV infektsiyasining homiladorlik va perinatal asoratlarning rivojlanishiga ta'sirini o'rganish uchun homiladorlik va tug'ish jarayoni, shuningdek, tug'ruqdan keyingi davrning qiyosiy tahlili o'tkazildi. Asosiy guruhni OIV infektsiyasi aniqlangan 48 nafar homilador ayollar tashkil etib, ularga homiladorlik asoratlarning oldini olish bo'yicha kompleks chora-tadbirlar belgilandi. Taqqoslash guruhi - retrospektiv tahlil - 2018-2021 yillarda tug'ruq majmualarida tug'ilgan OIV infektsiyasi bilan kasallangan 119 respondentdan iborat. Umumiy klinik, majburiy akusherlik instrumental va laboratoriya, shuningdek, maxsus tadqiqot usullari o'tkaziladi.

Kalit so'zlar: homiladorlik, OIV infektsiyasi, homiladorlik asoratlari, perinatal asoratlar.

Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna
Doctor of Medical science, Professor
Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan
Safarova Lola Aliaskarovna
Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan

HIV INFECTION AS A FACTOR IN THE DEVELOPMENT OF OBSTETRIC AND PERINATAL COMPLICATIONS

ABSTRACT

The growth of HIV infection among women of reproductive age, despite the intensified preventive fight, is an urgent problem of modern health care. HIV infection is a risk factor for the development of preterm birth and perinatal complications. Timely prevention of the occurrence of disorders in the feto-placental system helps to improve the outcome of pregnancy and childbirth in this group of patients. In order to study the impact of HIV infection on the development of gestational and perinatal complications, a comparative analysis of the course of pregnancy and childbirth, as well as the postpartum period, was carried out. The main group consisted of 48 pregnant women with an established HIV-positive status, who were given a set of measures to prevent complications of gestation. The comparison group - a retrospective analysis - consisted of 119 respondents with HIV infection who were delivered in maternity complexes in 2018-2021. Conducted general clinical, mandatory obstetric instrumental and laboratory, as well as special research methods.

Keywords: pregnancy, HIV infection, gestational complications, perinatal complications.

ВИЧ-инфекция является важной медико-социальной проблемой здравоохранения во всем мире. С каждым годом число женщин репродуктивного возраста с ВИЧ-положительным статусом продолжает увеличиваться. В этой связи изучение влияния ВИЧ, а также антиретровирусной профилактической терапии на организм матери и плода является актуальной задачей современного акушерства [4, 6, 9].

На сегодняшний день применение специфического курса лекарственной профилактики - антиретровирусных препаратов (АРВП) во время беременности, оперативное родоразрешение, а также исключение грудного вскармливания составляют основную тактику профилактики трансмиссии вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) вертикальным путем. Использование профилактических мер позволило снизить риски перинатальной трансмиссии ВИЧ до 1-2% [2, 5, 6, 7]. Несмотря на успехи, достигнутые в фармацевтике, на данный период времени медицинская наука не имеет в своем арсенале лекарственных средств, дающих возможность излечения пациентов, инфицированных ВИЧ. Однако применение антиретровирусных препаратов способствуют улучшению прогноза, течения заболевания, а также значительно уменьшить трансмиссию вируса, в том числе и перинатальную [1, 6, 8].

При наличии у беременной женщины ВИЧ-инфекции со стороны плода наблюдаются осложнения, связанные непосредственно с плацентарной недостаточностью. Это прежде всего хроническая внутриутробная гипоксия плода, синдром ограничения роста плода, гипотрофия плода, внутриутробное инфицирование, поражение центральной нервной системы, а также возникновение антенатальной гибели плода [2, 4, 6, 7]. Диссоциированное созревание ворсинчатого хориона, возникающая вследствие которого хроническая плацентарная недостаточность у пациенток, инфицированных ВИЧ развивается в результате дисбаланса проангиогенных (VEGF, bFGF, CD31) и антиангиогенных (TGF- β 1, Tsp-1) факторов. При исследовании в тканях плаценты при трансплацентарной передаче ВИЧ обнаруживается выраженное снижение макрофагов CD68+ и CD14+ [4,5]. Безусловно, дефект в плацентарном барьере способствует облегчению инфицирования плода. В этой связи терапия плацентарной дисфункции наряду со специфической химиопрофилактикой антиретровирусными препаратами и лечением оппортунистических инфекций являются патогенетически обоснованными в тактике ведения ВИЧ-инфицированных беременных женщин с целью снижения как перинатального инфицирования, так и показателей гестационных и неонатальных осложнений.

Цель исследования – провести проспективный и ретроспективный анализ влияния ВИЧ-инфекции на частоту возникновения акушерских осложнений, а также патологических состояний со стороны плода и новорожденного.

Материал и методы исследования.

Дизайн исследования :

Данное исследование проводилось на базе Городского СПИД Центра г.Ташкента в течение 2022 года. Под наблюдением находились 48 беременных женщин с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция. Был проведен ретроспективный анализ на базах городских родильных комплексов №1, 8, 9 историй родов и новорожденных 119 ВИЧ-инфицированных женщин за 2018-2022 гг.

Группы сравнения:

Основную группу составили 48 беременных женщин с установленным ВИЧ-положительным статусом, которым с целью профилактики возникновения осложнений гестации был применен комплекс мероприятий. Группу сравнения составили 119 респондентки ретроспективного анализа. Контрольную группу составили 40 беременных женщин с отрицательным ВИЧ-статусом, которым рекомендовано плановое абдоминальное родоразрешение по экстрагенитальным показаниям.

Критерии включения и исключения:

Для включения в исследование нами оценивалось соответствие пациенток некоторым критериям : пациентка находится на диспансерном учете в городском СПИД-центре города Ташкента, т.е. имеет место подтвержденный ВИЧ-позитивный статус; беременность; репродуктивный возраст, отсутствие хронических инфекций (в частности гепатитов В, С, сифилиса), роды были осуществлены в городских родильных комплексах города Ташкента, срок гестации 22 недель и более.

Критерии для исключения из исследования: установленный диагноз СПИД, применение препаратов на фоне приема АРВТ, которые могут оказать негативное влияние на течение беременности, прерывание беременности самопроизвольное либо искусственное в сроке до 22 недель беременности;

Со всеми вошедшими в исследование пациентками была проведена беседа о необходимости приема антиретровирусных препаратов с целью профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ, а также стабилизации процесса в организме. Согласно полученным результатам вирусной нагрузки ВИЧ и показателям состояния иммунитета (абсолютное кол-во CD4-лимфоцитов, процентное соотношение CD4-лимфоцитов), а также клинической стадии заболевания проводился подбор схемы АРВ терапии. После получения информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ-инфекции пациенткам выдавалась АРВ препараты по рецептам.

Проводилось консультирование обследованных в школе «Счастливая мама», беседа по поводу отказа от грудного и введению искусственного вскармливания с целью снижения риска передачи ВИЧ ребенку, рекомендации по дальнейшей АРВ терапии после родов.

Методы исследования :

Беременным женщинам, вошедшим в наше исследование, с целью выполнения поставленных задач, были проведены общеклинические, обязательные акушерские инструментальные и лабораторные, а также специальные методы исследования. Анализу были подвергнуты анамнестические, гематологические, коагулологические, биохимические, иммунологические, клинические показатели беременных женщин с ВИЧ, а также характер течения беременности, родов.

Статистический анализ:

Осуществлена систематизация полученных данных в таблицах Microsoft Excel.

Для статистического анализа полученных в процессе исследования клинических данных использовали систему STATISTICA for Windows (версия 10) при уровне значимости, соответствующем величине p меньшей, чем 0,05.

Результаты и обсуждение

Анамнестическая характеристика групп исследования

Среди беременных женщин, инфицированных ВИЧ (основная группа) средний возраст составил $28,6 \pm 3,3$ с колебаниями от 19 до 45 лет. Большинство пациенток находились в возрасте от 22 до 30

лет – 56%. Среди женщин группы сравнения преобладали пациентки, находившиеся в возрастном диапазоне от 25 до 35 лет – 65%, от 17 до 25 лет – 19%, старше 35 лет – 16%. При анализе социальной характеристики отмечается высокий процент гражданских, не зарегистрированных, браков у пациенток с ВИЧ, а также достаточно большое количество повторных браков. Так зарегистрированный брак имел место у 26 (54%) пациенток основной группы, 18 (38%) женщин находились в гражданском браке, 4 (8%) - не имели мужа. При этом 1 брак отмечался у 21 (44%) женщин, повторный – в 27 (56%). Следует отметить, что среди супругов женщин с ВИЧ 17 (36%) не инфицированы, однако информированы по поводу статуса супруги, а 31 (64%) находятся на диспансерном учете в городском СПИД центре г.Ташкента. Среди исследуемых женщин группы сравнения в официальном браке состояли 82 (69%).

При анализе паритета установлено, что в основной группе большинство женщин были повторнородящими – 42 (88%), из них 34 (82%) - повторнородящие. В ретроспективной группе данные были схожими (Рис.1)

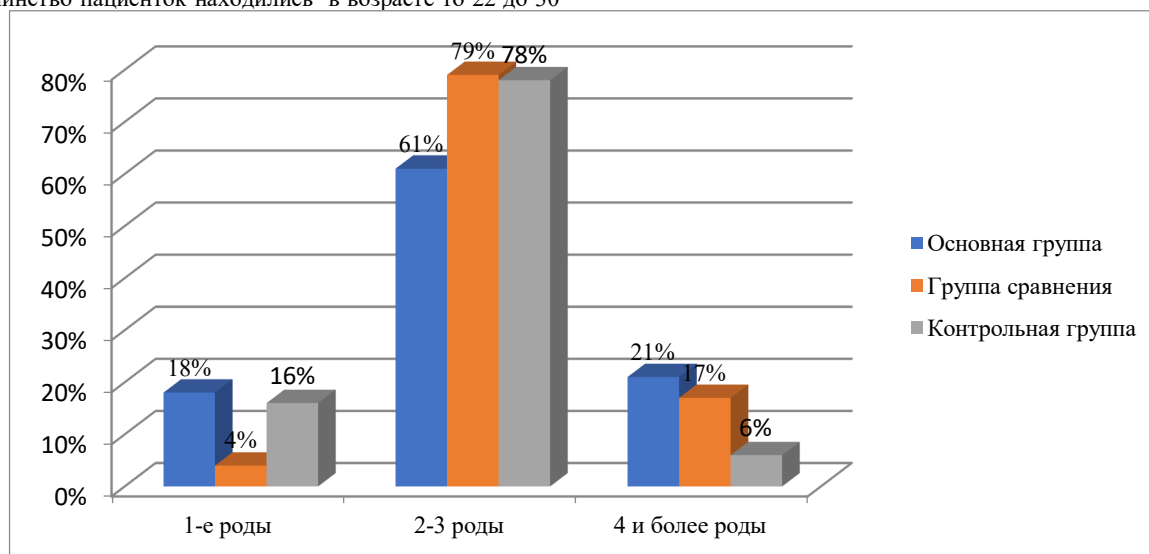


Рисунок 1. Паритет обследованных женщин.

Изучение осложнений предыдущих беременностей и родов у женщин, инфицированных ВИЧ показало, что у 26 (54%) женщин основной группы, 53 (44%) пациенток группы сравнения имелись осложнения, тогда как в контрольной группе этот показатель был равен 6 (15%).

Сравнительный анализ течения данной беременности.

Диагноз ВИЧ-инфекция установлен до наступления данной беременности у 32 (67%) женщин основной, 86 (72%) пациенток группы сравнения. В 16 случаях (33%) в основной группе и 33 (28%) группы сравнения ВИЧ-положительный статус установлен во время данной беременности. Из них в 5 (4%) случаях в группе сравнения диагноз был установлен при поступлении в родильный комплекс экспресс-тестированием.

Препараты антиретровирусной терапии в качестве химиопрофилактики антенатальной трансмиссии ВИЧ проводили всем беременным женщинам основной группы. В группе сравнения при этом в первом триместре химиопрофилактика проводилась в 55% случаев, в 35% - во втором триместре, оставшиеся 10% - в третьем триместре. В группе сравнения в 6 случаях (5%) АРВТ не проводилось в связи с незнанием о своем статусе, а также по добровольному отказу от проводимой терапии. В 95% случаев женщины получали соответствующую антиретровирусную терапию

Сравнительный анализ показал, что данная беременность в первой половине протекала в основной группе на фоне угрозы прерывания беременности в 9 (19%) случаях, в контрольной группе – в 7 (17,5%). В группе сравнения угроза раннего прерывания беременности наблюдалась в 46 (39%) случаях. Рвота беременных легкой и средней степени тяжести наблюдалась в 11 (23%) случаях в основной группе. У 2 (5%) женщин контрольной группы наблюдался также птолизм.

Анализ течения второй половины беременности в обследованных группах показал, что угроза преждевременных родов в группе сравнения встречалась достоверно чаще – 29 (24%) случаев, чем в основной – 3 (6%) и контрольной – 5 (10%) группах. Также наличие гипертензивных нарушений во время данной беременности чаще наблюдалось в группе сравнения. Так гипертензия, индуцированная беременностью в группе сравнения имела место в 14 (12%) случаях, в основной группе – в 3 (6%), группе контроля – 4 (10%). Преэклампсия легкой степени в основной группе наблюдалась у 3 (6%), в контрольной группе – 2 (5%), в группе сравнения – 16 (13%). Преэклампсия тяжелой степени не наблюдалась в основной и контрольной группах, в группе сравнения имела место в 9 (7%) случаях. Данные по осложнениям течения данной беременности представлены на таблице 1.

Таблица 1

Осложнение	Осложнения данной беременности.					
	Основная Группа (n=48)		Группа сравнения (n=119)		Контрольная группа (n=40)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%

Угроза прерывания беременности	9	19	46	39	7	17,5
Рвота беременных легкой и средней степени тяжести	11	23	23	19	15	37,5
Преэклампсия легкой степени	3	6	16	13	2	5
Преэклампсия тяжелой степени	-	-	9	7	-	-
ХАГ/ГИБ	3	6	14	12	4	10
Угроза преждевременных родов	3	6	29	24%	5	10%
Умеренное многоводие/маловодие	7	14,5	49	41	8	20

Анализ лабораторных данных :

Согласно данным по результатам анализа крови при определении количества копий РНК ВИЧ в 1 мл крови пациентки (29%), от 500 до 1000 копий – у 6 (16%), менее 500 – 12 (31%), не определяется – у 8 (21). Данные по развернутому общему анализу крови у исследуемых беременных представлены в таблице 2.

Таблица 2. Исследование общего анализа крови у беременных женщин основной и контрольной групп

Показатель	Основная группа (n=38)	Контрольная группа (n=40)
Количество лейкоцитов $\cdot 10^9$	6,9*	7,17
Количество эритроцитов $\cdot 10^{12}$	3,24**	4,4
Гемоглобин г/л	105**	116
Гематокрит %	35,2**	38,8
Средний объем эритроцитов ф/л	76,4*	87,2
Среднее содержание гемоглобина в эритроцитах п/л	24,1*	29,4
Средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах г/л	315	328,6
Количество тромбоцитов	221	220
Относительное содержание лимфоцитов %	18**	26
Относительное содержание клеток среднего размера %	9,1*	8,6
Относительное содержание нейтрофилов %	69,2	62,1
Абсолютное содержание лимфоцитов $\cdot 10^9$	1,4*	2,33
Абсолютное содержание клеток среднего размера $\cdot 10^9$	1,1**	0,7
Абсолютное содержание нейтрофилов $\cdot 10^9$	4,5*	4,96
Анизоцитоз эритроцитов ф/л	54,3**	38,6
Анизоцитоз эритроцитов %	13,3 *	12,9
Анизоцитоз тромбоцитов ф/л	14,5	15,5
Средний объем тромбоцитов ф/л	10,3	10,7
% крупных тромбоцитов %	30,1*	38,2
Тромбокрит %	0,23*	0,3
СОЭ (Скорость оседания эритроцитов) мм/ч	12*	18

Примечание: *-значимое различие на уровне $p < 0,05$ по t-критерию по отношению к контрольной группе. ** - значимое различие на уровне $p < 0,01$ по t-критерию по отношению к контрольной группе.

Данные по влиянию ВИЧ-инфекции на состояние биохимической картины крови представлены на рисунке 2. Согласно полученным результатам, статистически значимых различий в биохимической и свертывающей системе крови в основной и контрольной группе обнаружено не было.

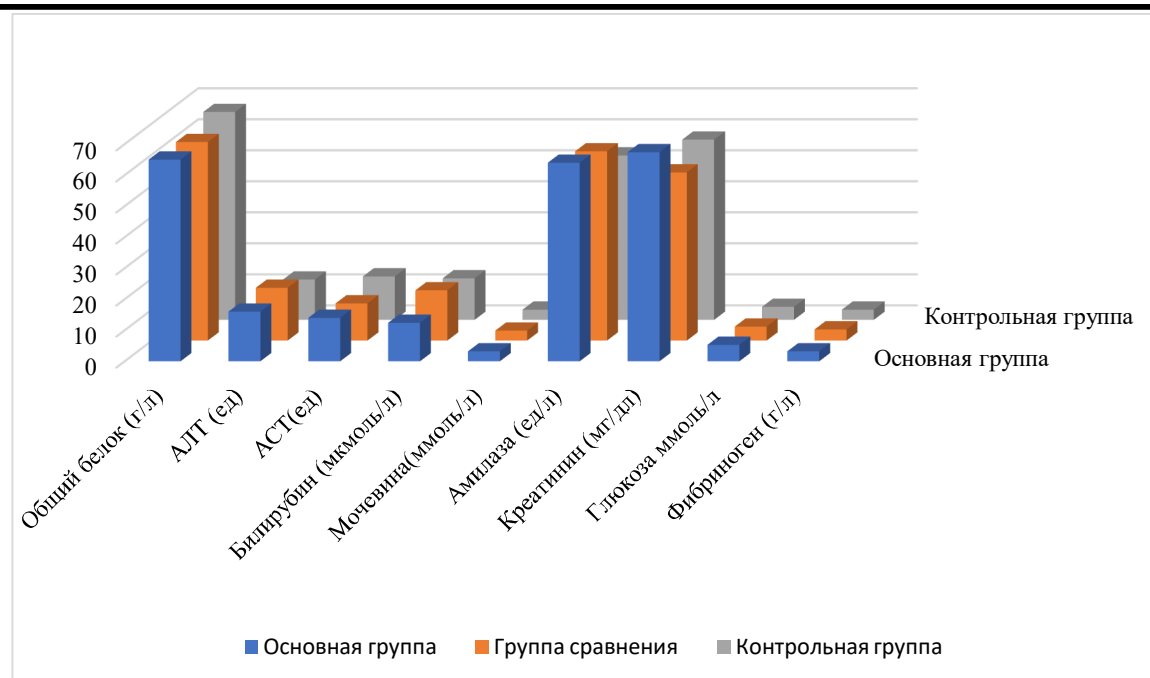


Рисунок 2 Исследование некоторых показателей свертывающей и биохимической системы крови у беременных женщин с положительным ВИЧ-статусом

Анализ результатов проведения доплерометрии маточно-плацентарно-плодовом кровотока в III триместре беременности показал, что в основной группе гемодинамических нарушений не было выявлено в 66% случаев, в 28% имело место нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока I A степени, нарушений в маточно-плацентарно-плодовом кровотоке I B степени – 6%.

Анализ родов показал, что в основной группе женщины родоразрешены посредством операции кесарево сечение в 100% случаев, при этом имел место доношенный срок беременности в 96% случаев. Среди осложнений родов дородовый разрыв плодных оболочек наблюдался в 6%, ПОНРП легкой степени – 4%. В группе сравнения 82% женщин родоразрешены посредством операции кесарево сечение. При этом в сроке гестации от 33 до 36 недель – 22%, 37-39 недель – 74%, в 41 неделю – 4%. Среди осложнений родов дородовый разрыв плодных оболочек наблюдался в 18% случаев, ПОНРП легкой степени – в 12% , тяжелой степени – 6%. В контрольной группе все 100% женщин родоразрешены посредством операции кесарево сечение по экстрагенитальным и акушерским показаниям в плановом порядке. Дородовый разрыв плодных оболочек имел место в 4%, ПОНРП легкой степени – в 4% случаев.

Анализ данных по состоянию новорожденного показал достаточно высокий процент неонатальных осложнений в группе сравнения – 22 %. Малый вес новорожденного к сроку гестации наблюдался в 24% случаев. Средний вес 2300±200 грамм, в диапазоне от 1560 до 3400 гр. Средний рост новорожденных составил 47±2 см , в пределах от 41 до 52 см. Оценка новорожденных

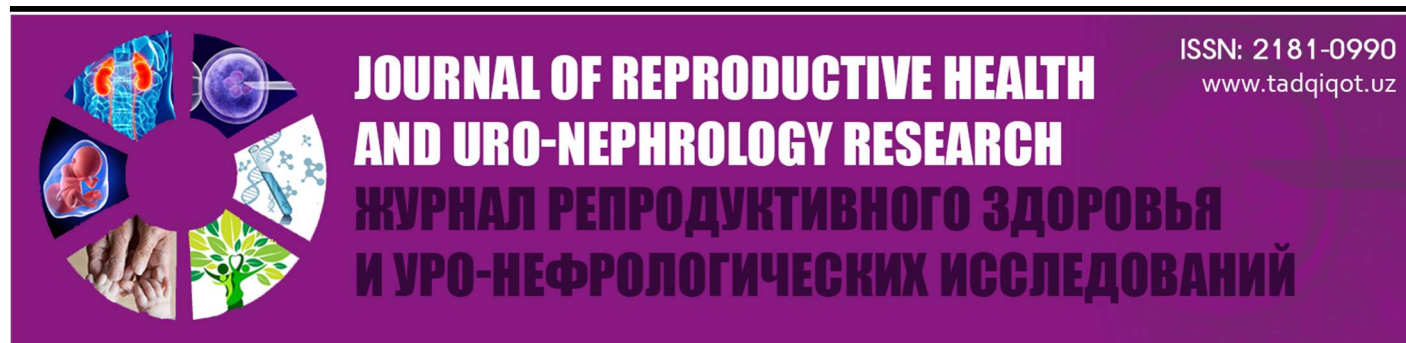
по шкале Апгар в среднем составила 7 баллов на 1, 8 баллов на 5 минуте после рождения, однако в течение 48 часов после родов неонатальные осложнения наблюдались у 21 новорожденного (17,6%). Такие осложнения, как церебральная ишемия наблюдалась у 21%, дыхательная недостаточность разной степени тяжести – в 18% случаев, признаки внутриутробного инфицирования – в 14 % случаев, перинатальные поражения ЦНС различного генеза – 18%, гипоксико-ишемическая энцефалопатия – 6%, судорожный синдром – 6%, врожденный порок развития – в 4%. В основной группе средний вес новорожденных составил 3300±200 грамм, в диапазоне от 2800 до 4200 грамм. Неонатальных осложнений не наблюдалось. В контрольной группе средний вес новорожденных составил 3400±200 грамм, неонатальных осложнений не наблюдалось.

Заключение: Таким образом, анализ анамнестической характеристики выявил о сознательной запланированной беременности у ВИЧ-положительных женщин, осведомленных о своем статусе в 67% случаев. У большинства женщин с ВИЧ-инфекцией данная беременность была повторной. По данным ретроспективного анализа выявлен высокий показатель акушерских и неонатальных осложнений у беременных женщин с положительным ВИЧ-статусом. Как показали результаты исследования, профилактические мероприятия, направленные на улучшение функционирования фето-плацентарного комплекса у ВИЧ-инфицированных женщин способствует снижению уровня гестационных нарушений, преждевременных родов, показателей детской заболеваемости.

Использованная литература:

1. Абдуллаева Л.М., Сафарова Л.А. Влияние ВИЧ-инфекции на перинатальные исходы. Журнал теоретической и клинической медицины №2, 2023, С.21-24
2. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Тейфнанц Н.А., Каспарова А.Э. Морфофункциональные изменения в плаценте у пациенток с ВИЧ при вирусном поражении детей инфекцией // Вестник Новгородского государственного университета – 2018.- № 6 (112) С.4-8
3. Индиаминова Г.Н. Влияние Covid-19 На Состояние Системы Гемостаза У Беременных В Разных Триместрах. Исследовательский журнал по изучению травм и инвалидности.2,3(апрель2023),С.95-98. <http://journals.academiczone.net/index.php/tjtds/article/view/680>
4. Макария А.Д., Бицадзе В.О., Хизроева Д.Х., Хамани И.В. Плацентарная недостаточность при осложненной беременности и возможности применения дипиридамола. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016; 4: 72-82
5. Мозалева О.Л., Самарина А.В. Особенности течения беременности и родов у ВИЧ-инфицированных женщин // Журнал акушерства и женских болезней. 2021. Т. 70. № 3. С. 103–113. DOI: <https://doi.org/10.17816/JOWD48672>

6. Ниаури Д.А., Колобов А.В., Цинзерлинг В.А., Гзгзян А.М., Джемлиханова Л.Х., Колобова О.Л., Хубулава Н.В. Плацента человека как эпидемический фактор риска вертикальной передачи ВИЧ в условиях коморбидности // ВИЧ-инфекции и иммуносупрессии. 2016. Т. 8, № 4.С. 7–16.
7. Сафарова Л. А. Акушерские и перинатальные исходы у женщин с ВИЧ // Доктор ахборотномаси. -2022. № 2.2 (104). С. 18–21. DOI: 10.38095/2181-466X-20221042-18-20
8. Яценко Д.С. Течение беременности, родов и состояние новорожденных у женщин, инфицированных ВИЧ – инфекцией. Bulletin of Medical Internet Conferences (ISSN 2224-6150) 2015. Volume 5. Issue 5. P.448
9. Kattakhodjaeva M.H. , Rakhmanova N.H.// Influence of hormonal injectable contraception on health condition of women of different reproductive age Higher Education / The Ninth EuropeanConference on Biologyand Medical Sciences «East West» Association for Advanced Studies Vienna, Austria, 2016.-P.51-55
10. Safarov Aliaskar Tursunovich, Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna, Safarova Lola Aliaskarovna, Assessment of the impact of HIV infection on the course of gestation, childbirth and the postpartum period, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2022, vol. 3, issue 4. pp.65-67 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.7420945>



УДК: 618.2:616.94-073.43



Абдураимов Тимур Файзуллаевич
Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ СКРИНИНГА И РАННЕЙ ИДЕНТИФИКАЦИИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ В АКУШЕРСТВЕ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ СЕПСИСОМ

For citation: Abduraimov Timur Fayzullaevich, Modern possibilities of screening and early identification of critical conditions in obstetrics caused by sepsis, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 23-28



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8296949>

АННОТАЦИЯ

Вопросы прогнозирования и ранней диагностики неотложных и критических состояний в акушерстве, связанных с сепсисом, на сегодняшний день дискуссионны. В последнее время разработаны и внедряются в клинической практике различные скрининговые системы количественной оценки тяжести состояния акушерских пациентов, призванных идентифицировать группы высокого риска развития органических дисфункций, прогнозировать неблагоприятные исходы, принимать решения в отношении места оказания и объема медицинской помощи. Однако, ни одна из них не может быть принята в качестве единственной и унифицированной к применению на практике, ввиду наличия как преимуществ, так и недостатков. Системами оценки, рекомендуемыми для ранней диагностики материнского сепсиса, уже традиционно являются шкалы qSOFA, SIRS, SOS. Целью исследования явилась оценка приемлемости и информативности шкал qSOFA, SIRS, SOS в ранней диагностике и прогнозировании неблагоприятных исходов при септических состояниях в акушерской практике. Каждая из шкал может быть использована в клинической акушерской практике. Однако, изолированная оценка состояния пациента по какой-либо одной из них не рекомендуется, необходима комплексная сочетанная оценка по каждой из скрининговых шкал. По нашим данным, более информативной в прогнозировании критических состояний и скрининге сепсиса являлась шкала SOS. Шкалы qSOFA и SIRS удобны для учреждений с ограниченными ресурсами и недоступностью быстрой лабораторной диагностики, что абсолютно не исключает их повсеместного применения в учреждениях родовспоможения любого уровня.

Ключевые слова: материнский сепсис, критические состояния, скрининговые шкалы.

Abduraimov Timur Fayzullaevich
Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center for Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan

MODERN POSSIBILITIES OF SCREENING AND EARLY IDENTIFICATION OF CRITICAL CONDITIONS IN OBSTETRICS CAUSED BY SEPSIS

ABSTRACT

The issues of prediction and early diagnosis of emergency and critical conditions in obstetrics associated with sepsis are currently debatable. Recently, various screening systems for quantitative assessment of the severity of the condition of obstetric patients have been developed and are being implemented in clinical practice, designed to identify high-risk groups for developing organ dysfunctions, predict adverse outcomes, and make decisions regarding the place of provision and the amount of medical care. However, none of them can be accepted as the only and unified for practical use, due to the presence of both advantages and disadvantages. The rating systems recommended for early diagnosis of maternal sepsis are traditionally qSOFA, SIRS, SOS scales. The aim of the study was to assess the acceptability and informativeness of the qSOFA, SIRS, SOS scales in early diagnosis and prediction of adverse outcomes in septic conditions in obstetric practice. Each of the scales can be used in clinical obstetric practice. However, an isolated assessment of the patient's condition according to any one of them is not recommended; a comprehensive combined assessment is required for each of the screening scales. According to our data, the SOS scale was more informative in predicting critical conditions and screening for sepsis. The qSOFA and SIRS scales are convenient for institutions with limited resources and inaccessibility of rapid laboratory diagnostics, which absolutely does not exclude their widespread use in obstetric institutions of any level.

Key words: maternal sepsis, critical conditions, screening scales.

Abduraimov Timur Fayzullayevich

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya

ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

Toshkent, O'zbekiston

SEPSIS TUFAYLI KELIB CHIQQAN AKUSHERLIKDA KRITIK HOLATLARNI SKRINING VA ERTA ANIQLASHNING ZAMONAVIY IMKONIYATLARI

ANNOTATSIYA

Sepsis bilan bog'liq bo'lgan akusherlikdagi favqulodda va kritik holatlarni bashorat qilish va erta tashxislash masalalari hozirda munozarali. So'nggi paytlarda akusherlik bemorlari holatining og'irligini aniqlash uchun turli xil skrining tizimlari ishlab chiqilgan va klinik amaliyotda joriy etilgan bo'lib, ular organlarning disfunktsiyasini rivojlanish xavfi yuqori bo'lgan guruhlarini aniqlash, salbiy natijalarni bashorat qilish, ko'rsatiladigan joy va tibbiy yordam miqdori to'g'risida qaror qabul qilish uchun mo'ljallangan. Biroq, ularning hech biri afzalliklari va kamchiliklari mavjudligi sababli amalda qo'llash uchun yagona va yagona sifatida qabul qilinishi mumkin emas. Ona sepsisini erta tashxislash uchun tavsiya etilgan baholash tizimlari allaqachon an'anaviy ravishda qSOFA, SIRS, SOS tarozilaridir. Tadqiqotning maqsadi akusherlik amaliyotida septik sharoitlarda salbiy natijalarni erta tashxislash va bashorat qilishda sofa, SIRS, SOS tarozilarining maqbulligi va ma'lumotlilikini baholash edi. Tarozilarning har biri klinik akusherlik amaliyotida qo'llanilishi mumkin. Shu bilan birga, ulardan birortasi uchun bemorning ahvolini izolyatsiya qilingan baholash tavsiya etilmaydi, skrining tarozilarining har biri uchun har tomonlama birlashtirilgan baholash zarur. Bizning ma'lumotlarimizga ko'ra, SOS shkalasi tanqidiy holatlarni bashorat qilish va sepsis skriningida ko'proq ma'lumotga ega edi. qSOFA va SIRS tarozilari resurslari cheklangan va tezkor laboratoriya diagnostikasi mavjud bo'lmagan muassasalar uchun qulaydir, bu ularning har qanday darajadagi tug'ruq muassasalarida keng qo'llanilishini mutlaqo istisno etmaydi.

Kalit so'zlar: ona sepsisi, kritik holatlar, skrining o'lchovlari.

Актуальность. Беременные, роженицы и родильницы являются одной из уязвимых категорий пациентов на развитие инфекционных осложнений и сепсиса. По данным зарубежных источников, частота септических осложнений в акушерских стационарах составляет в среднем 10-11%, а в структуре причин материнской смертности сепсис стабильно занимает 3-4-е место в мире [2, 7, 9]. Ряд исследователей отмечают увеличение случаев материнского сепсиса на 10% в год, что связывается с увеличением частоты операции кесарева сечения, позднего возраста матери, ожирения, беременностей на фоне хронических заболеваний, ростом антибиотикорезистентности и рядом других причин [4, 6]. Лечение сепсиса финансово затратно, требует мультидисциплинарного подхода, большого объема диагностических и лечебных вмешательств, длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, при высоком риске неблагоприятных исходов [3, 10]. Научные изыскания последних делают акцент на таких эффективных методах профилактики материнского сепсиса, как прогнозирование развития критического состояния у пациентов с доказанным или подозреваемым источником инфекции на этапе отсутствия признаков полиорганной недостаточности и выявление сепсиса на ранних стадиях. С этой целью различными исследовательскими центрами, ассоциациями, школами анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов были разработаны и рекомендованы к применению в клинической практике ряд скрининговых шкал, которые позволяют выявить группу пациентов высокого риска до поступления в отделение интенсивной терапии [1, 9]. Однако, ни одна из систем оценок, будь то qSOFA, SIRS, SOS, MEOVS или другие, модифицированные к акушерской практике, не является универсальными. Авторитетными исследованиями подчеркивается необходимость их сочетанного применения для оценки состояния тяжести пациентов и прогнозирования рисков. Это связано с тем, что каждая из шкал скрининга сепсиса включает разное количество отличающихся клинических и лабораторных индикаторов, обладает различной чувствительностью и специфичностью, имеет ряд преимуществ и недостатков для применения в клинической практике [1, 5, 8]. Несмотря на то, что согласно консенсусу "Сепсис-3", сепсис определяется как угрожающая жизни органная дисфункция на фоне дисрегуляторного ответа организма на инфекцию и оценку органной дисфункции следует проводить по шкале SOFA (≥ 2 балла), проблема прогнозирования и своевременной диагностики материнского сепсиса в настоящее время окончательно не решена [2, 3, 6, 9].

Цель исследования: изучить распространенность материнского сепсиса и его место в структуре причин материнской смертности в Узбекистане, а также оценить приемлемость и информативность скрининговых шкал qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), SOS (Sepsis in Obstetrics Score) в определении риска заболеваемости сепсисом у акушерских больных посредством собственного исследования и анализа литературных данных.

Материал и методы исследования. Распространенность материнского сепсиса среди пациентов стационарных родовспомогательных учреждений республики Узбекистан изучена путем ретроспективного анализа историй родов 161 162 женщин, родоразрешенных в 14-ти учреждениях третичного уровня за период 2018-2019 гг., выборка пациентов с сепсисом проводилась в соответствии с диагностическими критериями сепсиса согласно консенсусу «Сепсис-3» и идентификационным параметрам критических ситуаций в акушерстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Каждый случай материнского сепсиса принимался за критический в виду обязательного присутствия признаков органной дисфункции. С целью оценки приемлемости и информативности скрининговых шкал в определении риска заболеваемости сепсисом у акушерских больных проведено проспективное исследование серии клинических случаев, в которое включены 63 родильницы с очагом инфекции и подозрением на сепсис. Локализация инфекции была как тазовой (полеродовый метрит, нагноение операционной раны), так и внетазовой (инфекции мочевых путей, пневмонии, постинъекционный абсцесс). Все пациентки получали стандартное этиотропное лечение, показаний к пребыванию в отделении интенсивной терапии на момент начала исследования не было. Ежедневно на протяжении 7-ми дней состояние тяжести пациенток оценивалось по акушерско-модифицированным qSOFA, SIRS и SOS. В случае ухудшения состояния проводилась оценка органной дисфункции по шкале SOFA: при оценке ≥ 2 балла выставлялся диагноз сепсис, родильницы переводились в отделение интенсивной терапии.

Результаты и обсуждение. Глобальное эпидемиологическое бремя сепсиса не поддается точной оценке, а распространенность материнского сепсиса доподлинно неизвестна [12, 14, 16, 17].

По данным различных источников, частота случаев материнского сепсиса в мире колеблется от 9-49 случаев на 100 000 родов до 1 на 1000 родов в зависимости от региона [6, 9, 15]. По данным ВОЗ, из каждой 1000 рожениц 11 страдают от серьезного поражения органов, связанного с инфекцией, что составляет 1,1% [16, 17]. Общеизвестно, что сепсис является клиническим проявлением инфекций, приобретенных как за пределами

медицинских учреждений, так и внутри их. Инфицирование в связи с оказанием медицинской помощи является одной из наиболее распространенных, если не самой распространенной разновидностью неблагоприятных событий, происходящих в ходе оказания такой помощи. В 2020 году в журнале The Lancet Global Health были опубликованы новые данные Глобального исследования материнского сепсиса (GLOSS), крупной инициативы ВОЗ, которые показывают, что инфекция оказывает гораздо большее влияние на глобальную материнскую заболеваемость и смертность, чем считалось ранее. В исследовании GLOSS, проведенном в 2017 году, приняли участие более 2800 женщин из 52 стран, госпитализированных в лечебные учреждения с подозреваемой или подтвержденной инфекцией во время беременности и в течение одной недели после неё. Результатом такого крупномасштабного исследования стало более полное понимание частоты и воздействия материнских инфекций в медицинских учреждениях. Оказалось, что около 70 беременных или недавно беременных женщин на 1000 живорождений, имели материнскую инфекцию, требующую стационарного лечения. У 11 женщин с акушерской или неакушерской инфекцией на 1000 живорождений развился тяжелый материнский исход, а в странах с низким и средним уровнем дохода этот показатель доходил до 15 женщин на 1000 живорождений. Также, инфекции были основной причиной большинства смертей, зарегистрированных в ходе исследования, в первую очередь инфекции после аборта и неакушерские инфекции. Инфекции также присутствовали примерно в трети смертей, связанных с другими причинами, такими как послеродовое кровотечение. Это говорит о том, что вклад инфекции в глобальную материнскую смертность и заболеваемость может быть больше, чем предполагают текущие отчеты о материнской смертности от сепсиса [15]. По данным ВОЗ, каждая десятая смерть в связи с беременностью и родами происходит по причине материнского сепсиса, при этом 95% случаев смерти от материнского сепсиса происходят в странах с низким и средним уровнем доходов [16, 17]. Прогнозируется и находит свое отражение на сегодняшний день ежегодное увеличение частоты заболеваемости сепсисом, в том числе материнским. Так, в США заболеваемость тяжелым сепсисом увеличилась на 236% с 2001 по 2010 гг., а частота материнского сепсиса в мире с летальными исходами увеличивается на 10% в год [3, 11, 16].

Истинная частота встречаемости материнского сепсиса в республике Узбекистан на сегодняшний день неизвестна, крупных исследований, посвященных эпидемиологии этого осложнения не проводилось. По данным, полученными нами в ходе ретроспективного анализа критических случаев в акушерской практике, оказалось, что на 161 162 родов, произошедших в 2018-2019 гг. в 14-ти учреждениях третичного уровня, приходилось всего 127 (0,07%) случаев сепсиса, из которых в 108 случаях пациентки выжили и 19-ти – погибли. Стоит отметить, что любой случай сепсиса в акушерстве идентифицируется как критический, так как сопровождается признаками органной дисфункции и, соответственно, по числу критических случаев, обусловленных сепсисом, можно судить о его распространенности. Очевидно, что выявленная частота материнского сепсиса 0,07% от общего количества родов не соответствует действительности и таких случаев намного больше, однако они не фиксируются в медицинских записях и в статистических формах. Мы связываем это с рядом факторов, среди которых выделяются штрафные санкции, применяемые службой санитарно-эпидемиологического надзора к родовспомогательным учреждениям, в которых выявляется любая внутрибольнично возникшая генитальная инфекция, не говоря уже о сепсисе. Соответственно, немалое количество случаев материнского сепсиса регистрируются под маской других заболеваний и осложнений, в основном в виде полиорганной недостаточности на фоне существующей соматической патологии. Это обстоятельство коренным образом препятствует широкому внедрению в клиническую практику терминологии, диагностики и лечения сепсиса согласно консенсусу «Сепсис-3», когда органная дисфункция по шкале SOFA ≥ 2 баллов, обусловленная доказанным или подозреваемым очагом инфекции – это уже сепсис, требующий проведения интенсивной терапии в условиях отделения или палат интенсивной терапии. В тоже время, на протяжении многих лет сепсис в структуре причин материнской смертности в республике Узбекистан продолжает занимать 4-5-е место. Так, по данным конфиденциального исследования случаев материнской смертности в республике Узбекистан за 2018-2020 гг. сепсис явился причиной смерти 51 женщины, что составило 10,8% от всех причин, а интенсивный показатель материнской смертности от генитального сепсиса за исследуемые 3 года составил 2,1 на 100 000 родов.

Таблица 1. Распространенность и смертность по причине материнского сепсиса в Узбекистане (по данным нашего исследования и 4-го отчета по конфиденциальному исследованию случаев материнской смертности 2018-2020 гг.).

Материнский сепсис	Материнская смертность (2018-2020 гг.)	Распространенность материнского сепсиса (2018-2019 гг.)
Абсолютное количество	51	108
На 100 000 родов	2,1	67
В структуре причин материнской смертности (% и место)	10,8% 5-е место (после акушерских кровотечений, преэклампсии/эклампсии, соматической патологии, тромбозмобилических осложнений)	-
В структуре причин критических ситуаций (% и мест)	-	8% 3-е место (после акушерских кровотечений и преэклампсии/эклампсии)

Следует отметить, что в национальном клиническом протоколе «Интенсивная терапия сепсиса, септического шока в акушерстве», утвержденного Министерством здравоохранения республики Узбекистан в 2021 году, представлены и обязательны к исполнению рекомендации консенсуса «Сепсис-3». Особое внимание уделяется как ранней диагностике сепсиса, так и определению риска развития сепсиса у пациентов с очагом инфекции без признаков органной дисфункции. Количественная оценка риска развития сепсиса по так называемым скрининговым шкалам позволяет определить риск развития органно-системной дисфункции у пациентов с очагом инфекции, прогнозировать

развитие и исход критического состояния, определить место и объем оказания лечебной помощи [1, 2, 3, 9, 10, 16, 17]. Положительные результаты оценки по скрининговым шкалам не являются эквивалентами сепсиса, но должны и могут насторожить клинициста о возможности сепсиса. Использовать скрининг на сепсис у пациентов высокого риска и с острыми заболеваниями рекомендует, в том числе, обновленный гайдлайн Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021, рекомендация по уровню убедительности градируется как сильная [14].

Таблица 2. Акушерско-модифицированная шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment) для быстрого клинического обследования (до лабораторно-инструментальной диагностики), с целью выявления тяжелобольной пациентки.

Параметры	Баллы	0	1
Систолическое артериальное давление		<90	>90
Частота дыхания		<25	≥25
Изменение ментального статуса		Реактивность сохранена	Реактивность отсутствует

Количество баллов по шкале qSOFA 2 и более – сильный предиктор неблагоприятного исхода и пациентка требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Таблица 3. Шкала SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), синдрома системной воспалительной реакции.

Температура тела	≥38°C или ≤36 °C
Частота сердечных сокращений	≥90 в минуту
Частота дыхания	>20 в минуту или гипервентиляция (парциальное давление кислорода в артериальной крови – PaCO ₂ ≤32 мм рт. ст.);
Лейкоциты крови	>12×10 ⁹ /мл или <4×10 ⁹ /мл, либо незрелых форм >10%

Триггером неблагоприятного исхода является 2 и более признаков

Таблица 4. Оценка сепсиса в акушерстве: модель SOS (Sepsis in Obstetrics Score) для определения риска заболеваемости сепсисом во время беременности.

Параметры	Баллы								
	+4	+3	+2	+1	0 (норма)	+1	+2	+3	+4
Температура (°C)	>40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
Систолическое АД					>90		70-90		<70
Пульс	>179	150-179	130-149	120-129	<119				
Частота дыхания	>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
SpO ₂ (%)									
Лейкоциты (тыс/мкл)	>39,9		25-39,9	17-24,9	5,7-16,9	3-5,6	1-2,9		<1
Незрелые нейтрофилы (%)			≥10%		<10%				
Лактат (ммоль/л)			≥4		<4				

Пациенты с показателем ≥6 с большей вероятностью попадут в отделение интенсивной терапии.

Приемлемость и информативность скрининговых шкал qSOFA, SIRS, SOS в определении риска заболеваемости сепсисом у акушерских больных изучена путем динамического, в течение 7-ми дней, наблюдения за состоянием 63 родильниц с очагом инфекции и подозрением на сепсис. Из 63 пациенток, которые получали стандартную антибактериальную и противовоспалительную терапию соответственно нозологии, сепсис впоследствии развился у 29 (46%). Все они были переведены в отделение интенсивной терапии, диагноз сепсиса подтверждался по шкале SOFA (≥2балла), все 29 пациенток получали интенсивную терапию в соответствии с протоколом сепсиса. Летальных исходов не отмечалось. Возрастные характеристики группы пациенток с сепсисом: 20-29 лет – 14 (48,2%), 30-35 лет – 8 (27,6%) и 35-49 лет – 7 (24,2%) женщин. 18 (62,1%) женщин с сепсисом были повторнородящими, 11 (37,9%) – первородящими. Доминирующей фоновой неинфекционной соматической патологией явилась железодефицитная анемия с показателем гемоглобина менее 90 г/л, ею страдали 18 (62,1%) родильниц. Такие прогностически неблагоприятные факторы риска сепсиса, как ожирение и сахарный диабет, встречались редко – у 2 (6,8%) и 1 (3,4%) женщин соответственно. Большинство женщин с развившимся в послеродовом периоде сепсисом – 24 (82,7%) были родоразрешены путем операции кесарева сечения, вагинальные роды имели место только в 5 (17,3%) случаях. Источник инфекции был как тазовым, так и внетазовым: преобладающей локализацией оказалась матка (послеродовый метрит) – у 25 (86,2%) женщин, реже – легкие (пневмония) – у 2 (6,9%) женщин, почки (острый гестационный осложненный пиелонефрит) и постинъекционный абсцесс – по 1 (3,4%) случаю. Частота гистерэктомий в группе женщин с послеродовым метритом составила треть всех случаев – 8 (32%) из 25, у 17 (68%)

женщин матку удалось сохранить благодаря своевременной и адекватной антибактериальной и интенсивной терапии, санации очага инфекции путем дилатации и кюретажа. Таким образом, материнский сепсис развивался чаще у женщин: наиболее активного репродуктивного возраста (20-29 лет); у повторнородящих, как преобладающего пула рожениц в общей популяции; с исходной умеренной и тяжелой железодефицитной анемией; после кесарева сечения, как общепризнанного и наиболее вероятного фактора риска сепсиса; с маточной локализацией источника инфекции.

Одной из первых скрининговых шкал, которую мы использовали в нашей работе для определения риска заболеваемости сепсисом у акушерских больных, была шкала SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) или так называемый синдром системной воспалительной реакции (CCBP). Этот медицинский термин введен в 1992 году на конференции Американской коллегии торакальных хирургов и Общества специалистов интенсивной терапии. SIRS включает 4 клинических параметра, из которых один – лабораторный: температура ≥38°C или ≤36°C, тахикардия ≥90/мин., тахипноэ ≥20/мин. и лейкоцитоз ≥12×10⁹/л или лейкопения ≤4×10⁹/л. Данная шкала не модифицирована для применения в акушерской практике и до принятия терминологии консенсуса «Сепсис-3» широко использовалась для идентификации случаев сепсиса при наличии 2-х из 4-х критериев [4, 5]. В 2016 г. критерии SIRS ввиду низкой специфичности были признаны бесполезными в диагностике сепсиса, так как изменения в лейкоцитарной формуле, тахипноэ, тахикардия и гипер- или гипотермия совсем не обязательно указывают на нарушения регуляции, приводящие к опасным для жизни реакциям и часто присутствуют у пациентов без инфекционного процесса [1, 7]. Тем не менее, критерии CCBP

продолжают применяться на практике. Консенсусом «Сепсис-3» 2016 г. вместо критериев SIRS предложена шкала qSOFA (quick Sequential Organ Failure Assessment), которая впоследствии была модифицирована для акушерской практики и включает только 3 клинических параметра: тахипноэ $\geq 25/\text{мин.}$, систолическое артериальное давление $\leq 90 \text{ мм.рт.ст.}$ и изменение ментального статуса в виде отсутствия реактивности. Количество баллов по шкале qSOFA 2 и более – сильный предиктор неблагоприятного исхода, риск летальности увеличивается в 2-25 раз, а пациентка требует перевода в отделение реанимации и интенсивной терапии [1, 9, 16]. Данные о том, какая из шкал диагностически более точна, qSOFA или SIRS, остаются противоречивыми. Одни авторы утверждают о более низкой чувствительности qSOFA в сравнении с SIRS, в то время как другие, указывают на более высокую прогностическую ценность шкалы qSOFA. Согласно обновленным данным Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021, не рекомендуется использование qSOFA по сравнению с SIRS, NEWS (Национальная шкала ранней настороженности), MEWS (модифицированная шкала ранней настороженности) в качестве единственного инструмента скрининга на сепсис или септический шок. Авторы публикации утверждают, что анализ данных, использованный для поддержки рекомендаций 3-й Международной консенсусной конференции по определению сепсиса, определил qSOFA как предиктор неблагоприятного исхода у пациентов с известной или предполагаемой инфекцией, но не было проведено никакого анализа, подтверждающего ее использование в качестве инструмента скрининга. С тех пор в многочисленных исследованиях изучалась возможность использования qSOFA в качестве инструмента скрининга на сепсис и были получены противоречивые результаты относительно его пользы. Исследования показали, что qSOFA более специфична, но менее чувствительна, чем наличие двух из четырех критериев SIRS для раннего выявления дисфункции органа, вызванной инфекцией. Ни SIRS, ни qSOFA не являются идеальными инструментами скрининга на сепсис, и врачам, работающему у постели больного, необходимо понимать ограничения каждого из них [14].

Сравнительные результаты нашего исследования показали, что более информативной в прогнозировании развития органной

дисфункции, сепсиса, критического состояния стали критерии SIRS. Только у 5 (17,2%) женщин с ухудшением общего состояния и клиничко-лабораторных показателей, которые были переведены в отделение интенсивной терапии из других профильных отделений акушерского стационара, отмечались 2 и более баллов по шкале qSOFA. У остальных 22 (82,8%) пациенток оценка qSOFA была ниже 2 баллов. Такие невысокие показатели прогностической ценности акушерско-модифицированной шкалы qSOFA, возможно, объясняются тем, что широкий спектр клиничко-лабораторных проявлений органных дисфункций может развиваться и иметь место и при более низких показателях частоты дыхания, высоких цифрах систолического артериального давления и ненарушенном ментальном статусе, заявленных этой шкалой. Количество пациенток с положительным результатом скрининга на риск развития сепсиса по шкале SIRS (2 и более положительных индикаторов) составило 17 (58,6%) из 29, что в 3,4 раза превышает показатели шкалы qSOFA. Считаем оправданным применение на практике шкалы SIRS наряду с qSOFA.

Наиболее же информативной скрининговой шкалой прогнозирования развития сепсиса, по нашим данным, стала шкала SOS (Sepsis in Obstetrics Score), разработанная в 2014 году и модифицированная для выявления беременных женщин с повышенным риском заболеваемости сепсисом с учетом физиологических изменений во время беременности. Эта шкала включает 8 индикаторов: температура, частота сердечных сокращений, систолическое артериальное давление, частота дыхания, уровень сатурации кислорода, количество лейкоцитов, процент незрелых нейтрофилов и уровень лактата в крови. Каждый индикатор может быть оценен баллом как отрицательным (до -4 баллов), так и положительным (до +4 баллов), максимальный балл по шкале – 20. Считается, что пациенты с показателем ≥ 6 баллов с большей вероятностью попадут в отделение интенсивной терапии [1, 3, 10]. В нашем исследовании, 18 (62%) из 29 женщин, у которых на фоне инфекционного процесса развилась органная дисфункция и потребовался перевод в отделение интенсивной терапии, имели 6 и более баллов по акушерско-модифицированной шкале SOS.

Таблица 5. Частота спрогнозированных случаев развития органно-системной дисфункции у пациентов с очагом инфекции по результатам динамической оценки с использованием акушерско-модифицированных скрининговых шкал.

Скрининговая шкала	Количество пациентов с очагом инфекции и положительным результатом скрининга на сепсис	
	Абсолютное число (n)	Процент (%) (от 29 женщин, у которых в динамике наблюдения развился сепсис)
qSOFA	5	17,2
SIRS	17	58,6
SOS	18	62

Прогностическая ценность шкалы SOS превышала таковую у шкалы SIRS в 1,06 раз и в 3,6 раза шкалы qSOFA.

Выводы. Материнский сепсис остается одной из актуальных проблем современного акушерства, в том числе, в республике Узбекистан, так как им обусловлено до 10-11% материнских летальных исходов. Распространенность материнского сепсиса в мире и в Узбекистане доподлинно неизвестна, что обусловлено как трудностями диагностики, так и недооценкой инфекционной патологии и связанной с ней органной дисфункцией. Повсеместно исследователями разных стран фиксируются тревожные тенденции ежегодного увеличения частоты случаев материнского сепсиса и летальных исходов, связанных с ним. Диагностические критерии сепсиса неспецифичны и ранняя диагностика этого грозного акушерского осложнения затруднена. Исследователями предпринимаются активные попытки в поиске универсальных подходов в прогнозировании и ранней диагностике сепсиса в акушерстве, как наиболее важных и ключевых этапов оказания медицинской помощи, позволяющих нивелировать или вовсе

избежать неблагоприятных материнских исходов. Рекомендуется для диагностики сепсиса использовать терминологию консенсуса «Сепсис-3», в котором сепсис – это угрожающая жизни органная дисфункция на фоне дисрегуляторного ответа организма на инфекцию. Для оценки органной дисфункции в условиях отделений интенсивной терапии рекомендуется применять шкалу SOFA, изначально разработанной для пациентов с сепсисом.

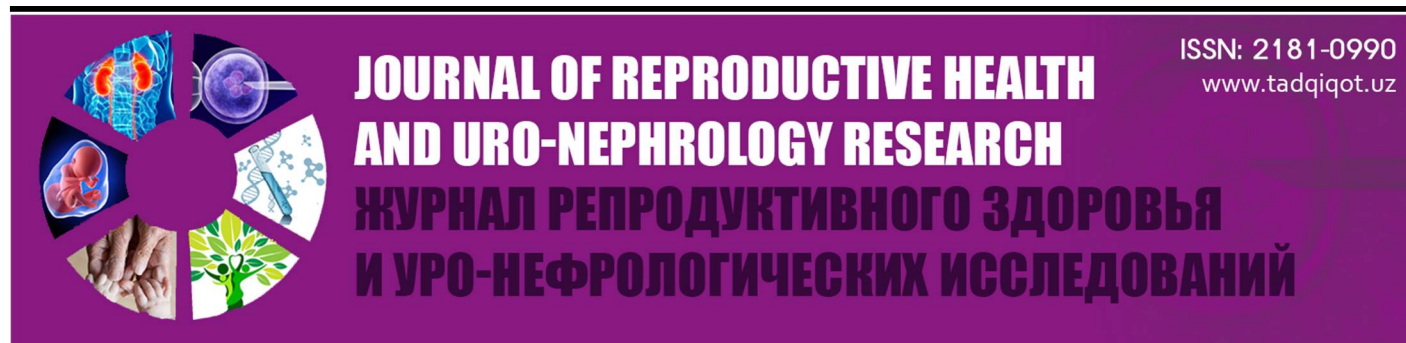
У всех пациентов акушерского стационара с инфекционным процессом, которые получают этиотропную терапию в профильных отделениях до госпитализации в отделение интенсивной терапии необходимо проводить оценку тяжести состояния с использованием стандартных акушерско-модифицированных скрининговых шкал qSOFA, SIRS, SOS. Следует отметить, что положительные результаты оценки по этим шкалам не являются эквивалентами сепсиса. Целью шкал qSOFA, SIRS, SOS является определение риска развития органно-

системной дисфункции/сепсиса, прогноза развития и исхода критического состояния и определение места и объема оказания лечебной помощи. Ни одна из рекомендованных шкал не является идеальным инструментом для скрининга сепсиса, однако их положительные результаты должны и могут натолкнуть клинициста о возможности сепсиса. Большей прогностической информативностью обладает акушерско-модифицированная шкала SOS, меньшей – шкалы SIRS и qSOFA. Недостатком шкалы SOS является большое количество оцениваемых показателей, необходимость проведения лабораторных исследований, включая лактат крови, громоздкость в оценке и подсчете баллов, что ограничивает ее широкое применение в учреждениях без

соответствующей лабораторной службы. В шкалах SIRS и qSOFA меньше оцениваемых показателей – 4 и 3 соответственно, что делает их более удобными в клиническом применении. По данным литературы, обе шкалы примерно идентичны по чувствительности, но специфичность выше у qSOFA. Одним из преимуществ шкалы qSOFA является ее простота, возможность быстрой оценки состояния пациента у кровати, также она имеет оптимальную прогностическую силу при оказании неотложной медицинской помощи на этапе приемного отделения. В тоже время, нет преимуществ изолированного использования qSOFA в качестве единственного инструмента скрининга на сепсис по сравнению с SIRS и SOS.

Использованная литература.

1. Интенсивная терапия сепсиса, септического шока в акушерстве. Национальный клинический протокол. Надырханова Н.С. и соавт. Ташкент, 2021, С. 6-122
2. Начальная интенсивная терапия септического шока в акушерстве. Клинические рекомендации. Общероссийская общественная организация «Федерация анестезиологов и реаниматологов», Российская общественная организация «Ассоциация акушерских анестезиологов и реаниматологов». Москва, 2018.
3. Albright CM, Has P, Rouse DJ, Hughes BL. Internal validation of the Sepsis in Obstetrics Score to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2017;130:747–55.
4. Armstrong BA, Betzold RD, May AK. Sepsis and Septic Shock Strategies. *SurgClin North Am.* 2017 Dec;97(6):1339-1379.
5. Bowyer L, Robinson HL, Barrett H, et al. SOMANZ guidelines for the investigation and management sepsis in pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:540–51.
6. Burlinson CEG, Sirounis D, Walley KR, Chau A. Sepsis in pregnancy and the puerperium. *Int J Obstet Anesth.* 2018 Jun 16. pii: S0959-289X(17)30463-6.
7. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018 Jul 7;392(10141):75-87.
8. Friedman AM, Campbell ML, Kline CR, Wiesner S, D'Alton ME, Shields LE. Implementing Obstetric Early Warning Systems. *AJP Rep* 2018;8:e79–84.
9. Kendle AM, Louis J. Recognition and Treatment of Sepsis in Pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 2018 May;63(3):347-351.
10. Nishida O, Ogura H, Egi M, Fujishima S, et al. The Japanese Clinical Practice Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2016 (J-SSCG 2016). *AcuteMedSurg.* 2018 Feb 5;5(1):3-89.
11. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 2017;43:304–77.
12. Serafi m R., Gomes J.A., Salluh J., Póvoa P. A comparison of the Quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality. A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2017; 153(3): 646–655. DOI: 10.1016/j.chest.2017.12.015.
13. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016;315:801–10.
14. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* (2021) 47:1181–1247 <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>.
15. The WHO Global Maternal Sepsis Study (GLOSS) Research Group. Frequency and management of maternal infection in health facilities in 52 countries (GLOSS): a 1-week inception cohort study. *Lancet Glob Health* 2020; 8: e661–71
16. World Health Organization. Statement on maternal sepsis. Geneva: WHO; 2017. Accessed 20 Feb 2017.
17. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. WHO; 2020.



УДК 618.21



Агабабян Лариса Рубеновна
Самаркандский государственный
медицинский университет
Самарканд, Узбекистан
Раббимова Нафиса
Самаркандский государственный
медицинский университет
Самарканд, Узбекистан
Ахмедова Азиза Тайировна
Самаркандский государственный
медицинский университет
Самарканд, Узбекистан
Муинова Замира Муминовна
Самаркандский государственный
медицинский университет
Самарканд, Узбекистан

СОСТОЯНИЕ ШЕЙКИ МАТКИ У ПЕРВОРОДЯЩИХ ЖЕНЩИН

For citation: Agababyan Larisa Rubenovna, Rabbimova Nafisa, Ahmedova Aziza Tayirovna, Muinova Zamira Muminovna, The state of the cervix in primiparous women, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 29-34



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8296975>

АННОТАЦИЯ

В настоящее время проблема диагностики, профилактики и лечения заболеваний шейки матки, а также влияния этой патологии на течение и исход беременности остается чрезвычайно важной. Это обусловлено повышением заболеваемости раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Сочетание беременности и рака шейки матки является самым частым из всех злокачественных опухолей и наблюдается почти у 45 % пациенток, в то время как сочетание беременности и рака щитовидной железы — у 7,8 % женщин, беременности и рака молочной железы — у 18,9 %, беременности и рака яичников — у 1,4 %. Мы обследовали 40 беременных, первородящих женщин Самаркандской области в сроке гестации 36-40 недель. В возрасте от 18 до 35 лет с использованием наиболее информативных методов исследования бактериоскопического, бактериологического, цитологического, метода полимеразной цепной реакции, эндоскопического — кольпоскопия, определения биоценоза влагалища.

Ключевые слова: первобеременные, первородящие, шейка матки, дисплазия, паравенерические заболевания, перинатальность, децидуоз, предраковые заболевания.

Agababyan Larisa Rubenovna
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan
Rabbimova Nafisa
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan
Ahmedova Aziza Tayirovna
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan
Muinova Zamira Muminovna
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan

THE STATE OF THE CERVIX IN PRIMIPAROUS WOMEN

ABSTRACT

Currently, the problem of diagnosis, prevention and treatment of cervical diseases, as well as the impact of this pathology on the course and outcome of pregnancy remains extremely important. This is due to an increase in the incidence of cervical cancer in women of reproductive age. The combination of pregnancy and cervical cancer is the most frequent of all malignant tumors and is observed in almost 45% of patients, while the combination of pregnancy and thyroid cancer — in 7.8% of women, pregnancy and breast cancer — in 18.9%, pregnancy and ovarian cancer — in 1.4%. We examined 40 pregnant, primiparous women of the Samarkand region at the gestation period of 36–40 weeks. At the age of 18 to 35 years using the most informative methods of bacterioscopic, bacteriological, cytological, polymerase chain reaction method, endoscopic — colposcopy, determination of vaginal biocenosis.

Keywords: primiparous, cervix, dysplasia, paraveneric diseases, perinatal, decidualis, precancerous diseases.

Agababyan Larisa Rubenovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

Rabbimova Nafisa

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

Ahmedova Aziza Tayirovna

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti

Samarqand, O'zbekiston

Muinova Zamira Muminovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

BIRINCHI HOMILADOR AYOLLARDA BACHADON BO'YNI HOLATI

ANNOTATSIIYA

Hozirgi vaqtda bachadon bo'yni kasalliklarini tashxislash, oldini olish va davolash muammosi, shuningdek, ushbu patologiyani homiladorlik kursi va natijalariga ta'siri juda muhim bo'lib qolmoqda. Bu reproduktiv yoshdagi ayollarda bachadon bo'yni saratoni bilan kasallanishning ko'payishi bilan bog'liq. Homiladorlik va bachadon bo'yni saratonining kombinatsiyasi barcha xavfli o'smalarning eng tez — tez uchraydi va bemorlarning deyarli 45 foizida kuzatiladi, homiladorlik va qalqonsimon saraton — ayollarning 7,8 foizida, homiladorlik va ko'krak saratoni — 18,9 foizida, homiladorlik va tuxumdori saratoni — 1,4 foizida. Biz 36–40 haftalik homiladorlik davrida Samarqand viloyatidagi 40 nafar homilador, primipar ayollarni tekshirdik. 18 yoshdan 35 yoshgacha bakterioskopik, bakteriologik, sitologik, polimeraza zanjiri reaksiyasi usuli, endoskopik — kolposkopiya, vaginal biotsenozni aniqlashning eng informatsion usullaridan foydalanilgan holda.

Kalit o'zlar: birinchi homilador, bachadon bo'yni displaziya, paravenerik kasalliklar, perinatallik, desiduo, prekanser kasalliklar.

Актуальность. Заболевания шейки матки одно из наиболее частых патологических состояний женской репродуктивной системы и не наблюдается тенденции к снижению. Любые гинекологические заболевания могут сочетаться с патологией ШМ [1, 2, 4, 15]. Именно поэтому, несмотря на современные достижения в диагностике и лечении, патология ШМ остается важнейшей проблемой в акушерстве и гинекологии. Структурные особенности ШМ вне беременности изложены во множестве монографий и руководств [1–3, 13, 14].

В настоящее время проблема диагностики, профилактики и лечения заболеваний шейки матки, а также влияния этой патологии на течение и исход беременности остается чрезвычайно важной. Это обусловлено повышением заболеваемости раком шейки матки у женщин репродуктивного возраста. Сочетание беременности и рака шейки матки является самым частым из всех злокачественных опухолей и наблюдается почти у 45 % пациенток, в то время как сочетание беременности и рака щитовидной железы — у 7,8 % женщин, беременности и рака молочной железы — у 18,9 %, беременности и рака яичников — у 1,4 % [1, 2]. В России среднегодовой темп прироста патологии составляет 2,1 % в год, а рак шейки матки занимает второе место среди причин смерти у женщин [3].

ШМ беременных содержит от 5 до 15% гладкомышечных клеток [9–11]. Исследование физиологических свойств миоцитов ШМ показало, что они обладают спонтанной сократительной активностью, особенно во время беременности, обеспечивая запирающую ее функцию [5, 8]. Накануне родов миоциты ШМ существенно снижают свою чувствительность к гистамину, окситоцину, ацетилхолину, благодаря чему сократительный аппарат ШМ не препятствует течению родового процесса. При этом многие авторы заключают, что накануне родов миоциты ШМ снижают характерную для беременности α -адренореактивность и приобретают способность к релаксации под влиянием адренергических факторов, в том числе содержащихся в околоплодных водах [9]. Во время беременности во всех структурах ШМ происходят изменения.

С наступлением половой зрелости, во время первой беременности цилиндрический эпителий эндоцервикса, включая эктопированный, подвергается превращению в метапластический плоский. Этот процесс называют плоскоклеточной метаплазией. По своему типу она является непрямой, носит физиологический характер и протекает с участием резервных (субцилиндрических) клеток. В процессе метаплазии возникает зона превращения и образуется новый стык эпителия. Он уже имеет другое расположение — ближе к наружному маточному зеву (70 % случаев) или выше его — у женщин в возрасте от 37 до 40–45 лет.

Особенностью современного акушерства является увеличение числа доношенных беременностей (40–41 неделя) с тенденцией к перенашиванию при отсутствии должной готовности родовых путей к родовому акту. Частота переносимой беременности колеблется в пределах от 3,5 до 16 % [2, с. 3; 4, с. 12; 6, с. 7]. Это можно объяснить отсутствием биологической морфофункциональной «зрелости» шейки матки с нарушением биохимических процессов в ней, а также локальными иммунными нарушениями цервик-вагинальной зоны, ответственными за каскад реакций, приводящих к развитию родовой деятельности [5, с. 11; 6, с. 15].

Биоценоз влагалища поддерживается четким взаимодействием микрофлоры симмунной и эндокринной системами организма, тем самым обеспечивая его нормальный гомеостаз. При этом нарушение влагалищного микробиоценоза во время беременности может привести к развитию преждевременных родов, внутриутробному инфицированию плода, плацентарной недостаточности [2, с. 7; 3, с. 5, 11, с. 21] и, как это ни парадоксально, к перенашиванию беременности. Видимо это связано, во-первых, с тем, что нарушение качественного и количественного состава микрофлоры влагалища может индуцировать изменение уровня эстрогенов и прогестерона, во-вторых, с изменением локального уровня регуляторных цитокинов с нарушением формирования «петли» положительной обратной связи, приводящей к созреванию шейки матки и нарастанию сократительной активности мускулатуры матки, и, в-третьих,

нарушению биохимических процессов в шейке матки, ответственных за ее созревание [2, с7; 5, с. 9; 7, с 12].

В начале беременности ШМ сохраняет обычную плотную консистенцию. В дальнейшем благодаря усилению кровообращения в ней развиваются застойные явления, вызывающие отек, в связи с этим ШМ увеличивается и размягчается [3, 5, 7, 11, 12].

Здоровое внутриутробное развитие малыша невозможно, если у будущей мамы есть какие-либо патологии женских половых органов. Во время беременности необходимо оценить состояние шейки матки, для прогнозирования, профилактики осложнений в течение беременности и родах.

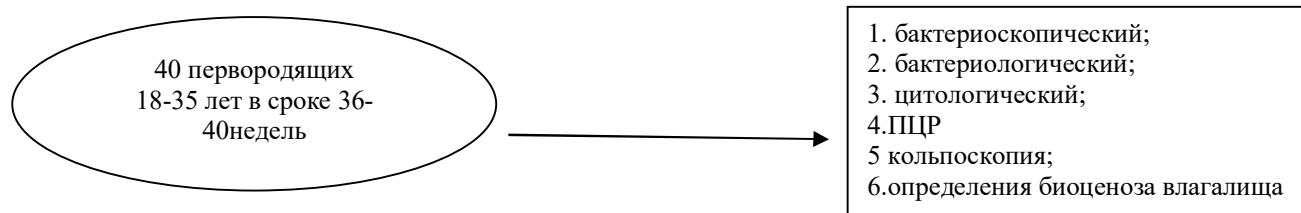
Для объективной оценки и трактовки патологии шейки матки необходимо иметь четкое представление об ее анатомических и физиологических особенностях, а также изменениях, связанных с возрастом и гормональным статусом.

В наши дни отсутствует комплексный подход к оценке гемодинамики матки и шейки матки по достижении доношенного

срока гестации. Остается нерешенным вопрос о влиянии состояния шеечного кровотока в последние недели гестации на возникновение аномалий сократительной деятельности матки в родах, не выработано четких диагностических критериев и прогностически значимых признаков изменения гемодинамики шейки матки, определяющих развитие ее дистонии в родах. На сегодняшний день основным методом, позволяющим определить степень зрелости шейки матки накануне родов, является метод, предложенный Bishop (1964).

Цель исследования. Изучить состояние шейки матки у первородящих женщин.

Материалы и методы исследования. Мы обследовали 40 беременных, первородящих женщин Самаркандской области в сроке гестации 36-40 недель. В возрасте от 18 до 35 лет с использованием наиболее информативных методов исследования бактериоскопического, бактериологического, цитологического, метода полимеразной цепной реакции, эндоскопического – кольпоскопия, определения биоценоза влагалища (рис 1.)



Биоценоз влагалища беременных женщин включала рН-метрию отделяемого влагалища и аминотест (проба с КОН) и прямые методы лабораторной диагностики состояния вагинальной микрофлоры включали микроскопический (бактериоскопический) метод, полимеразная цепная реакция с детекцией результатов в режиме реального времени (ПЦР-РВ, Фемофлор 16). Проводилась количественная оценка урогенитальной биоты в абсолютных и относительных показателях. В абсолютных значениях выражали следующее: контроль взятия материала (КВМ), общую бактериальную массу (ОБМ), содержание *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* (*urealyticum*+*parvum*), *Candida spp.* Диагностически значимый показатель для *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma spp.* был принят 10^4 ГЭ/мл, *Candida spp.* - 10^3 ГЭ/мл. Для количественной оценки нормофлоры и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) предлагалось использовать относительные показатели, которые рассчитывали как разницу логарифмов по основанию 10, по формуле:

$$\log_{10}(-) = \log_{10}x - \log_{10}y$$

Относительный показатель нормофлоры представлял собой разницу логарифмов, полученных для общей бактериальной массы и нормофлоры. Интерпретация результатов ПЦР-РВ:

1) абсолютный нормоценоз (состояние вагинальной микрофлоры клинически здоровых женщин) - содержание

нормофлоры в составе микробиоценоза было более 80 %, а условно-патогенной микрофлоры менее 20 %. В составе микробиоценоза, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma spp.* менее 10^4 ГЭ/мл;

2) условный нормоценоз - доля нормофлоры более 80 % в составе микробиоценоза, *Candida spp.*, *Ureaplasma spp.* или *Mycoplasma spp.* более 10^4 ГЭ/мл;

3) умеренный дисбиоз - содержание нормофлоры в составе микробиоценоза было более 20-80 %, а условно-патогенной микрофлоры более 20 %;

4) выраженный дисбиоз (выраженные инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, ассоциированные с условно-патогенной микрофлорой) - снижение доли нормофлоры менее 20 % и увеличение доли условно-патогенной микрофлоры более 80 %.

Результаты исследования. При бактериологическом исследовании цервикальной слизи рост микроорганизмов и микробных ассоциаций наблюдался в 21 случае. Возбудители парвенерических инфекций обнаружены у 9 пациенток (*Chlamydia trachomatis* – 6, *Mycoplasma hominis* – 3). Онкоцитологическое исследование мазков с шейки матки выявило воспалительные изменения –12,%, лейкоплакию –9,5%, дисплазию легкой степени –9%) (рис.2).

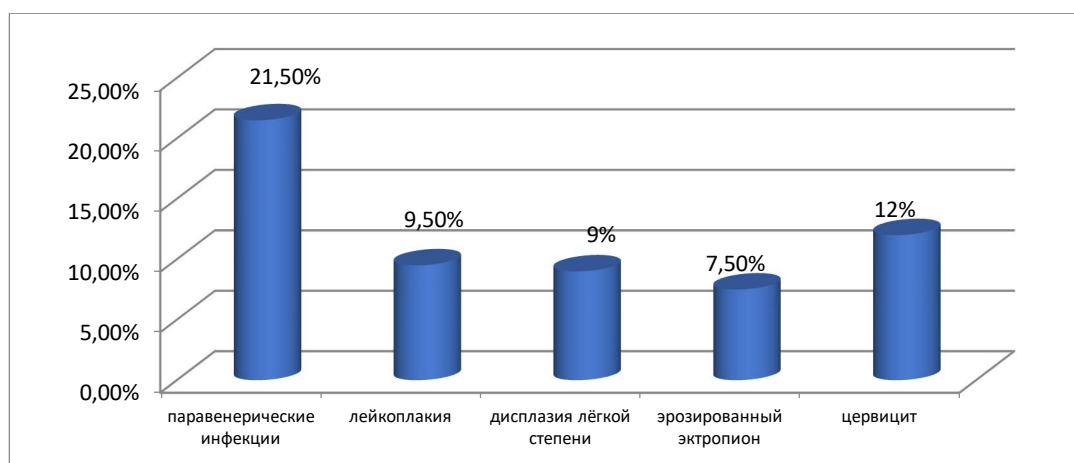


Рис.1 Воспалительные изменения шейки матки у первобеременных женщин

Особенности цитологического исследования в период беременности. Интерпретация ПАП-мазков во время беременности становится более сложной прежде всего ввиду гиперплазии базальных клеток, незрелой метаплазии, децидуализации стромы шейки матки, просветления ядер железистых клеток (гиперплазии эндоцервикальных желез) и феномена Ариас-Стеллы [24]. Феномен Ариас-Стеллы представляет собой поражение, очень похожее на светлоклеточный рак. Это физиологическая реакция на наличие трофобласта и изменение гормонального фона. Данные клетки характеризуются обильной вакуолизированной цитоплазмой, увеличенным ядром с хорошо заметными ядрышками либо пятнами хроматина. Такие изменения можно спутать с цитопатическим эффектом вируса либо с раком эндоцервикса. Децидуальные изменения шейки матки часто сопровождаются эрозией и возможным кровотечением.

Рутинный осмотр шейки матки в зеркалах далеко не всегда позволяет выявить наличие ее патологии, но кольпоскопическое исследование является базовым методом, определяющим дальнейшую диагностическую тактику и динамику наблюдения.

Критерии оценки эпителия шейки матки при кольпоскопии: цвет эпителия, очаговые изменения, полипообразные образования, опухолевидные и опухолевые образования и их границы, состояние сосудистого рисунка, оценка состояния желез, реакция на раствор уксусной кислоты, реакция на раствор Люголя. Метод позволяет выявлять и конкретизировать патологию визуально не измененного эпителия.

На фоне беременности возможна гипердиагностика степени дисплазии по результатам кольпоскопического исследования:

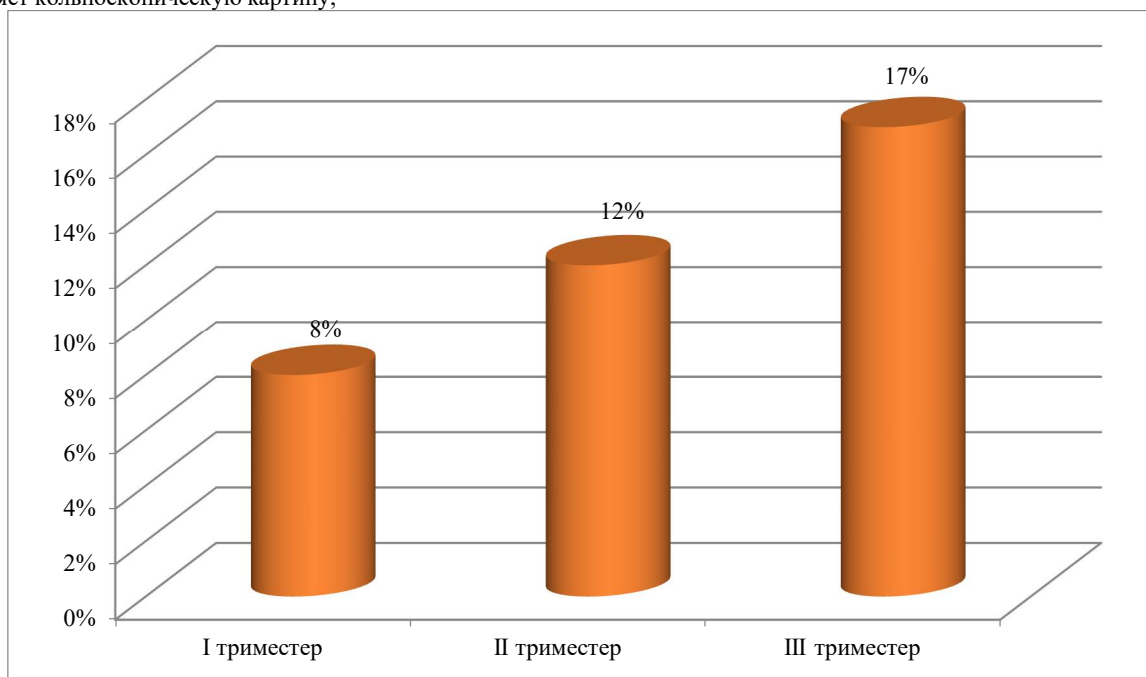
- постепенное увеличение гравидарной эктопии позволяет обнаружить участки неоплазии, ранее скрытые внутри цервикального канала, и это может имитировать прогрессию эпителиальных поражений;
- беременность стимулирует плоскоклеточную метаплазию, которую сопровождает выраженная реакция эпителия на уксусную кислоту, а активная пролиферация как неоплазированного, так и метапластического эпителия усугубляет кольпоскопическую картину;

- отек и гипертрофия стромы значительно увеличивают размеры поражений, а снижение тонуса стенок влагалища и повышенная продукция эндоцервикальной слизи затрудняют визуализацию шейки матки;
- повышенная васкуляризация придает шейке цианотичность и склонность к кровоточивости, а также имитирует патологическую сосудистую сеть;
- децидуальные изменения могут затруднять трактовку и даже вызывать подозрение на инвазивный процесс за счёт плотной жёлто-белой окраски, грубых изменений рельефа поверхности и сосудов, внешне напоминающих атипичные [9].

Клинические диагнозы патологии шейки матки были подтверждены при кольпоскопическом исследовании: эрозированный эктропион с незаконченной зоной транс(формации) – 8; эктопия с зоной трансформации – 4; рубцовая деформация шейки матки – 3, на фоне которой имели место эрозированный эктропион (1), лейкоплакия (1), законченная зона трансформации (1); цервицит (11).

Как вариант нормы у беременных может встречаться децидуоз шейки матки. Согласно международной классификации кольпоскопических терминов (июль 2011 года, Рио-де-Жанейро), децидуоз при беременности относят к нормальной кольпоскопической картине. Различают две формы децидуоза шейки матки: опухолевидную (одиночное возвышение светло-розового или желтого цвета с множеством мелких сосудов) и полиповидную (полип белого цвета с множеством мелких анастомозирующих между собой сосудов, исходящий из цервикального канала) [12]. Макроскопическая картина децидуальной реакции шейки матки — это разрастание децидуальной ткани, обусловленное гормональной перестройкой, которое спонтанно исчезает в течение нескольких недель после родов.

Распространенность децидуоза у женщин со здоровой шейкой матки возрастает по мере прогрессирования беременности: 8 % в I триместре, 12 % — во II и 17 % — в III (рис. 3).



При заболеваниях частота децидуоза гораздо выше. По данным Н.В. Зароченцевой, она составляет на фоне эктопии 46 %; после лечения предраковых состояний инвазивными методами 38 %. Вследствие увеличения шейки матки в размерах и изменения ее структур стык эпителиев во втором и третьем триместрах

перемещается в сторону экзоцервикса, визуализируется физиологическая эктопия (ectopia gravidarum).

Физиологическая эктопия при беременности сопровождается выраженной гипертрофией, отеком и васкуляризацией сосочков, в которых наблюдаются извитые терминальные сосуды, что при

кольпоскопии симулирует малигнизацию [7]. У обследованных нами пациенток децидуоз мы наблюдали в 7 случаях.

У беременных с эктопией шейки матки частота воспалительных изменений в I триместре составляет 22,9 %, ко II триместру увеличивается в 2 раза, к III триместру — в 4 раза. Частота эктопии шейки матки на фоне локальных воспалительных изменений достигает 75,6 % [13]. Для эктопии было характерно прогрессирующее увеличение в размерах, нечеткость контуров, усиление продукции слизи. Сосочки цилиндрического эпителия в зоне эктопии в течение гестации удлиняются, возвышаются, имеют насыщенно ярко-красный цвет, иногда приобретают сходство с полипами или становятся похожими на кондиломы. Размеры желез и количество выводных протоков увеличиваются, появляются белые эпителиальные ободки. Происходит усиление васкуляризации и формирование сосудистых сетей. Высокие, обильно васкуляризированные сосочки при *ectopia gravidarum* нередко трактуют как начальные формы экзофитных кондилом. Уточнить диагноз помогает проба с 3 % раствором уксусной кислоты, после которой в норме отек и расширенные сосуды почти полностью исчезают (кондиломы реагируют активнее и становятся белыми) [14]. При беременности установлены характерные особенности кольпоскопии при эктопии шейки матки и при других доброкачественных процессах в шейке матки: усиленная васкуляризация, децидуоз, неравномерное утолщение эпителия, неспецифичность пробы Шиллера, аномальные картины. Так, при беременности и отсутствии доброкачественных заболеваний шейки матки частота децидуоза составляет 17 %, при эктопии шейки матки — 46,1 % [1]. По мнению И.С. Сидоровой и Д.А. Атабиевой (2013), физиологические изменения шейки матки не

могут рассматриваться как фон для развития эктопии при беременности.

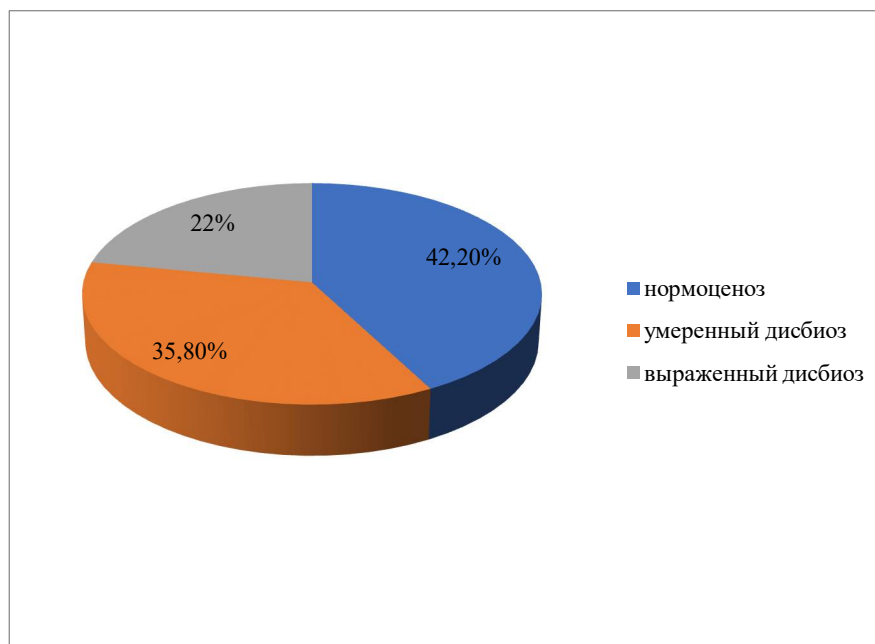
Начиная с I триместра беременности при кольпоскопии определяется усиление окрашивания эктопии шейки матки красный цвет, удлинение и отечность сосочков цилиндрического эпителия, появление терминальных петель кровеносных сосудов. Более интенсивная васкуляризация и гиперемия шейки матки вследствие беременности может обусловить в 14,6 % случаев кровоточивость с поверхности эктопии. Для II триместра беременности характерно увеличение размеров эктопии, усиление васкуляризации шейки матки, более выраженная секреция слизи у 9,6 % женщин, появление множественных мелких кистовидно расширенных желез у 27,1 %.

Во II триместре беременности у 32,8 % женщин с эктопией шейки матки диагностируются кольпоскопические признаки цервицита.

Результаты исследования биоценоза влагалища псевдобеременных женщин. При исследовании микрофлоры влагалища методом ПЦП-РВ в контрольной группе выявляли варианты вагинального микробиоценоза с сохраненной долей нормофлоры: у 42,2 % женщин состояние его отвечало критериям абсолютного нормоценоза, у 20,7 % женщин — условного нормоценоза

Умеренный дисбиоз выявлен у 35,8 %, выраженный — у 22,0 % женщин.

Критериям абсолютного нормоценоза отвечало лишь 9,2 % пациенток основной группы, условного нормоценоза — 20,0 % (рис. 4).



Из анализа течения родов, у женщин с патологией шейки матки (в 28, 4%) случаях, в возрастном аспекте 30-35 лет. В 25 % женщин роды осложнились разрывами шейки матки: I ст. — 13 %, II ст. — 12%.

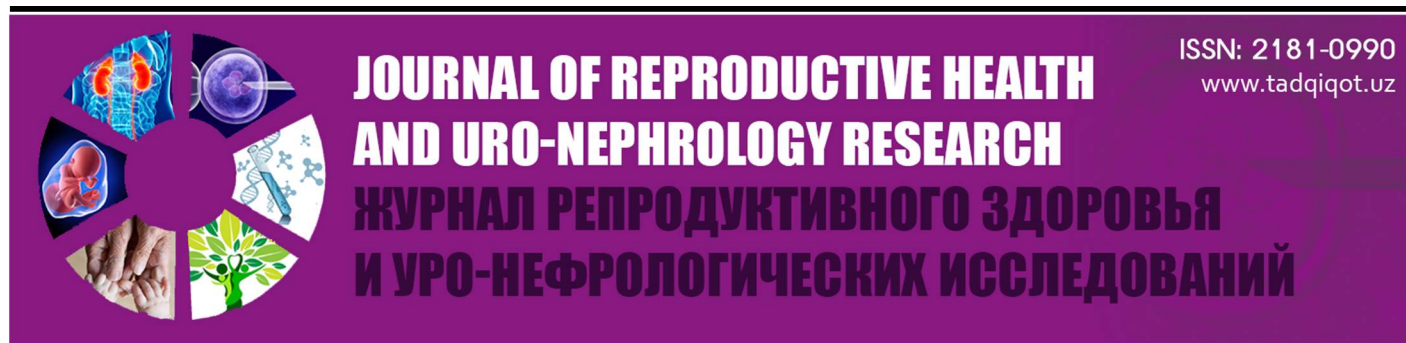
Заключение. Таким образом, под маской фоновых и предраковых заболеваний ШМ, которые часто встречаются у беременных женщин, может скрываться злокачественный процесс. Именно поэтому данную патологию желательно излечить до

наступления беременности. В тех случаях, если беременность возникает на фоне заболевания ШМ, то следует подтвердить диагноз кольпоскопическим, цитоморфологическим методами и провести необходимую терапию. Высокий уровень заболеваемости фоновыми и предраковыми заболеваниями у женщин нашей страны в т.ч. и при беременности, свидетельствует о необходимости разработки методологии диагностики, мониторинга и лечения патологии ШМ у этой группы пациенток.

Использованная литература

1. Зароченцева Н.В. Беременность: трудности шейки матки. Шейка матки у беременных: картина в норме и при заболеваниях / Н.В. Зароченцева // Гинекология, акушерство, бесплодный брак. — 2014. — Т. 18.
2. Коломоец Е.В. Беременность и заболевания шейки матки: частота, осложнения гестации, материнские и перинатальные исходы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Коломоец. — Москва, 2012. — 25 с.
3. Атабиева А.Д. Заболевания шейки матки и современные методы их диагностики (обзор литературы) / А.Д. Атабиева, Т.В. Пикуза, Р.А. Чилова, Э.В. Жукова, Н.С. Трифонова // Вестник современной клинической медицины. — 2016. — Том 9. — Вып. 4.

4. Яковлева И.А. Эпителий шейки матки в процессе малигнизации / И.А. Яковлева, А.П. Черный, Э.Р. Ботнарь. — 1981. — 128 с.
5. E. M. Smith 1,2 J. M. Ritchie,3 J. Yankowitz,2 D. Wang,1,4 L. P. Turek,4,5 and T. H. Haugen 4,5 HPV Prevalence and Concordance in the Cervix and Oral Cavity of Pregnant Women Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology Volume 12 (2004), Issue 1, Pages 45-56
6. American Cancer Society Guidline for early detection of cervical neoplasia and cancer // CA Cancer O Clin. 2002. — V. 52. — P. 342–401.
7. Пикуза Т. В. Патология шейки матки у беременных: обследование и лечебная тактика (обзор литературы) / Т.В. Пикуза, Р.А. Чилова, В.А. Капительный, Ю.В. Чушков, М.В. Ткачева // Гинекология. — 2016. — Т. 18. — № 2. — С. 11–18.
8. Бургхардт Э. Кольпоскопия: атлас и руководство / Э. Бургхардт, Ф. Жирарди, Г. Пикель — М.: Мед. лит., 2008. — 168 с.
9. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / С.И. Роговская // Рук-во для практикующего врача. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 144 с.
10. Краснопольский В.И. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области / В.И. Краснопольский, О.Ю. Шипулина, Т.Н. Мельник, И.В. Михеева, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева, Ю.М. Белая // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2010. — № 5. — С. 46–49.
11. Роговская С.И. Актуальные вопросы диагностики и лечения патологии шейки матки / С.И. Роговская // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2012. — № 5 (57). — С. 5–8.
12. Куликов И.А. Особенности патологии шейки матки во время беременности автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.А. Куликов. — М., 2011. — 30 с.
13. Краснопольский В.И. Патологические изменения шейки матки при беременности / В.И. Краснопольский, О.Ф. Серова, Н.В. Зароченцева [и др.] // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 4. — С. 35–40.
14. Зароченцева Н.В. Заболевания шейки матки при беременности (современные аспекты диагностики и тактика ведения): автореф. дис. ... докт. мед. наук / Н.В. Зароченцева. — М., 2009. — 39 с.
15. Сидорова И.С. Методы исследования шейки матки у беременных женщин / И.С. Сидорова, Д.А. Атабиева // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2013. — Том. 7. — № 2. — С. 15–19.



УДК 618.11 - 006.2:577.175.62



Азизова Гуззал Джамбуловна
 Республиканский специализированный
 научно-практический медицинский центр
 акушерства и гинекологии
 Ташкент, Узбекистан

Асатова Мунира Мирюсуповна
 Республиканский специализированный
 научно-практический медицинский центр
 акушерства и гинекологии
 Ташкент, Узбекистан

ИЗУЧЕНИЕ РОЛИ ВНУТРИОВАРИАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В РЕГУЛЯЦИИ СТЕРОИДОГЕНЕЗА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

For citation: Azizova Guzzal Djambulovna, Asatova Munira Miryusupovna, Study of the role of intraovarial factors in the regulation of steroidogenesis in polycystic ovary syndrome, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 35-40



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8297350>

АННОТАЦИЯ

В исследовании участвовали 215 женщин в возрасте от 18 до 35 лет (средний возраст составил $25,8 \pm 3,28$ лет) с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), которые вошли в основную группу и 30 абсолютно здоровых женщин идентичного возраста в контрольную. По результатам проведенных исследований по изучению характера корреляционных связей нами было выявлено достоверно прямая положительная корреляционная связь между показателями ингибина В ($r=0,74$; $p<0,05$), АМГ ($r=0,79$; $p<0,05$), ИПФР-I ($r=0,67$; $p<0,05$), инсулина ($r=0,62$; $p<0,05$), индекса НОМА ($r=0,66$; $p<0,05$) и уровня ЛГ у пациенток с СПКЯ, при этом установлена отрицательная обратная корреляционная связь между уровнями ингибина В ($r=-0,7$; $p<0,05$), АМГ ($r=-0,73$; $p<0,05$), ИПФР-I ($r=-0,69$; $p<0,05$), инсулина ($r=-0,62$; $p<0,05$), индекса НОМА ($r=-0,67$; $p<0,05$) и уровня ФСГ. Из выше указанного следует, повышенный уровень ЛГ, часто встречающийся при этом заболевании, может увеличивать выработку ингибина В, АМГ, ИПФР-I тека клетками в поликистозных яичниках и усиливать выработку андрогенов, в результате которого, по-видимому, оказывает общее негативное влияние на нормальный фолликулогенез и овуляцию, что позволяет предположить, что патогенез СПКЯ может включать взаимосвязанные нарушения систем некоторых внутрияичниковых факторов и стероидогенеза яичников.

Ключевые слова: поликистоз яичников, бесплодие, гиперандрогения, нарушение менструальной функции.

Azizova Guzzal Djambulovna
 Republican Specialized Scientific and Practical
 Medical Center for Obstetrics and Gynecology
 Tashkent, Uzbekistan

Asatova Munira Miryusupovna
 Republican Specialized Scientific and Practical
 Medical Center for Obstetrics and Gynecology
 Tashkent, Uzbekistan

STUDY OF THE ROLE OF INTRAOVARIAL FACTORS IN THE REGULATION OF STEROIDOGENESIS IN POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

ABSTRACT

The study involved 215 women aged 18 to 35 years (the average age was 25.8 ± 3.28 years) with PCOS, who were included in the main group and 30 absolutely healthy women of the same age in the control group. The results of the studies conducted to study the nature of correlations, we revealed a significantly direct positive correlation between the indicators of inhibin B ($r=0.74$; $p<0.05$), AMH ($r=0.79$; $p<0.05$), IGF-I

($r=0.67$; $p<0.05$), insulin ($r=0.62$; $p<0.05$), the HOMA-IR ($r=0.66$; $p<0.05$) and the LH level in patients with PCOS, while a negative inverse correlation was established between the levels of INH-B ($r=-0.7$; $p<0.05$), AMH ($r=-0.73$; $p<0.05$), IGF-I ($r=-0.69$; $p<0.05$), insulin ($r=-0.62$; $p<0.05$), HOMA-IR ($r=-0.67$; $p<0.05$) and FSH level. From the above, it follows that an increased level of LH, often found in this disease, can increase the production of inhibin B, AMH, and IGFR-I by the cells in polycystic ovaries and increase the production of androgens, as a result of which, apparently, has a general negative effect on normal folliculogenesis and ovulation, which suggests that the pathogenesis PCOS may include interrelated disorders of the systems of some intra-ovarian factors and ovarian steroidogenesis.

Key words: polycystic ovaries, infertility, hyperandrogenism, menstrual function disorder

Azizova Guzzal Djambulovna

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

Asatova Munira Miryusupovna

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

TUXUMDON POLIKISTIK SINDROMIDA STERIDOGENEZNI BOSHQARISHDA INTRAOVARIAL OMILLARNING ROLINI O'RGANISH

ANNOTATSIYA

Tadqiqotda asosiy guruhga 18 yoshdan - 35yoshgacha bo'lgan 215 ayol (o'rtacha yoshi $25,8 \pm 3,28$) tuxumdon polikistik sindromi (TPS) bilan ishtirok yetdi, va nazorat guruhiga 30 ayol yoshdagi mutlaqo sog'lom ayollar kiritilgan. Korrelyatsiyalar tabiatini o'rganish uchun o'tkazilgan tadqiqotlar natijalari ingibin V ($r=0,74$; $p<0,05$), AMG ($r=0,79$; $p<0,05$), IPFR-I ($r=0,67$; $p<0,05$), insulin ($r=0,62$; $p<0,05$), indeks NOMA ($r=0,66$; $p<0,05$) va LG darajasi TPS bilan og'rigan bemorlarda ko'rsatkichlari o'rtasida sezilarli darajada ijobiy korrelyatsiyani aniqladik, salbiy teskari korrelyatsiya ingibin V ($r=-0,7$; $p<0,05$), AMG ($r=-0,73$; $p<0,05$), IPFR-I ($r=-0,69$; $p<0,05$), insulin ($r=-0,62$; $p<0,05$), NOMA indeksi ($r=-0,67$; $p<0,05$) va FSG darajasi bilan. Yuqoridagilardan kelib chiqadiki, bu kasallikda tez-tez uchraydigan LG darajasining oshishi polikistik tuxumdonlar hujayralari tomonidan ingibin V, AMG va IPFR-I ishlab chiqarishni ko'paytirishi va natijada androgenlar ishlab chiqarishni ko'paytirishi mumkin, aftidan, umumiy salbiy ta'sir ko'rsatadi oddiy follikulogenez va ovulyatsiya, bu patogenezi TPS ba'zi tuxumdon ichidagi omillar va tuxumdon steroidogenezi tizimlarining o'zaro bog'liq buzilishlarini o'z ichiga olishi mumkinligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: polikistik tuxumdonlar, bepushtlik, giperandrogenizm, hayz ko'rish disfunktsiyasi.

Актуальность. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) является сложным и распространенным репродуктивным и эндокринным заболеванием, которым страдают до 10% женщин детородного возраста [4,5,7].

Несмотря на наличие многочисленных исследований посвященных изучению механизмов формирования нарушений репродуктивной функции при СПКЯ, многие аспекты остаются открытыми [2,3,4,5,7,17,19]. В настоящее время актуальным является поиск информативных маркеров для дифференциальной диагностики нарушений репродуктивной функции у пациенток с гиперандрогенией (ГА) в зависимости от генеза гиперсекреции андрогенов. Наряду с изучением центральных механизмов регуляции фолликулогенеза, большое внимание уделяется внутрияичниковым факторам [8,10,13,14,16,19]. Одним из значимых механизмов регуляции фолликулогенеза определяющих рост и дифференцировку фолликулов являются ингибин В, антимюллеров гормон (АМГ) и инсулиноподобный фактор роста-I (ИПФР-I) [8,11,15,18].

Показатели базальных уровней гормонов, полученные при стандартном обследовании у пациенток с ГА не позволяет судить о механизмах развития нарушений функции яичников без учета среднесуточных показателей и по фазам менструального цикла, что диктует необходимость изучения характера корреляционных связей. Определенный интерес представляет изучение корреляционных связей между внутрияичниковыми факторами и уровнем гонадотропинов, стероидных гормонов, позволяющих пролить свет на механизмы развития нарушений менструального цикла.

Учитывая вышеизложенное, целью данного исследования явилось изучение корреляционных связей между гонадотропинами, стероидными гормонами и ингибином В, АМГ и ИПФР-I при синдроме поликистозных яичников.

Материал и методы исследования. В исследование были включены 215 женщин с клиническими проявлениями ГА и нарушением репродуктивной функции, обратившихся на консультацию в консультативную поликлинику РСНПМЦ акушерства и гинекологии МЗ РУз. В контрольную группу вошли 30 абсолютно здоровых женщин от 18 до 35 лет без клинических и

биохимических признаков гиперандрогении, с нормальным менструальным циклом.

Критериями включения в основную группу явились: возраст женщин от 18 до 35 лет (средний возраст составил $25,8 \pm 3,28$ лет), признаки поликистозных яичников по данным ультразвукового исследования малого таза (наличие более 10 фолликулов и значительное увеличение объема яичников); олиго-ановуляция; клинические (наличие гирсутизма) или биохимические (повышение уровней андрогенов) проявления гиперандрогении яичникового генеза.

Критериями исключения явились наличие: тиреоидной патологии, врожденная гиперплазия коры надпочечников, аденогенитальный синдром, андрогенсекретирующие опухоли, синдром Иценко – Кушинга, гиперпролактинемия).

Всем пациенткам обратившимся на консультацию, было проведено:

1. Сбор анамнестических сведений.
2. Измерение антропометрических показателей (рост, вес, окружность талии и бедер) и оценка роста волос на теле с использованием шкалы Ферримана – Галлвея.
3. Индекс массы тела рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}$.
4. Ультразвуковое исследование матки и яичников (на современном УЗ аппарате экспертного класса MindrayDC-70).
5. Гормональное обследование проводили (пролактин, ЛГ, ФСГ, ТТГ, Анти-ТПО, Т4св., 17-ОН- прогестерон, ДГЭА-С, инсулин, ингибин В, АМГ, ИПФР-I) на иммуноферментном анализаторе Mindray 96 MR-96A Китай 2014г.
6. Глюкозу в плазме измеряли с использованием гексокиназного метода с использованием стандартного оборудования и методов (Roche Diagnostics с наборами Cobas Integra, Базель, Швейцария).
7. Индекс HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) рассчитывали последующей формуле: $HOMA = (\text{уровень глюкозы натощак (ммоль/л)} * \text{уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл)}) / 22,5$ (в норме не превышает 2,7). Статистическая обработка результатов исследования проводилась общепринятыми методами с использованием

персонального компьютера, программ Microsoft Word 2016, Microsoft Excel.

Результаты исследования и их обсуждение. На первом этапе проведенных исследований, проанализированы анамнез заболевания, показатели объективного и антропометрического исследования, проведено ультразвуковое исследование матки и яичников, щитовидной железы. Основными жалобами при обращении, явились НМЦ в виде олиго- или опсоменореи, отсутствие наступления беременности, акне, избыточное оволоснение, избыточный вес. Клинические признаки НМЦ были выявлены у всех исследуемых женщин в виде олиго- и опсоменореи, гиперполименореи – у 38 женщин и аменорея у 15 исследуемых женщин.

Определение показателя индекса массы тела у обследуемых женщин, свидетельствовал об наличии у большей половины пациенток избыточного веса и ожирения, который является одним из признаков метаболического синдрома. Из общего количества обследованных больных у большей половины в 53 % случаев, был выявлен избыточный вес, со средним ИМТ - $27,45 \pm 0,18$ кг/м², ожирение 1 степени регистрировалось у 19% женщин со средним ИМТ - $32,82 \pm 0,52$ кг/м², у 25 % женщин был выявлен нормальный индекс массы тела со средним показателем - $23,11 \pm 0,14$ кг/м², а также у 3 % женщин в исследовании был выявлен дефицит массы тела со средним ИМТ - $18,1 \pm 0,11$ кг/м².

При гормональном исследовании больных было выявлено повышение уровня ЛГ (в среднем $21,4 \pm 1,0$ мМЕ/мл, тогда как референсные значения в фолликулярную фазу составляют 0,9-15 мМЕ/мл). У 52% женщин соотношение коэффициента ЛГ/ФСГ составило 3,1. В большинстве случаев у исследуемых женщин концентрация пролактина в крови была в норме и в среднем составила $407,8 \pm 228,4$ мМЕ/мл.

В нашем исследовании прослеживается умеренное повышение концентрации свободного тестостерона, например, у почти 64% пациенток уровень свободного тестостерона в среднем составил $5,7 \pm 0,3$ нг/мл (референсные значения лаборатории 0-4,1 нг/мл), тогда как концентрация ДГЭА-С в крови у 29% обследуемых женщин показал выше нормативных величин и в среднем составила $4,8 + 2,95$ мкг/мл при референсных значениях 0,8-3,9 мкг/мл, а у остальных пациенток исследования не превышал нормативных показателей.

Наряду с изучением центральных механизмов регуляции фолликулогенеза, большое внимание уделяется внутряичниковым факторам. Одним из значимых механизмов регуляции фолликулогенеза определяющих рост и дифференцировку фолликулов являются ингибин В, АМГ и ИПФР-I.

Таблица №1.

Результаты определения содержания ингибина В, АМГ, инсулина, глюкозы, индекса НОМА и ИПФР-I

Изучаемые параметры	Обследуемые группы лиц	
	основная группа n=215	контрольная группа n=30
Ингибин В Pg/ml	$123,75 \pm 1,01^*$	$51,55 \pm 1,64$
АМГ (нг/мл)	$9,47 \pm 0,12^*$	$2,11 \pm 0,09$
Инсулин (мМЕ/мл)	$17,15 \pm 0,28^*$	$10,14 \pm 0,32$
Глюкоза (ммоль/л)	$5,03 \pm 0,03^*$	$4,37 \pm 0,14$
индекс НОМА	$3,8 \pm 0,07^*$	$2,0 \pm 0,07$
ИПФР-I (pg/ml)	$144,38 \pm 1,2^*$	$99,63 \pm 3,96$

Примечание: * - значимое различие относительно основной группы и группы контроля ($p < 0,05$)

Как следует из данных таблицы №1 средние значения ингибина В, в основной группе был достоверно выше по сравнению с показателями в контрольной группе. Вместе с тем, у пациенток с СПКЯ составило $123,75 \pm 1,01$ Pg/ml, что достоверно выше в 2,4 раза по сравнению с группой контроля $51,55 \pm 1,64$ Pg/ml ($t=37,67$; $p < 0,05$). Несмотря на большой объем яичников и увеличенное количество фолликулов, обычно обнаруживаемое у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), многие исследования показали, что ингибин В не повышен, как можно было бы ожидать при СПКЯ [12,14,15,16,19]. В то же время из выше указанного, мы выявили определенное повышение уровня ингибина В у пациенток с овариальной дисфункцией, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Повышение уровня ингибина В у женщин с СПКЯ находят и другие авторы [14,16,19].

Имеются данные о роли ингибина В высвобождаемых из клеток гранулезы в яичниках, в развитии фолликулов и связи с ИР. Вместе с тем, нет информации о связи ингибина В и ИР в зависимости от генеза ГА. Актуальным является изучение характера корреляционных связей ИР, ГА и ингибина В у пациенток с СПКЯ и нарушением репродуктивной функции.

С целью изучения связи ингибина В с гонадотропинами и андрогенами, нами была предпринята попытка изучения корреляционных связей ингибина В с ФСГ и ЛГ и фракциями андрогенов у пациенток с СПКЯ. Результаты изучения корреляции ингибина В с гонадотропинами и андрогенами у пациенток с ГА яичникового генеза отражены в таблице № 2.

Таблица № 2.

Результаты изучения корреляционной связи ингибина В с гонадотропинами и фракциями андрогенов у лиц с СПКЯ

Корреляционная связь	Гормональные параметры									
	ФСГ		ЛГ		Т своб		ДГЭА-С		17-ОПН	
	r	p	r	P	r	p	r	P	r	p
Ингибин В	-0,7	<0,05	0,74	<0,05	0,73	<0,05	-0,1	>0,05	-0,03	>0,05

Примечание: r – коэффициент корреляции по Спирмену: знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену.

Отмечена достоверная положительная корреляционная связь между показателями ингибина В и уровнями ЛГ ($r=0,74$; $p < 0,05$) и соотношением ЛГ/ФСГ, что доказывает ЛГ-зависимый характер повышения ингибина В у данной категории пациенток. Подобная

связь ингибина В и ЛГ была показана и в некоторых других исследованиях у взрослых женщин с СПКЯ [14,16,19]. Эти факты доказывают причастность нарушенной секреции ингибина В к формированию СПКЯ, а некоторая разноречивость данных может

быть обусловлена предположительным пульсовым характером его секреции, которая и нарушается при формировании СПКЯ. Прямую корреляцию так же мы наблюдали со свободным тестостероном ($r=0,73$; $p<0,05$). Установлена отрицательная обратная корреляционная связь между уровнями ингибина В и ФСГ ($r=-0,7$; $p<0,05$). Достоверной корреляционной связи между ингибином В и ДГЭА-С и 17-ОПН при СПКЯ не обнаружено ($p>0,05$).

Избыточная секреция Ингибина В и ЛГ является одним из механизмов нарушения процессов созревания фолликулов и овуляции, ибо ведущая роль в инициации доминантного фолликула отводится ФСГ. Результаты анализа корреляционных связей свидетельствуют о возможном стимулировании ингибина В биосинтеза андрогенов индуцированный ЛГ, тем самым раскрывает один из аспектов патогенеза СПКЯ. Наличие положительной корреляционной связи ингибина В с индексом ЛГ/ФСГ показывает, что ингибин В избирательно подавляет секрецию ФСГ, тем самым увеличивает показатель индекса.

Таким образом имеет место двойной механизм повышения индекса ЛГ/ФСГ у пациенток с СПКЯ. Один из механизмов, это

нарушение цирхорального ритма секреции ГнРГ и повышение секреции ЛГ, сопровождается снижением уровня ФСГ. Повышение уровня ингибина В, секретизируемая гранулезными клетками растущих фолликулов ингибирует выработку ФСГ. Предполагаем, что концентрация ингибина В у пациенток с СПКЯ отражает выраженность яичниковой недостаточности, т.к. ингибин В вырабатывается мелкими антральными фолликулами, число которых при СПКЯ повышено.

Полноценную функцию яичников определяет понятие овариальный резерв, то есть способность яичников адекватно отвечать на гипоталамическую стимуляцию ростом полноценных фолликулов [1,2,3]. Высокий уровень андрогенов подавляет созревание фолликулов на разной стадии и приводят к формированию увеличенных в объеме яичников с множеством фолликулов. В этой связи важную роль в фолликулогенезе играет антимюллеров гормон [1,3,4,6,19].

Как следует из данных таблиц № 1, показатели АМГ в 4,5 раза выше в основной группе, что составляет $9,47 \pm 0,12$ нг/мл, чем в группе контроля $2,11 \pm 0,09$ нг/мл ($t=48,24$; $p<0,05$).

Таблица № 3.

Результаты изучения корреляционной связи уровня АМГ с гонадотропинами и фракциями андрогенов у лиц с СПКЯ

Корреляционная связь	Гормональные параметры									
	ФСГ		ЛГ		Т своб		ДГЭА-С		17-ОПН	
	r	p	r	P	R	p	R	P	r	p
АМГ	-0,73	<0,05	0,79	<0,05	0,71	<0,05	-0,13	>0,05	-0,04	>0,05

Примечание: r – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену

Результаты изучения корреляционных связей свидетельствуют о наличии достоверной прямой положительной корреляции между показателями АМГ и уровнями ЛГ ($r=0,79$; $p<0,05$), и свободного тестостерона ($r=0,71$; $p<0,05$). Установлена отрицательная обратная корреляционная связь между уровнями АМГ и ФСГ ($r=-0,73$; $p<0,05$). Достоверной корреляционной связи между АМГ и ДГЭА-С и 17-ОПН в группе у лиц с СПКЯ не обнаружено ($p>0,05$).

Полученные результаты позволяют считать уровень АМГ не зависит от воздействия ФСГ, о чем свидетельствует наличие

отрицательной обратной связи АМГ и ФСГ раскрывает механизм нарушения процесса отбора доминантного фолликула при СПКЯ, а именно повышение содержания АМГ подавляет синтез ФСГ. При повышении уровня АМГ, снижается экспрессия ФСГ и синтез эстрадиола и блокируется отбор доминантного фолликула. Положительная корреляция между ЛГ и АМГ при СПКЯ, способствующая высвобождению андрогенов, что усугубляет процесс нарушения фолликулогенеза при СПКЯ.

Таблица № 4.

Результаты изучения корреляционной связи АМГ с ИПФР-I, инсулином, глюкозой в крови, индексом НОМА и ИМТ у лиц с СПКЯ

Корреляционная связь	Гормональные параметры									
	ИПФР-I		Инсулин		индекс НОМА		Ингибин В		ЧАФ	
	r	p	r	P	r	p	R	P	r	p
АМГ	0,76	<0,05	0,62	<0,05	0,69	<0,05	0,79	<0,05	0,8	<0,05

Примечание: r – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; p – значимость корреляционной связи по Спирмену

При изучении корреляционных связей у лиц с СПКЯ были выявлены достоверные прямые положительные корреляции между АМГ и ИПФР-I ($r=0,76$; $p<0,05$), инсулином ($r=0,62$; $p<0,05$), индексом НОМА ($r=0,69$; $p<0,05$), ингибином В ($r=0,79$; $p<0,05$), и ЧАФ ($r=0,8$; $p<0,05$). Нами выявлена достоверная зависимость при СПКЯ между повышенным уровнем АМГ, ингибина В и эхографическими особенностями яичников, в частности увеличением их объема и количества фолликулов.

Активация синтеза андрогенов в яичниках происходит, с одной стороны за счет инсулина, с другой за счет повышения количества рецепторов к ЛГ, обусловленная гиперинсулинемией.

Показатели инсулина (таблица №1) в I-ой группе были значимо выше в 1,7 раз в среднем составил $17,15 \pm 0,28$ мМЕ/мл по сравнению с контрольной, при этом уровень инсулина в

контрольной группе составил $10,14 \pm 0,32$ мМЕ/мл ($t=16,54$; $p<0,05$). Нами установлено, что уровень глюкозы находился в пределах референсных значений, в основной группе показатель глюкозы в среднем составил $5,03 \pm 0,03$ ммоль/л, в контрольной группе $4,37 \pm 0,14$ ммоль/л ($p<0,05$). У пациенток с СПКЯ индекс НОМА был достоверно выше в 2 раза и составил в среднем $3,8 \pm 0,07$, по сравнению с группой контроля, где показатели индекса НОМА в среднем составили $2,0 \pm 0,07$ ($t=18,81$, $p<0,05$). Показатели ИПФР-I в основной группе достоверно было выше в 1,4 раза и составил в среднем $144,38 \pm 1,2$ pg/ml, чем в группе контроля $99,63 \pm 3,96$ pg/ml ($t=10,17$, $p<0,05$). Эти результаты совпадают с результатами исследований [5,9,10,13], что у пациентов с СПКЯ наблюдалось весьма значительное повышение уровня ИПФР-I по сравнению с контрольной группой.

Таблица № 5

Результаты изучения корреляционной связи уровня инсулина с гонадотропинами и фракциями андрогенов у лиц с СПКЯ

Корреляционная связь	Гормональные параметры									
	ФСГ		ЛГ		Т своб		ДГЭА-С		17-ОПН	
	г	р	г	Р	г	р	г	р	г	р
Инсулин	-0,62	<0,05	0,62	<0,05	0,65	<0,05	-0,06	>0,05	-0,07	>0,05

Примечание: г – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; р – значимость корреляционной связи по Спирмену

При изучении показателя инсулина при СПКЯ выявлено наличие достоверной прямой положительной корреляции между показателями инсулина и уровнями ЛГ ($r=0,62$; $p<0,05$), свободного тестостерона ($r=0,65$; $p<0,05$), при этом отрицательная

обратная корреляционная связь между уровнями инсулина и ФСГ ($r=-0,62$; $p<0,05$). Достоверной корреляционной связи между инсулином и ДГЭА-С и 17-ОПН в группе у лиц с СПКЯ не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица №6

Результаты изучения корреляционной связи индекса НОМА с гонадотропинами и фракциями андрогенов у лиц с СПКЯ

Корреляционная связь	Гормональные параметры									
	ФСГ		ЛГ		Т своб		ДГЭА-С		17-ОПН	
	г	р	г	Р	г	р	г	р	г	Р
Индекс НОМА	-0,67	<0,05	0,66	<0,05	0,68	<0,05	-0,05	>0,05	-0,05	>0,05

Примечание: г – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; р – значимость корреляционной связи по Спирмену

Индекс НОМА при СПКЯ положительно коррелировал с показателями ЛГ ($r=0,66$; $p<0,05$), и свободного тестостерона ($r=0,68$; $p<0,05$), так же выявлена отрицательная обратная корреляционная связь между индексом НОМА и ФСГ ($r=-0,67$;

$p<0,05$). Достоверной корреляционной связи между индексом НОМА и ДГЭА-С и 17-ОПН в группе у лиц с СПКЯ не обнаружено ($p>0,05$).

Таблица №7

Результаты изучения корреляционной связи ИПФР-I с гонадотропинами и фракциями андрогенов у лиц с СПКЯ

Корреляционная связь	Гормональные параметры									
	ФСГ		ЛГ		Т своб		ДГЭА-С		17-ОПН	
	г	р	г	Р	г	р	г	р	г	р
ИПФР-I	-0,69	<0,05	0,69	<0,05	0,67	<0,05	-0,05	>0,05	-0,01	>0,05

Примечание: г – коэффициент корреляции по Спирмену; знак (-) свидетельствует об обратной корреляционной связи; отсутствие знака – о прямой корреляционной связи; р – значимость корреляционной связи по Спирмену

При изучении корреляционной связи ИПФР-I при СПКЯ было обнаружено положительная корреляция с показателями ЛГ ($r=0,69$; $p<0,05$), свободного тестостерона ($r=0,67$; $p<0,05$), отрицательная обратная корреляционная связь между ИПФР-I и ФСГ ($r=-0,69$; $p<0,05$). Достоверной корреляционной связи между ИПФР-I и ДГЭА-С, 17-ОПН в группе с СПКЯ не обнаружено ($p>0,05$). ИПФР-I, по-видимому, оказывает общее негативное влияние на нормальный фолликулогенез и овуляцию, что позволяет предположить, что патогенез СПКЯ может включать взаимосвязанные нарушения систем ИПФР-I и стероидогенеза яичников. По данным авторов [10,13,19] повышенный уровень ЛГ, часто встречающийся при этом заболевании, может увеличивать выработку ИПФР-I тека клетками в поликистозных яичниках и усиливать выработку андрогенов.

Выводы. Таким образом, выявили достоверную положительную корреляционную связь между показателями ингибина В, АМГ, ИПФР-I, инсулина, индекса НОМА и ЛГ у пациенток с СПКЯ. Следовательно, хотя уровень ингибина В и

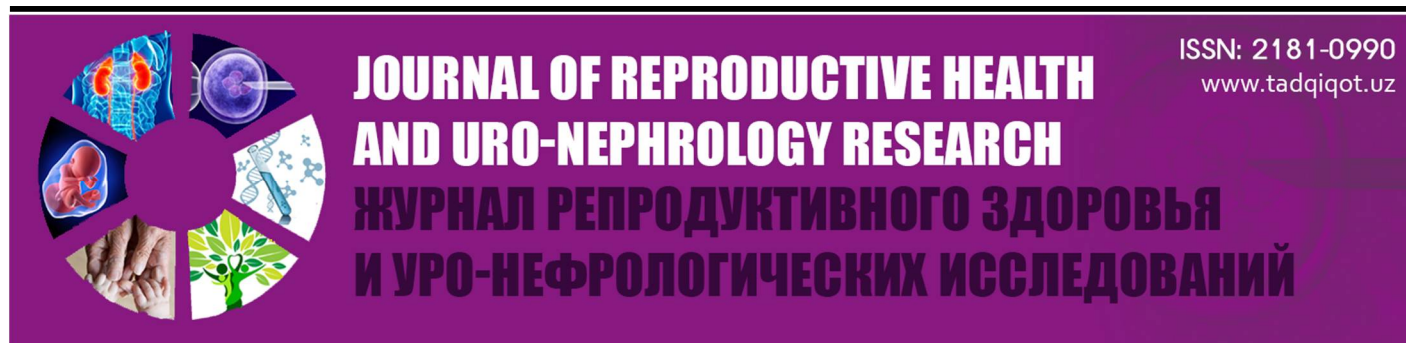
ИПФР- I не являются столь же показательным маркером формирования СПКЯ как АМГ, следует признать, что изменения их секреции и нарушения нормальной связи с гонадотропинами происходят уже на ранних этапах развития овариальной дисфункции у женщин с СПКЯ и это может являться важным патогенетическим звеном развития СПКЯ у данной категории больных.

Результаты проведенных исследований по изучению характера корреляционных связей некоторых внутряичниковых маркеров и гормонов, позволяют предположить двойной механизм нарушения фолликулогенеза при СПКЯ. Во первых, повышенные уровни ингибина В, АМГ и ИПФР-I ингибируют секрецию ФСГ, и тем самым способствуют повышению индекса ЛГ/ ФСГ, следствием чего, является нарушение роста и развития фолликулов. Второй механизм, известный в литературе, обусловлен повышением секреции ЛГ, что сопровождается ингибированием ФСГ, который способствует подавлению фолликулогенеза.

Использованная литература:

1. Гродницкая Е.Э., Щербатюк Ю.В., Бендусов И.А., и др. Антимюллеров гормон как маркер синдрома поликистозных яичников.// Проблемы репродукции. — 2013. — №6. — С.27-30.
2. Манухин, И.Б. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции: рук-во для врачей / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. — 3-е изд., перераб. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 272 с.
3. Московкина А.В. Оптимизация подходов к диагностике синдрома поликистозных яичников у девочек-подростков / А.В. Московкина, В.А. Линде, О.З. Пузикова // Таврический медико-биологический вестник. — 2016. — Т. 19, № 2. — С. 100-103.
4. Подзолкова, Н.М. Современные представления о синдроме поликистозных яичников / Н.М. Подзолкова, Ю.А. Колода // Фарматека. — 2016. — № 3. — С. 8-15.
5. Azziz R, Carmina E, Chen Z *et al.* (2016): Polycystic ovary syndrome. Nature Reviews Disease Primers, 2: 16057.

6. Dumont, A.; Robin, G.; Dewailly, D. Anti-müllerian hormone in the pathophysiology and diagnosis of polycystic ovarian syndrome. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2018, 25, 377–384. [CrossRef]
7. Escobar-Morreale, Héctor. F (2018): Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*, <https://doi.org/10.1038/nrendo.2018.24>.
8. F. Yang, Y.-C. Ruan, Y.-j. Yang et al., “Follicular hyperandrogenism downregulates aromatase in luteinized granulosa cells in polycystic ovary syndrome women,” *Reproduction*, vol. 150, no. 4, pp. 289–296, 2015.
9. Gupta V and Mishra S (2017): L:A ratio, Insulin resistance and metabolic risk in women with polycystic ovarian syndrome. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*, 11: S697–S701.
10. Kebapçılar A, Tatar M, Ipekci S *et al.* (2014): Cornea in PCOS patients as a possible target of IGF-1 action and insulin resistance. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(6): 1255–1263.
11. M.Hao,F.Yuan,C.Jinetal.,“Over expression of Lnk in the ovaries is involved in insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome,” *Endocrinology*, vol.157, no.10, pp. 3709–3718, 2016.
12. Neven, A.C.H.; Laven, J.; Teede, H.J.; Boyle, J.A. A summary on polycystic ovary syndrome: Diagnostic criteria, prevalence, clinical manifestations, and management according to the latest international guidelines. *Semin. Reprod. Med.* 2018, 36, 5–12. [CrossRef] [PubMed]
13. Puche J and Castilla-Cortázar (2012): Human conditions of insulin-like growth factor-I (IGF-I) deficiency. *Journal of Translational Medicine*, 10(1): 224.
14. Richani D, Constance K, Lien S, et al. Cumulin and FSH cooperate to regulate inhibin B and activin B production by human granulosa-lutein cells in vitro. *Endocrinology*. 2019;160(4):853-862.
15. S. Cassar, M. L. Misso, W. G. Hopkins, C. S. Shaw, H.J. Teede, and N.K. Stepto, “Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies,” *Human Reproduction*, vol. 31, no. 11, pp. 2619–2631, 2016.
16. Tencer J, Lemaire P, Brailly-Tabard S, Brauner R. Serum inhibin B concentration as a predictor of age at first menstruation in girls with idiopathic central precocious puberty. *PLoS One*. 2018;13(12):e0205810. <https://doi.org/10.1371>
17. Tokmak A, Bodur S, Erkilinc S *et al.* (2017): The Value of Prostate-Specific Antigen in Diagnosis of Polycystic Ovarian Syndrome in Adolescent Girls. *Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology*, <https://doi.org/10.1016/j.jpog.2017.11.004>.
18. Unfer V, Proietti S, Gullo G *et al.* (2014): Polycystic Ovary Syndrome: Features, Diagnostic Criteria and Treatments. *Endocrinology & Metabolic Syndrome*, 3(3): 1000136.
19. Yetim A, Yetim Ç, Baş F, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin-a, but not inhibin-b or insulin-like peptide-3, may be used as surrogates in the diagnosis of polycystic ovary syndrome in adolescents: preliminary results. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2016;8(3):288-297. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3253>.



УДК:616-092.12



Азамкулова Нозима Одилжоновна
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан

Иргашева Севара Уткуровна
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД И КЛИМАКТЕРИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19

For citation: Azamkulova Nozima Odiljonovna, Irgasheva Sevara Utkurovna Possibilities of phytoecdysteroids in the treatment of perimenopausal disorders in post-Covid-19 women, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp.41-46



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8297547>

АННОТАЦИЯ

В последние десятилетия активно продвигается концепция «активного долголетия», где особое место занимает возрастные аспекты женского здоровья. Перименопаузальный период жизни женщин обусловлен последствиями дефицита эстрогенов, которая в свою очередь приводит физиологическим изменениям и заболеваниям других систем. Протекция менопаузальной гормональной терапии улучшает фон состояние иммунитета и системы коагуляции, увеличением дополнительных механизмов защиты сосудистой стенки. Вместе с тем в условиях продолжающейся COVID-19 возникает множество открытых вопросов по назначению менопаузальной гормональной терапии, прежде всего степень их эффективности и безопасности при SARS CoV-2. Ответы на эти вопросы неоднозначны из-за недостаточной доказательной базы научных данных и остается актуальной.

Ключевые слова: COVID-19, перименопауза, женское здоровье, менопаузальная гормональная терапия, фитоэстрогены

Azamkulova Nozima Odiljonovna
Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center for Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan

Irgasheva Sevara Utkurovna
Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center for Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan

MENOPAUSAL TRANSITION AND MENOPAUSAL SYNDROME IN WOMEN AFTER THE COVID-19

ABSTRACT

In the last decade, the concept of "active longevity" has been actively promoted, where a special place is occupied by the age aspects of women's health. The perimenopausal period of women's life is due to the consequences of estrogen deficiency, which in turn leads to physiological changes and diseases of other systems. The protection of menopausal hormone therapy improves the background state of the immune system and the coagulation system, increasing additional mechanisms for protecting the vascular wall. However, in the context of the ongoing COVID-19, many open questions arise regarding the prescription of menopausal hormone therapy, primarily the degree of their effectiveness and safety in SARS CoV-2. The answers to these questions are ambiguous due to the insufficient scientific evidence base and remain relevant.

Keywords: COVID-19, Perimenopausal period, Women's health, Menopausal hormone therapy, Phytoestrogens

Azamkulova Nozima Odiljonovna

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

Irgasheva Sevara Utkurovna

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekistonCOVID-19 BILAN KASALLANGAN AYOLLARDA MENOPAUZAL DAVRI VA KLIMAKTERIK SINDROMINING
KECHISHI

ANNOTATSIIYA

So'nggi o'n yillikda "faol uzoq umr ko'rish" tushunchasi faol targ'ib qilinmoqda, bu vaqtda ayollar salomatligining yosh jihatlar alohida o'rin tutadi. Ayollar hayotining perimenopozal davri estrogen yetishmovchiligining oqibatlar bilan bog'liq bo'lib, bu o'z navbatida fiziologik o'zgarishlar va boshqa tizimlarning kasalliklariga olib keladi. Menopauzal gormonal terapiya immunitet tizimini himoya qilish va qon ivish tizimining fon holatini yaxshilaydi, qon tomir devorini himoya qilish uchun qo'shimcha mexanizmlarni oshiradi. Biroq, davom etayotgan COVID-19 kasalligi vaqtidada menopauzal gormonal terapiyasini tayinlash, birinchi navbatda ularning samaradorligi va xavfsizligi darajasi bo'yicha ko'plab ochiq savollar tug'iladi. Bu savollarga javoblar ilmiy dalillar bazasi yetarli emasligi sababli noaniq va dolzarbligicha qolmoqda.

Kalit so'zlar: COVID-19, Perimenopauza davri, Ayol sog'ligi, Menopauzal gormonal terapiya, Fitoestrogenlar

Актуальность. В марте месяце 2020 года ВОЗ официально объявила распространение новой коронавирусной инфекции пандемией [1]. Согласно статистическим данным, на январь 2022 года по всему миру было зарегистрировано 423 437 674 подтвержденных случая заражения новым видом коронавируса [2]. Однако большинство учёных на данный момент считают что вся человеческая популяция так или иначе сталкивалась с Sars-Cov-2, что подразумевает что практически каждая пациентка перенесла COVID-19. Хотя на начальных этапах считалось что новый вирус поражает в основном респираторную систему, в дальнейшем было установлена полиорганная направленность патологического процесса. Более того, повышенная летальность в последствии объяснялась в основном поражением сердечно-сосудистой и свёртывающей и мочевыводящей систем. В дальнейшем было установлено что коронавирусная инфекция нового типа характеризуется не только острыми нарушениями, но и серьёзными отдалёнными последствиями [3].

Перименопауза представляет собой период, непосредственно предшествующий менопаузе – окончательному прекращению менструального цикла у женщин. Данная фаза обычно отмечается от 45 лет и выше, вплоть до полного прекращения менструального цикла. Однако некоторые авторы предпочитают использовать ретроспективные данные, отсчитывая 6 лет от наступления менопаузы [4]. В этот период женский организм особенно уязвим, так как нарушение гормонального баланса приводит к целому ряду нарушений: нарушениям метаболизма, вегетососудистой патологии, а также урогенитальным заболеваниям [5]. Снижение продукции половых гормонов, наступающее после 40 лет, так же отрицательно сказывается на функциональной стабильности ЦНС. Отмечается ухудшение когнитивной функции [4]. Неудивительно что появление нового коронавируса, поразившее практически всё население планеты, отрицательно сказалось на данной возрастной группе женщин. Современные медицинские журналы изобилуют статьями, посвящёнными влиянию Sars-Cov-2 на организм беременных женщин, а также на лиц, находящихся в активном репродуктивном возрасте [6, 7, 8]. Несмотря на то, что существует целый ряд исследований, посвящённых влиянию новой коронавирусной инфекции на менструальный цикл, до настоящего времени далеко не все патогенетические элементы такого влияния изучены. Так, ещё на ранних этапах пандемии, в начале сентября 2020 года в одном из исследований 1031 женщина репродуктивного возраста прошла анонимный цифровой опрос Phelan et al.. Более 45% из опрошенных женщин отмечали у себя после перенесённого COVID-19 изменения в характере течения менструальных циклов. Особо отмечается тот факт, что меноррагии, дисменореи и ухудшения предменструальных симптомов стали проявляться у женщин намного чаще, чем до 2020 года. Также практически все опрошенные отмечали симптомы поражения ЦНС, в частности приступы меланхолии, снижение аппетита, ухудшения концентрации, плохого сна [2].

Об эстрогенах часто упоминают лишь с точки зрения его ключевой роли в нормальном половом развитии и репродукции, и имеются данные об их иммуномодулирующей активности, присутствие рецепторов эстрогена в различных других тканях и системах органов (включая эндометрий, молочной железы, стромальных и гранулезных клеток яичников, гипоталамуса, гиппокампа, почек, костей, сердца, кровеносных сосудов, легких, слизистой оболочки кишечника, предстательной железы и эндотелиальных клеток) предполагает, что эстрогены играют важную роль в широком спектре физиологических процессов, включая иммунный ответ [9], с помощью различных механизмов, которые включают прямое воздействие на соответствующие типы клеток/тканей. На сегодняшний день наука располагает достоверными данными, полученными в ходе проведения исследований *in vitro*, экспериментов на животных и исследований на людях, которые подтверждают это утверждение [10].

Некоторые авторы утверждают, что защитный механизм эстрогенов достигается за счёт хромосомных различий между полами [11]. Женщины имеют две X-хромосомы, которые содержат несколько генов, кодируют белки и микроРНК, важные для формирования врожденного и адаптивного иммунитета, тогда как Y-хромосома, присутствующая у мужчин кодирует сразу несколько иммуносупрессивных генов. В некоторых работах утверждается что именно частичный уход от инактивации X-хромосомы приводит к биаллельной экспрессии у женщин. Данный факт способен обеспечить иммунологическое преимущество лицам прекрасного пола. В то же время не исключено что эти хромосомные различия могут дополняться гормональной регуляцией генов, которая также обеспечивает защиту женщины. Эстрогены регулируют ACE2, мембранный белок, таким образом, который может ограничивать инфекцию SARS-CoV2, тогда как андрогены регулируют экспрессию TMPRSS2 в ущерб лицам мужского пола.

Иммунный ответ, вероятно, играет решающую роль, и общеизвестно, что существуют гендерные различия в иммунном ответе [12]. Во всем геноме человека X-хромосома содержит наибольшее количество генов, связанных с иммунитетом [13], и женщины обладают двумя такими хромосомами против одной у мужчин. В 2008 году, после проведения многочисленных генетических исследований, учёными был представлен список из 79 X-сцепленных генов, которые могут играть роль в половых различиях иммунных ответов [14]. Некоторые из них включают ELK1, EPAG, GTD, NEMO и CYBB в дополнение к белкам, рецепторам, связанным с иммунным ответом, а также рецепторам контроля транскрипции и трансляции.

Несколько направлений исследований показали, что эстроген обладает противовирусными свойствами. Так в одном из исследований [12] сравнили влияние эстрогена и прогестерона на вагинальную передачу вируса иммунодефицита обезьян. Шесть овариэктомизированных макак лечили эстрогеном, еще шесть -

прогестероном, а еще шесть не лечили с последующей интравагинальной инокуляцией вируса. Все шесть необработанных (контрольных) макаки и пять (83%) животных, получавших прогестерон, заразились после интравагинальной инокуляции, в то время как ни одна из шести макак, получавших эстроген, не была инфицирована.

Блокирование инфекции происходило в вагинальном эпителии и/или в просвете, поскольку макаки, получавшие эстроген, заражались после субэпителиальной инокуляции вируса. Также подобные исследования проводились в отношении других вирусов. В частности, в 2013 году учёные использовали молекулярные зонды для выявления препаратов с противовирусной активностью против заирского вируса Эбола. Они идентифицировали набор селективных модуляторов рецепторов эстрогена (SERM), включая кломифен и торемифен, которые действовали как мощные ингибиторы вирусной инфекции. Противовирусная активность обоих этих SERM была подтверждена в модели инфекции мышей *in vivo*. Эта противовирусная активность наблюдалась даже при отсутствии определяемой экспрессии рецептора эстрогена, и оба SERM ингибировали проникновение вируса после интернализации, что свидетельствует о том, что кломифен и торемифен не действуют через классические пути, связанные с рецептором эстрогена. Вместо этого ответ оказался нецелевым эффектом, когда соединения мешали позднему этапу проникновения вируса и запуску слияния. В еще одном исследовании, проведенном в 2017 году, были проанализированы структуры SERM и их побочная биологическая активность (накопление холестерина) как вероятный механизм их ингибирующего действия на инфекцию, вызванную вирусом Эбола [11]. Они продемонстрировали, что те же дозы SERM, которые вызывают накопление холестерина, также ингибируют инфекцию Эбола. SERM снижали уровень клеточного сфингозина и впоследствии вызвали накопление кальция в эндолизосомах, что, в свою очередь, приводило к блокированию проникновения лихорадки Эбола.

Ещё одна группа учёных проверила гипотезу о том, что эстроген защищает от инфекции вируса гриппа А, изменяя привлечение и активность клеток врожденного иммунитета и Т-клеток. В ходе исследования измеряли концентрации хемокинов и подсчитывали количество врожденных и адаптивных иммунных клеток из легких самок мышей C57BL/6, подвергнутых овариэктомии, получавших эстроген и плацебо, после инфицирования. У женщин, получавших эстроген, заболеваемость была меньше, но титры легочных вирусов были такими же, как и у женщин, получавших плацебо. У женщин, получавших эстроген, была более низкая индукция CCL2, но более высокие ответы CCL3 и CXCL1 в легких, чем у женщин, получавших плацебо. Легочное рекрутирование нейтрофилов, естественных киллеров (NK-клеток), макрофагов и дендритных клеток увеличивалось после инфекции, но только число нейтрофилов было выше у женщин, получавших эстроген, чем у женщин, получавших плацебо. Истощение нейтрофилов у женщин, получавших эстроген, увеличивало заболеваемость, снижало легочную продукцию хемоаттрактантов для нейтрофилов и снижало продукцию интерферона вирус-специфическими CD8 Т-клетками. Это исследование показало, что нейтрофилы, по-видимому, опосредуют как воспаление, так и восстановление тканей во время инфекции вируса гриппа и регулируются эстрогеном, чтобы улучшить исход инфекции у женщин [12].

В исследовании *in vitro* [15], проводившемся в 2016 году учёные обнаружили, что эстрогенные соединения снижают репликацию вируса гриппа А в первичных эпителиальных клетках носа человека, полученных от женщин, но не мужчин [16]. Эти эстрогенные соединения снижали пиковый титр вируса, что не вызывало изменений в секреции хемокинов или интерферонов, а скорее было связано со снижением метаболических процессов. Эффекты эстрогенов были специфичны для культур от доноров-женщин, но не доноров-мужчин. Противовирусные эффекты, скорее всего, были опосредованы передачей сигналов через рецепторы эстрогена.

Ранее также сообщалось о противовирусном действии эстрогенов в отношении таких вирусов, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ), гепатит С (ВГС), лихорадка Эбола и цитомегаловирус человека (ЦМВ) [17]. Исследования показали, что эстрадиол может предотвращать транскрипцию ВИЧ, блокируя активность промотора ВИЧ в мононуклеарных клетках периферической крови и предотвращая проникновение ВИЧ в CD4+ Т-клетки и макрофаги. Эстрадиол также предотвращает образование инфекционных частиц ВГС. SERM, включая кломифен и ралоксифен, ингибируют инфекцию ВГС на нескольких стадиях жизненного цикла вируса и действуют как адъюванты для улучшения противовирусной терапии ВГС у женщин в постменопаузе [18].

В подтверждение роли гормонов можно подчеркнуть и тот факт, что предыдущие исследования выявили доказательства того, что использование оральных контрацептивов может снизить риск серьезное заболевание или смерть от инфекции SARS-CoV2 [19]. Дополнительно ряд исследований по всему миру показывает положительное влияние применения гормональных препаратов в менопаузу, на гомеостаз, моделирование иммунной системы, а также снижение частоты смертности от всех причин [20].

Касательно защитного эффекта от применения эстрадиола в менопаузе у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, многие исследователи считают его эффективным, однако требующим строгого надзора [21]. Gersh F. S. коллегами, в своей научной работе, опубликованной в 2021 году, указывают на параллельное положительное влияние гормональной терапии на профилактику старения яичников, а также развития долгосрочных осложнений климактерического синдрома и COVID-19 [22]. В частности, это сердечно-сосудистая патология, болезнь Альцгеймера и остеопороз, развитие которых в пожилом возрасте отмечается довольно часто у женщин. При этом авторами рекомендуется использовать специальные пути введения: трансдермальный эстрадиол, а также циклический прогестерон. Применение трансдермальной формы помогает снизить тромботические риски, а также раздражения желудка. Отмечается что такой подход снижает риск развития тромбозов, особенно при наличии коронавирусной инфекции, а также в ближайшие сроки после её перенесения. При этом рекомендуется применение гормональных препаратов в сроки до 10 лет после начала менопаузы, а также до 60 лет. Комбинация использования вместе с циклическим прогестероном дополнительно оказывает протекторное действие на эндометрий в случаях наличия онкологических процессов. В то же время авторы отмечают, что многие аспекты назначения гормональной терапии продолжают быть не до конца изученными, и требуют выполнения новых клинических исследований. В частности, рекомендуется изучить механизмы регуляции цитокинов иммунного ответа, а также действие простагландина E2 на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему при тяжёлых респираторных поражениях во время заболеваемости COVID-19.

Достоверно известно, что женский и мужской организмы по-разному переносят различные неблагоприятные факторы. Вирусная инфекция практически любой этиологии чаще поражает мужской организм, чем женский. Covid-19 не стал исключением. Уже с первых недель пандемии стало понятно, что существует ряд факторов риска наступления летального исхода и тяжёлых осложнений при поражении новой коронавирусной инфекцией: пожилой возраст, мужской пол, ожирение, наличие сопутствующих неинфекционных заболеваний [23, 24, 25]. Этот факт подтверждён многими исследованиями, в том числе при распространении ближневосточного вируса MERS [12]. К сожалению, до настоящего времени точно не известно почему вирусы поражают чаще мужчин, однако большая часть научного сообщества считает причиной различий гормональный фон. При этом доминирующую роль в гормональной защите отдаётся главному женскому гормону – эстрогену.

Однако если представители мужского пола чаще отмечали физиологические нарушения органов и систем, то у женщин в разы чаще отмечались нарушения психики, а также заболевания,

связанные с нервной системой. Исследование, включавшее 28 929 пациентов обоих полов, госпитализированных с COVID-19 в Мексике с 27 февраля по 28 мая 2020 года, показало, что лишь 35,41% пациентов относились к женскому полу [11]. Кроме того, исследование показало более высокую частоту смертности, госпитализации и необходимости проведения интубации у лиц мужского пола, по сравнению с женским.

Был проведён ряд исследований, показавших важное значение женских половых гормонов, в большей степени эстрогена, на повышение резистентности к воздействию Sars-Cov-2. Возможно этим объясняется более высокая смертность среди женщин среднего и пожилого возраста [26]. В то время как большая часть летальных исходов у женщин, в отличие от мужчин, при ковиде объясняется развитием гипертензии [27], последние данные показывают, что эстрогены укрепляют стенку сосудов [29]. Интересен тот факт, что статистически значимая взаимосвязь между тяжестью течения COVID-19 и наступлением смерти от сердечно-сосудистых заболеваний отмечалась лишь в одной возрастной группе – у женщин в возрасте 52 лет и выше, что почти соответствует моменту начала менопаузы [11].

Рядом исследований доказана взаимосвязь между наступлением менопаузы и повышением массы тела у женщин [27]. А лица с ожирением, в свою очередь, чаще переносят тяжёлую форму заболевания, а также заканчивали болезнь летальным исходом. Взаимосвязь между степенью ожирения, окружностью талии и тяжестью климактерического синдрома показывает исследование, выполненное на 168 женщинах [28]. Достоверно отмечено что у женщин с тяжелым течением климактерического синдрома намного чаще выявлялись ожирение, дислипидемия (у 60,2% и 40% пациенток соответственно), метаболический синдром (у 58,7% и 41,3% женщин соответственно). Авторы объясняют большую тяжесть течения высокой вероятностью развития эндотелиальной дисфункции и нарушением свёртываемости крови.

Хотя большинство научных исследований показали, что женщины в перименопаузе не имеют более высокого риска заражения COVID-19, чем другие возрастные группы, вероятность более тяжелого течения и летального исхода в возрастной группе старше 50 лет всё же больше, чем у мужчин и более молодых женщин.

Похожие данные демонстрирует исследование, проведённое в десяти латиноамериканских странах, с включением 1238 женщин, в том числе 304 женщин с положительной реакцией полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией на COVID-19 [29]. Медиана по возрасту среди исследованных женщин составляла 53 года, по показателю индекса массы тела 25,6 (5,1) кг/м². При этом среднее время с момента появления первых симптомов COVID-19 на момент проведения исследования составило 8 месяцев. Чаще всего женщины с климактерическим синдромом жаловались на повышенную утомляемость (18,8%), дискомфорт в суставах и мышцах (14,1%) и на нарушение обоняния (аносмию) (9,5%). В целом в группе исследования отмечался намного более низкий показатель устойчивости ($26,87 \pm 8,94$ против $29,94 \pm 6,65$), более высокий показатель страха перед COVID-19 ($17,55 \pm 7,44$ против $15,61 \pm 6,34$) и более высокий балл по шкале Дженкинса ($6,10 \pm 5,70$ против $5,09 \pm 5,32$) по сравнению с женщинами из контрольной группы. Это позволило авторам сделать выводы о том, что женщины с климактерическим синдромом и перенесённым COVID-19 имеют частые нарушения сна, более низкую сопротивляемость и более высокий страх перед COVID-19.

Данные, полученные в ходе обследования женщин в индийском штате Пенджаб показывают схожие результаты [18]. С мая по июнь 2021 года в городе Чандigarх было проведено поперечное исследование среди 200 городских женщин в возрасте 40–60 лет в период пери- и постменопаузы. Для скрининга наличия признаков депрессии, тревоги и качества жизни использовались специальные опросники, разработанные международными организациями. Полученные данные показали, что распространённость депрессии составила 39%, а тревожности — 29,5% среди женщин в пери- и постменопаузе.

В целом, большинство из проведённых клинических исследований сообщало о высокой распространённости депрессии и умеренно высокой распространённости тревоги среди женщин в пери- и постменопаузе во время пандемии COVID-19 [32, 33, 34]. Нельзя сказать, что эти нарушающий психологический комфорт состояния не встречались ранее, до пандемии. Однако боязнь летального исхода среди опрошенных, на фоне каждодневных сообщений в прессе значительно усугубляло психологическое состояние пациенток. Так, сообщается что примерно каждая десятая женщина, находившаяся в пери- и постменопаузальном периоде, отмечала сильно выраженный страх потерять жизнь из-за инфекции COVID-19. Депрессия среди женщин в пери- и постменопаузе в этом исследовании была сравнительно выше (39%), чем в исследованиях до пандемии COVID-19 (до марта 2020 года). Так, данные исследований, выполненных до начала пандемии COVID-19, показали, что распространённость депрессии колеблется от 11,4% до 20,7% [35]. Эти исследования выявили статистически значимую связь депрессии, тревоги и качества жизни со страхом заражения COVID-19 [18].

Некоторые авторы считают, что, хотя различия до и после пандемии существуют, ярко выраженные изменения оправдывались в каждом конкретном случае выбором разных инструментов исследования. Если после начала пандемии чаще всего использовали шкалу PHQ-9 для скрининга депрессии, то в исследованиях, выполненных до её начала чаще полагались на шкалу депрессии Гамильтона или шкалу Inventory for Depressive Symptomatology-Self Report [36, 10]. Предыдущие исследования, основанные на PHQ-9, сообщили о более низкой (26,1%) распространённости депрессии среди женщин в пери- и постменопаузе [18]. Эта разница может быть связана с различиями в характеристиках населения или возникновением пандемии COVID-19 в этом исследовании. Исследования, проведённые после пандемии COVID-19 (после марта 2020 г.), показали, что распространённость депрессии колеблется от 35,6% до 56,34% [45, 46, 47] среди женщин в пери- и постменопаузе. Чаще всего такие завышенные цифры объяснялись страхом заражения и наступления тяжёлых исходов у пациенток.

Распространённость тревоги в предпандемический период [до марта 2020 г.] была значительно ниже (7,4%) среди китайских женщин в пери- и постменопаузе по сравнению с результатами исследований, проведённых после 2020 года (29,5%) [19].

Дополнительно многие исследователи отмечают разницу между показателями депрессивных состояний в различных странах мира. Другой причиной может быть различный социально-культурный фон изучаемой популяции. Хайленд и др. исследование, проведённое в Ирландии, показало более низкую (20%) распространённость тревожности среди женщин в пери- и постменопаузе с использованием той же шкалы, что и в этом исследовании. [2] Они сообщили о сильной связи семейного положения и сексуальной активности с тревожностью среди женщин в пери- и постменопаузе. Было обнаружено, что качество жизни среди женщин в постменопаузе было лучше (77%) в Западной Бенгалии [21] и хуже (50%) в Бхубанешваре [29] в предпандемический период по сравнению с этим исследованием, вероятно, из-за использования различных инструментов, социокультурные различия и пандемия ковид-19. В этом исследовании было обнаружено, что страх заражения и заболевания Covid-19 является важным фактором, определяющим депрессию, тревогу и плохое качество жизни.

Уникальность исследования заключается в том, что инструменты, используемые для скрининга депрессии и качества жизни, были стандартизированы и утверждены в соответствии с индийскими условиями. Анкета была составлена как на английском, так и на хинди. Ограничение исследования заключается в том, что результаты этого исследования обобщаются только на городскую территорию исследования (Центр здоровья и хорошего самочувствия, сектор 49, Чандigarх). Поскольку респонденты должны были отправлять свои ответы через WhatsApp и электронную почту, для некоторых респондентов это было проблемой конфиденциальности. Однако

впоследствии их ответы были удалены, и сохранялась строгая конфиденциальность. Поскольку это было наблюдательное исследование, временная связь между пандемией COVID-19 и депрессией не могла быть установлена. Однако проведение аналитических исследований (случай-контроль или когортное исследование) в условиях пандемии сопряжено с трудностями, поскольку будет сложно найти группы, не подвергшиеся воздействию. Следовательно, мы могли бы в лучшем случае сравнить ситуацию до (существующей литературы) и после пандемии COVID-19.

Данные Z. Wahl-Alexander и C. L. Camic, полученные в ходе наблюдения за 264 учащимися средней школы обоих полов, перенесших коронавирус, показали отсутствие гендерных предпочтений у вируса [30]. Оценивая физические и антропометрические воздействия вируса на девушек и парней, учёные пришли к выводу что представители обоих полов после перенесённой инфекции понесли значительные антропометрические и физические потери.

В то же время другое исследование, связывает такие нарушения антропометрических показателей с отсутствием физической нагрузки в карантине, ввиду закрытия образовательных и спортивных учреждений [39].

Клиническое исследование, проведённое в Турции среди 952 женщин медицинских работников, показало, что коронавирусная инфекция оказала значительно большее отрицательное влияние на представительниц прекрасной половины человечества, чем на мужчин [40]. В исследование включались лишь те женщины, у которых за год до начала пандемии отмечался нормальный менструальный цикл. Было установлено что у 283 (28,7%) женщин после начала пандемии появились нарушения менструального цикла. Всё это сопровождалось депрессией, нарушением сна, а также другими расстройствами.

Проспективное клиническое исследование, включавшее 764 польские женщины, показало значительное снижение сексуального влечения у женщин в период пандемии [41]. Если учитывать тот факт, что регулярная половая жизнь повышает уровень серотонина и других так называемых «гормонов счастья», то можно считать этот факт ещё больше угнетающим общее состояние женщин во время пандемии.

Однако не только сам вирус, но и вакцинация от него, согласно данным многочисленных исследований, повлияла на характер и продолжительность менструального цикла [2].

Известно, что гормональная терапия и до эры пандемии имела побочные явления, которые значительно ограничивали круг её применения у женщин. В частности использование препаратов эстрагенов повышает риск развития целого ряда онкологических заболеваний (рак груди, шейки матки и другие), инсульта, слабоумия, а также целого ряда сердечно-сосудистых заболеваний [42]. Тем не менее использование гормональных препаратов до пандемии показало лучшее влияние на снижение тяжести течения климактерического синдрома, чем в группе пациенток, принимавших плацебо [43].

Примечательно, что частота наступления сердечно-сосудистых заболеваний у женщин в пременопаузе во время коронавирусной инфекции в 2,6 раз выше чем у мужчин [11]. Предполагается что причиной такого превалирования является быстрая истощаемость защитных механизмов у женщин, при более высокой кратковременной устойчивости на начальных стадиях заболевания.

Имеются практические рекомендации Совета Итальянского общества (Italian Society for Contraception) по менопаузе для женщин в пери- и постменопаузе инфицированных COVID-19 по использованию МГТ [26]. Если заболевание протекает в легкой форме, применение МГТ или КОК должно быть продолжительным. Нельзя исключить, что отказ от гормональной терапии может ускорить прогрессирование COVID-19. При нарастании тяжести болезни нужно рассмотреть добавление к терапии гепарина, противовоспалительных средств и иммуномодуляторов. Переход от пероральных эстрогенов к трансдермальным формам (пластыри, гель, спрей) не является обязательным.

Одновременно с этим Британским обществом по менопаузе (British Menopause Society, BMS) в 2020 году было одобрено и опубликовано рекомендации на основе консенсуса клинических экспертов (принять индивидуальное решение в любой клинической ситуации). В ответ практикующим врачам эксперты сообществ BMS, The Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare и Royal College of Obstetricians and Gynecologists одобрили проведение виртуальных консультаций, при назначении МГТ. Пациенткам при удаленном консультировании опросники помогли решить вопрос о назначении или пролонгировании МГТ.

Однако существует осторожность к назначению гормональной терапии при менопаузе как со стороны специалистов, так и со стороны пациенток, особенно в странах с развитой экономикой. Так, в Корее с 2000 года, несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие эффективность гормонов в лечении симптомов менопаузы, лишь одна пятая часть женщин после 50 получала этот вид терапии [20]. Более того, данные этого же исследования показывают, что около 75% опрошенных респондентов опасаются использовать гормональные препараты, даже после того, как узнают о низкой частоте развития осложнений при этом виде лечения.

Перед использованием МГТ надо учесть достигаемый результат и вероятные риски после использования, а так же оценить тяжести вазомоторных симптомов, качество жизни, потенциально благоприятного воздействия на состояние сердечно-сосудистой системы и костной ткани, обеспечить профилактику переломов и когнитивных нарушений. Женщинам пери- и постменопаузальных периодах, перенёвших COVID-19 при назначении МГТ, следует учитывать, что кроме опасения тромбоэмболических осложнений, эстрогены оказывают благоприятный эффект на состояние эндотелия сосудов и иммунный ответ [10]. Вместе с тем, после перенесенной коронавирусной инфекции остается много открытых вопросов, связанных как с назначением МГТ, так и системой коагуляции, изучением дополнительных механизмов аутоиммунитета, защиты сосудистой стенки, что создаёт предпосылки для дальнейшего изучения в этих направлениях.

Учитывая все эти факторы, в последнее время в зарубежной литературе всё больше внимания уделяется использованию эстрогеноподобных веществ растительного происхождения [44]. Использование фитоэстрогенов подразумевает применение соединений, представляющих собой вещества, извлеченные из растений, в первую очередь относящихся к группам изофлавонов, которые имитируют или модулируют эндогенные эстрогены. Эти вещества многие годы изучались учёными как альтернативный подход к лечению постменопаузальной депрессии. В результате траволечение широко используется для поддержания физического и когнитивного здоровья, в то же время предотвращая подверженность рискам связанные с применением гормональной терапии [42].

Фитоэстрогены представляют собой полифенольные нестероидные соединения растительного происхождения, сходные с E2 по химической структуре и/или функциям. Гидроксильные группы фенольных колец фитоэстрогенов соответствуют гидроксильным группам ароматических колец E2; они вызывают эстрогенные или антиэстрогенные эффекты за счет слабого связывания как с ER α , так и с ER β , конкурируя с E2 за лиганд-связывающий домен (LBD) рецепторов. Поэтому, как и эстрогены, они оказывают стимулирующее действие на выработку серотонина, но при том не оказывают тромботического воздействия [11]. Одновременно с этим, отмечается их более низкая терапевтическая эффективность, а также отсутствие доказательной базы их длительного применения [38].

Опасения по поводу назначения гормональной терапии в пери- и постменопаузе связаны с повышением свёртываемости крови у лиц с COVID-19, сильнее выражающемся при тяжелой форме заболевания [48]. Подобная гиперактивация свертывания крови потенциально может иметь опасные сочетания при введении экзогенных эстрогенов, содержащихся в лекарственных

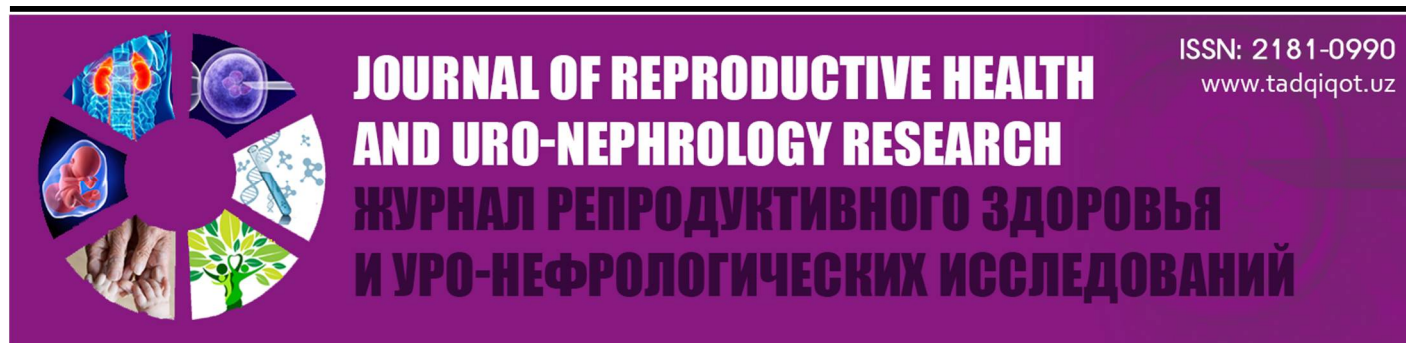
веществах, использующихся во время климактерического синдрома. Такое состояние может увеличивать вероятность развития тромбозомболических явлений, особенно в венозной системе человеческого организма. К дополнительным факторам следует отнести тот факт, что пациенты остаются прикованными к постели в течение длительного времени, что увеличивает риск развития тромбоза глубоких вен (ТГВ) и легочной тромбозомболии (ТЭЛА), а сочетание нескольких факторов риска соответственно потенцирует эти риски [20].

Выводы. Таким образом, как показывают вышеприведённые исследования, эстрогены регулируют целый ряд функций и систем

в женском организме, участвуя в гомеостазе и различных видах иммунного ответа. Перенесенная коронавирусная инфекция у женщин в перименопаузе сопровождается целым рядом клинико-гормональных, биохимических и иммунологических изменений, определяющих состояние здоровья в указанном периоде жизни. Неоднозначным является отношение к менопаузальной гормональной терапии, хотя большинство исследований подтверждают более тяжелые симптомы климактерического синдрома и ухудшение качества жизни. Несомненно, представляют научно-практический интерес исследования в этом направлении.

Использованная литература:

1. Адамян Л. В. COVID-19 и женское здоровье (обзор литературы) / Л. В. Адамян, Я. Б. Азнаурова, О. С. Филиппов // *Problemy Reproduktsii*. – 2020. – Т. 26, №. 2. – С. 112 – 115.
2. The effect of COVID-19 on the menstrual cycle: a systematic review / V. Lebar et al. // *Journal of Clinical Medicine*. – 2022. – Т. 11, №. 13. – P. 3800.
3. Марченкова Л. А. Особенности течения COVID-19 у женщин в пери-и постменопаузе. Роль менопаузальной гормональной терапии / Л. А. Марченкова, Е. В. Макарова // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2022. – Т. 21, №. 1. – С. 85.
4. Гаспарян С. А. Когнитивные и психоэмоциональные нарушения у женщин периода менопаузального перехода: возможности медикаментозной коррекции / С. А. Гаспарян, А. М. Чотчаева, Карпов С. М. // *Проблемы Эндокринологии*. – 2023. – Т. 69. – №. 1. – С. 86-95.
5. Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women from the COVID Symptom Study / R. Costeira et al. // *PLoS One*. – 2021. – Т. 16. – №. 9. – P. 2570.
6. Амбулаторные подходы к лечению новой коронавирусной инфекции у беременных и кормящих женщин / А. В. Мордык и др. // *Лечащий врач*. – 2020. – №. 8. – С. 71-76.
7. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Некоторые аспекты / Л. В. Адамян и др. // *Проблемы репродукции*. – 2020. – Т. 26, №. 4. – С. 6-13.
8. Evaluation of the presence of SARS-COV-2 in the vaginal fluid of reproductive-aged women / H. U. Yuvacı et al. // *Ginekologia Polska*. – 2021. – Т. 92, №. 6. – P. 406-409.
9. Changes in menopausal risk factors in early postmenopausal osteopenic women after 13 months of high-intensity exercise: The randomized controlled ACTLIFE-RCT / M. Hettchen et al. // *Clinical Interventions in Aging*. – 2021. – №2. – P. 83-96.
10. Clinical and genetic aspects of menopausal hormone therapy-a modern paradigm. What changed COVID-19 pandemic? / I. S. Zhuravleva et al. // *RUDN Journal of Medicine*. – 2022. – Т. 26, №. 4. – P. 364-372.
11. Pyle W. G. Sex, cardiovascular disease, and the inequities of COVID-19 / W. G. Pyle // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 2022. – Т. 323. – №. 3. – P. 535-537.
12. Could estrogen protect women from COVID-19? / R. Pirhadi et al. // *Journal of clinical medicine research*. – 2020. – Т. 12, №. 10. – P. 634.
13. COVID-19 risk perception and coping mechanisms: Does gender make a difference? / I. A. Rana et al. // *International Journal of Disaster Risk Reduction*. – 2021. – Т. 55. – P. 102096.
14. COVID-19 gender susceptibility and outcomes: A systematic review / I. Lakbar et al. // *PLoS One*. – 2020. – Т. 15, №. 11. – P. 241.
15. The internet hospital plus drug delivery platform for health management during the COVID-19 pandemic: observational study / L. Ding et al. // *Journal of Medical Internet Research*. – 2020. – Т. 22, №. 8. – P. 1967.
16. Strobe J. D. Are sex discordant outcomes in COVID-19 related to sex hormones? / J. D. Strobe, C. H. Chau, W. D. Figg // *Seminars in oncology*. – WB Saunders, 2020. – Т. 47, №. 5. – P. 335-340.
17. Interaction of metals, menopause and COVID-19—a review of the literature / T. Męcik-Kronenberg et al. // *Biology*. – 2023. – Т. 12, №. 3. – P. 350.
18. Depression among Peri-and Post-Menopausal women during COVID-19 pandemic in Chandigarh, North India: A study from community / S. Khatak et al. // *Journal of Mid-life Health*. – 2022. – Т. 13, №. 3. – P. 233.
19. Power K. The COVID-19 pandemic has increased the care burden of women and families / K. Power // *Sustainability: Science, Practice and Policy*. – 2020. – Т. 16, №. 1. – P. 67-73.
20. Hormone therapy in the era of the COVID-19 pandemic: a review/ S. W. Choi et al. // *Journal of Menopausal Medicine*. – 2022. – Т. 28, №. 1. – P. 1.
21. Higher perceived stress during the COVID-19 pandemic increased menstrual dysregulation and menopause symptoms / R. G. de Leon et al. // *medRxiv*. – 2022. – №1. – P. 213.
22. Gersh F. Menopause status and coronavirus disease 2019 (COVID-19) / F. Gersh, C. J. Lavie, J. H. O'Keefe // *Clinical Infectious Diseases*. – 2021. – Т. 73, №. 9. – P. 2825-2826.
23. Печенкина Е. Д. Гендерное неравенство в России и странах Запада: усугубление ситуации во время пандемии COVID-19 / Е. Д. Печенкина // *Вестник Удмуртского университета. Социология. Политология. Международные отношения*. – 2021. – Т. 5, №. 3. – С. 381-390.
24. Поражение мышечной системы при COVID-19 / И. Т. Муркамилов и др. // *Архивъ внутренней медицины*. – 2021. – Т. 11, №. 2 (58). – С. 146-153.
25. Thomas N. Sex differences and COVID-19 / N. Thomas, C. Gurvich, J. Kulkarni // *Identification of Biomarkers, New Treatments, and Vaccines for COVID-19*. – 2021. – P. 79-91.



УДК:618.291.618.3-06



Акромов Баходир Рахмонович
Самаркандский государственный
медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан
Матлубов Мансур Муратович
Самаркандский государственный
медицинский университет,
Самарканд, Узбекистан

ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТОВ АНЕСТЕЗИИ НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСТНАТАЛЬНОГО ПЕРИОДА АДАПТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ К ВНЕУТРОБНЫМ УСЛОВИЯМ, РОЖДЕННЫХ ОТ ЖЕНЩИН С ВНЕБОЛЬНИЧНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

For citation: Akramov Bahodir Rakhmonovich, Matlubov Mansur Muratovich, Effect of anesthesia variants on the course of the early postnatal adaptation period of newborns who are born to women with community-acquired pneumonia, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 47-52

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8297576>

АННОТАЦИЯ

В статье описывается влияние анестезии на ранний постнатальный период детей, рожденных женщинами с ВП. Дети были разделены на 3 группы в зависимости от метода анестезиологического пособия, применяемого у рожениц: ЭА или СА, варианты СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР, ОМА с ИВЛ. Дети были оценены по шкале Апгар на 1 и 5 минуте жизни и шкале NACS через 1 и 24 часа после рождения. Оценка по шкале Апгар показала достоверное ($p < 0,05$) снижение балльности во 2-й и 3-й группах. На первой минуте, у детей 1-й группы регистрировали $8,1 \pm 0,1$ балла, в то время как во 2-й – только $7,1 \pm 0,2$ балла, в 3-й группе $6,7 \pm 0,3$ балла. К пятой минуте новорожденные 1-й группы были оценены на $9,3 \pm 0,2$ балла, а во 2-й – на $7,2 \pm 0,1$ балла, в 3-й – только на $7,0 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$). Общая оценка психоневрологической адаптации по шкале NACS в тестах на адаптационные способности через 2 часа после рождения у детей 1-й группы была достоверно более высокой, чем у новорожденных 2-ой и 3-й групп.

Ключевые слова: спинальная анестезия, эпидуральная анестезия, внебольничная пневмония, Апгар, NACS.

Akramov Bahodir Rakhmonovich
Samarkand State Medical University,
Samarkand, Uzbekistan
Matlubov Mansur Muratovich
Samarkand State Medical University,
Samarkand, Uzbekistan

EFFECT OF ANESTHESIA VARIANTS ON THE COURSE OF THE EARLY POSTNATAL ADAPTATION PERIOD OF NEWBORNS WHO ARE BORN TO WOMEN WITH COMMUNITY-ACQUIRED PNEUMONIA

ABSTRACT

This article describes the effect of anesthesia in the early postnatal period in children born to women with CAP. The children were divided into three groups depending on the method of anesthesia used in women in labor: EA or CA, variants of CA and EA with NIV with positive PEEP, and GMA with MV. Babies were assessed using the Apgar scale at 1 and 5 min of life and the NACS at 1 and 24 h after birth. Apgar score showed a significant ($p < 0.05$) decrease in scores in groups 2 and 3. By the first minute, Group 1 babies had a score of 8.1 ± 0.1 , while Group 2 had only a score of 7.1 ± 0.2 and Group 3 had a score of 6.7 ± 0.3 . By the fifth minute, newborns in group 1 were scored 9.3 ± 0.2 , while in group 2 they scored 7.2 ± 0.1 , and in group 3 they scored only 7.0 ± 0.4 ($p < 0.05$). The overall neuropsychiatric adaptation score on the NACS in tests of adaptive abilities 2 h after birth in Group 1 babies was significantly higher than that in Group 2 and 3 newborns.

Keywords: spinal anesthesia, epidural anesthesia, community-acquired pneumonia, Apgar, NACS.

Akramov Baxodir Raxmonovich
Samarqand davlat tibbiyot universiteti
Samarqand, O'zbekiston

Matlubov Mansur Muratovich.
Samarqand davlat tibbiyot universiteti
Samarqand, O'zbekiston

SHIFOXONADAN TASHQARI ZOTILJAM BILAN OG'RIGAN HOMILADAORLARDAN TUG'ILGAN CHAQALOQLARNING ERTA POSTNATAL DAVRDA MOSLASHUVCHANLIGIGA ANESTEZIYA USULLARIINING TA'SIRI

ANNOTATSIYA

Maqolada ShTZ bilan og'rigan homiladorlardan tug'ilgan chaqaloqlarning erta postnatal davrda chaqaloqlarga anesteziya ta'siri o'rganilgan. Chaqaloqlarning onalari 3 ta guruxga: SA va EA, O'NIV musbat REER kombinirlangan anesteziya va UKKA O'SV ostida olib borilgan. Chaqaloqlar 1 va 5 daqiqalarida hayotiy holati Apgar shkalasi va 1-soat va 24-soatdan keyin NACS shkalasi bo'yicha psixonevrologik moslashuvchanlik qobiliyati testi bilan baholandi. Apgar shkalasi birinchi daqiqada 1 gurux chaqaloqlarda $8,1 \pm 0,1$ ballni, 2 chi guruxda $7,1 \pm 0,2$ ballni, 3 guruxda esa $6,7 \pm 0,3$ ballni tashkil etdi. 5-daqiqada 1-guruh chaqaloqlari $9,3 \pm 0,2$ ball, 2-guruh $7,2 \pm 0,1$ ball, 3-guruh $7,0 \pm 0,4$ ball ($r < 0,05$) bilan baholandi. NACS shkalasi bo'yicha 1 gurux chaqaloqlarda $36,8 \pm 0,5$ ballni, 2 chi guruxda $26,8 \pm 0,5$ ballni, 3 guruxda esa $22,4 \pm 0,3$ ballni tashkil etdi. 24-soatdan so'ng 1-guruh chaqaloqlari $39,2 \pm 0,6$ ball, 2-guruh $35,2 \pm 0,4$ ball, 3-guruh $26,7 \pm 0,7$ ball ($r < 0,05$) bilan baholandi.

Kalit so'zlar: spinal anesteziya, epidural anesteziya, shifoxonadan tashqari zotiljam, Apgar, NACS.

Введение. До настоящего времени для анестезиологического обеспечения операций кесарева сечения у женщин с внебольничной пневмонией с учетом тяжести пневмонии и ОДН нет единой рекомендации по выбору способа обезболивания. Имеющиеся рекомендации ограничены лишь общими советами, позволяющими опираться на опыт и знания анестезиолога. [2, 9, 34].

Понятие оптимальность анестезиологического пособия в акушерстве с позиций перинатологии отличается от таковой в классической анестезиологии, поскольку наряду с необходимостью обеспечения адекватной анестезиологической защиты организма матери от хирургической агрессии существует и другая задача в отношении плода - минимальная медикаментозная нагрузка и максимальное сохранение адаптационно-приспособительных механизмов у новорожденных [22, 29, 31, 45]. До недавнего времени наиболее распространенными методами обезболивания при операции кесарево сечение являлись варианты общей многокомпонентной анестезии с ИВЛ [19, 22, 30, 38, 40]. При этом наиболее ответственными этапами обезболивания считаются индукция в наркоз и период «до извлечения плода», так как почти все, используемые для реализации данного способа анестезии фармакологические препараты, в той или иной степени проникают через маточно-плацентарный барьер и в определенных условиях способны оказывать депрессивное влияние на новорожденных [2, 9, 25, 37, 43].

Следует учитывать также, что трансплацентарный переход различных медикаментов определяется не только физико-химическими законами, но и функциональным состоянием фето-плацентарного комплекса к моменту родоразрешения, обусловленным состоянием плацентарного кровотока, патологией плаценты и пуповины [3, 10, 20, 35].

При использовании ОМА с ИВЛ необходимо иметь ввиду, что метод является одной из ведущих причин материнской смертности, связанной с «трудной» интубацией, развитием кислотно-аспирационного синдрома [1, 14, 16, 39]. Кроме того, следует учитывать, что все лекарственные препараты в той или иной степени проникают через маточно-плацентарный барьер и негативно влияют на плод [4, 7, 12, 33, 44]. В связи с этим в акушерской анестезиологии на этапе «перинатальной анестезии» (до извлечения плода) подобраны соответственно дозы лекарственных средств с исключением наркотических анальгетиков и бензодиазепинов, что является причиной неполноценной анальгезии и неизбежно приводит к активации симпатoadреналовой системы и ухудшению маточно-плацентарного кровотока [6, 8, 14, 24].

Таким образом, ОМА с точки зрения неонатологии оказывает негативное влияние на новорожденных, что вынуждает анестезиологов более широко использовать регионарные способы обезболивания – ЭА, СА.

Исследования по изучению действия ЭА и СА для анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения показали на отсутствие их отрицательного влияния на организм новорожденных как при рождении, так в раннем постнатальном периоде адаптации [11, 27, 23, 32, 41]. В то же время существует мнение [15].

Существенное влияние на состояние новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения, оказывает функциональное состояние плода – плацентарного кровообращения (маточно-плацентарно-плодовое кровообращение). При этом установлена прямая зависимость качества процесса адаптации новорожденного к внеутробной жизни от уровня маточно-плацентарно-плодового кровотока во время операции и к моменту рождения [5, 12, 13, 15, 18, 21, 23, 24, 26, 28, 39, 42].

Данные о влиянии общей и регионарной анестезии на динамику изменения стрессорных гормонов, участвующих в процессе адаптации новорожденных, степени и выраженности метаболического ацидоза, динамики изменения газового состава крови новорожденных, рожденных от матерей с внебольничной пневмонией немногочисленны и противоречивы.

Сведение же о влиянии эпидуральной и спинальной анестезии у женщин с внебольничной пневмонией, без дыхательной недостаточности, вариантов СА и ЭА с ИВЛ с положительным РЕЕР женщинам с внебольничной пневмонией с ОДН I степени, а также ОМА с ИВЛ женщинам с внебольничной пневмонией и ОДН II степени на течение раннего постнатального периода адаптации новорожденных, извлеченных путем кесарева сечения нами не обнаружена, что можно объяснить тем, что подобное детальное исследование не проводилось.

Цель исследования. Изучить ранний постнатальный адаптационный период у детей, извлеченных при кесаревом сечении от матерей с сопутствующей внебольничной пневмонией.

Материал и методы исследования. Объектом проспективного и ретроспективного исследования явились 452 новорожденных, родившихся от матерей, страдающих внебольничной пневмонией, оперированные в период с 2018 года по 2022 год в акушерском отделении многопрофильной клиники СамГМУ, в областном перинатальном центре и городском родильном комплексе №3 г.Самарканда. Новорожденные в большинстве случаев были по срокам гестации жизнеспособными, извлечены при сроках от 32 до 41 недели. Все наблюдаемые нами новорожденные от женщин с внебольничной пневмонией извлечены посредством абдоминального родоразрешения в экстренном и плановом порядке, сроки и методы родоразрешения определялись индивидуально, в зависимости от клинического состояния матери (тяжести пневмонии, степени ОДН), срока беременности, а также внутриутробного состояния плода. В зависимости от использованного способа анестезиологического пособия матерям, все новорожденные были разделены на 3 группы. Новорожденные 1-й группы (n=143) были извлечены в

условиях использования ЭА или СА, 2-й группы (n=107) – в условиях использования вариантов СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР. Матерям у n=202 детей 3-й группы проводилась ОМА с ИВЛ. Для оценки детей при рождении использовали шкалу Апгар на 1 и 5 минуте жизни и шкалу NACS через 1 час и 24 часа после рождения. Течение ранней постнатальной адаптации новорожденных оценивали с помощью кардиоинтервалографии непосредственно после рождения и через 24 часа. Проводя математический анализ сердечного ритма новорожденных, кроме общепринятых показателей – Мо, АМо, ΔХ, ИН, вычисляли коэффициент фармакологического

$$\text{дискоординации (КФД): } K\Phi D = \frac{M_o}{\Delta X};$$

Изучали также КОС и газовый состав пуповинной крови (микрометод Аструп) и концентрацию в ней суммарного кортизола (радиоиммунный метод). Все числовые величины, полученные при исследовании, обработаны методом

вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента (при помощи программы Microsoft Excel) и представлены в виде $M \pm m$, где М – среднееарифметическое значение, m – стандартная ошибка. Статистически достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Как видно из таблицы 1. преобладающее большинство новорожденных как в 1-ой, 2-ой так и в 3-ей группах (247 наблюдений) извлечены в плановом порядке. Тактика в отношении беременных с нарастающими признаками дыхательной недостаточности была индивидуальна и определялась мультидисциплинарным консилиумом врачей. Решение о пролонгировании беременности или способа родоразрешения зависели от срока беременности, тяжести состояния женщин, а также степени ОДН, режима респираторной поддержки, данных лабораторных и инструментальных методов исследования.

Таблица 1.

Новорожденные, родившиеся при экстренных (срочных) и плановых оперативных вмешательствах.

Способ обезболивания	Характер кесарева сечения	
	Экстренные операции (срочные)	Плановые операции
Эпидуральная или спинальная анестезия (I группа) (n=143)	52	91
Варианты СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (II группа) (n=107)	66	41
ОМА с ИВЛ (III группа) (n=225)	87	115
Итого (n=452)	205	247

Показанием к экстренным операциям у 205 женщин служили: преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (ПОНРП) у 8 женщин, угрожающий разрыв матки у 115 женщин с рубцами на матке после кесарева сечения или консервативной миомэктомии, прогрессирующая острая гипоксия плода у 32 беременных, преждевременное отхождение околоплодных вод у 22 женщин, выпадение петель пуповины у 3 женщин, слабость родовой деятельности у 8 беременных, прогрессирование дыхательной и сердечной недостаточности у 4 женщин. Необходимо отметить, что все ситуации, которые явились показанием для экстренного кесарева сечения нами расценены как непосредственно влияющие на состояние не только матери но и плода.

Показанием к плановым абдоминальным родоразрешениям у 247 женщин с внебольничной пневмонией служили: Рубец на матке после кесарева сечения или консервативной миомэктомии у

133 беременных, анатомически узкий таз у 37 беременных, полное и частичное (неполное) предлежание плаценты у 16 женщин, макросомия плода у 27 беременных, рубцовые изменения шейки матки или влагища после электроканизации у 17 женщин, тазовое предлежание плода у 13 беременных, прогрессирующая хроническая гипоксия плода у 4 беременных. Следует отметить, что исходное состояние матери (экстрагенитальная патология, инфекционные заболевания, осложнения беременности, тяжесть внебольничной пневмонии, тяжесть ОДН) непосредственно являлись патогенетической основой неблагоприятных исходов беременности и родов, имея прямую связь с перинатальным исходом.

Сведения о функциональном состоянии новорожденных в зависимости от способа анестезиологического пособия представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Масса тела новорожденных, данные шкалы Апгар, NACS

Изучаемые показатели	Способ обезболивания		
	ЭА или СА (1 гр)	Варианты СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (2 гр)	ОМА с ИВЛ (3 гр)
Вес при рождении в граммах	3180,4±50,3	2750,5±45,1*	2410,2±35,8*
Шкала Апгар (баллы) 1 минута 5 минута	8,1±0,1 9,3±0,2	7,1±0,1* 7,2±0,1*	6,7±0,3* 7,0±0,4*
Шкала NACS (баллы) Через 2 часа Через 24 часа	6,8±0,5 39,2±0,6	26,8±0,5* 35,2±0,4*	22,4±0,3* 34,7±0,7*

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) между 1-й, 2-й и 3-й группами

Как видно из таблицы 2 все дети были живыми, их вес при рождении в 1-й и 2-й группах не отличались друг от друга.

Оценка по шкале Апгар показала достоверное ($p < 0,05$) снижение балльности во 2-й и 3-й группах. Так, на первой минуте

если у детей 1-й группы регистрировали $8,1 \pm 0,1$ балла, в то время как во 2-й – только $7,1 \pm 0,2$ балла, в 3-й группе $6,7 \pm 0,3$ балла. К пятой минуте новорожденные 1-й группы оценены в $9,3 \pm 0,2$ балла, а во 2-й $7,2 \pm 0,1$ балла, 3-й только $7,0 \pm 0,4$ балла ($p < 0,05$). Клиническая картина особенности адаптации детей, рожденных путем кесарева сечения в условиях ОМА с ИВЛ показала в сравнении с детьми 1-й и 2-ой групп более частое нарушение становления самостоятельного дыхания, выраженную мышечную гипотонию, необходимость в экстренной санации верхних дыхательных путей, вспомогательной вентиляции легких и масочной оксигенации. Через 5 минут после рождения у части детей 2-й группы и у всех детей 3-й группы сохранялся акроцианоз, учащенное дыхание, мышечная гипотония. В то время как у преобладающего большинства новорожденных, извлеченных в условиях ЭА и СА (1 группа) регистрировали физиологическое послеродовое состояние. При определении психоневрологической адаптации по шкале NACS в тестах на адаптационные способности («пассивный тонус», «активный тонус» и физиологические рефлексы) общая оценка через 2 часа после рождения у детей 1-й группы была достоверно более высокой, чем у новорожденных 2-ой и 3-й групп. Аналогичную картину наблюдали и через 24 часа после рождения (см. таб. 2.).

С целью объективной оценки раннего постнатального периода адаптации новорожденных к внеутробным условиям нами исследованы КОС и газовый состав пуповинной крови, а также концентрация в плазме этой крови суммарный кортизол у 33 новорожденных 1-й, 2-й и 3-ей групп (по 11 исследований в каждой группе) (см. таб. 3).

Как видно из таблицы, газовый состав крови и метаболический показатель ВЕ у новорожденных извлеченных в условиях ЭА и СА (1-я группа) достоверно отличались от таковых у детей извлеченных в условиях вариантов СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (2-ая группа), а также от ОМА с ИВЛ (3-я группа). Так, pCO_2 пуповинной крови у новорожденных 1-й группы составлял $41,2 \pm 1,1$ мм.рт.ст, в то время как у детей 2-й группы – $45,8 \pm 0,41$ мм.рт.ст, а у детей 3-ей группы $49,6 \pm 0,21$ мм.рт.ст ($p < 0,05$). Во всех изучаемых группах имело место снижение, относительно должных физиологических величин, парциального напряжения кислорода (см. таб. 3.), однако, достоверно более выраженное у детей 2-ой и 3-ей группы. Метаболический показатель ВЕ у новорожденных 3-й группы составляла $-8,4 \pm 0,42$ мэкв/л, в то время как в 1-й группе детей только – $5,3 \pm 0,24$ мэкв/л а у детей 2-ой группы $-7,8 \pm 0,21$ мэкв/л ($p < 0,05$). Различия в показателях pH пуповинной крови не имели достоверного характера.

Таблица 3.

Показатели КОС, газового состава крови и концентрация суммарного кортизола у новорожденных			
Изучаемые показатели	Способ обезбоживания		
	ЭА, СА (1 гр)	Варианты СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (2 гр)	ОМА с ИВЛ (3 гр)
pH	$7,3 \pm 0,01$	$7,28 \pm 0,016$	$6,8 \pm 0,01$
pCO_2 , мм.рт.ст	$41,2 \pm 1,1$	$45,8 \pm 0,41^*$	$49,6 \pm 0,21^*$
pO_2 , мм.рт.ст	$34,1 \pm 0,74$	$30,6 \pm 0,54^*$	$26,3 \pm 0,57^*$
ВЕ, мэкв/л	$5,3 \pm 0,24$	$-7,8 \pm 0,21^*$	$-8,4 \pm 0,42^*$
СК, нмоль/л	$591,3 \pm 30,2$	$322,4 \pm 18,3^*$	$202,5 \pm 12,5^*$

Примечание: * - достоверность различий ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами

Как видно из таблицы 3, у новорожденных извлеченных в условиях ЭА и СА суммарный кортизол при рождении (на 5-й минуте) составлял $591,3 \pm 30,2$ нмоль/л, в то время как у новорожденных извлеченных в условиях использования вариантов СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (2-ая группа) она составило $322,4 \pm 18,3$ нмоль/л, а при использовании ОМА с ИВЛ (3-я группа) она составило только $202,5 \pm 12,5$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Необходимо отметить, что у детей 1-й группы концентрация суммарного кортизола в крови приближалась к таковой у новорожденных извлеченных естественным путем. Довольно высокая концентрация кортизола в крови новорожденных указывала на формирование у них адекватной физиологической реакции на процесс рождения. В то же время, как низкая концентрация кортизола, зарегистрированная у новорожденных извлеченных в условиях использования вариантов СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (2-ая группа) и ОМА с ИВЛ (3-я группа) характеризовали угнетение у них функционального состояния симпатoadренальной системы, что, по нашему мнению, является последствием прогрессирующей дыхательной и сердечной недостаточности у матери заболевшей внебольничной

пневмонией, а также стресс-реакция организма новорожденного на тяжелую гипоксию у матери.

Параметры характеризующие вегетативную регуляцию сердечного ритма непосредственно после рождения у детей, извлеченных в условиях ЭА или СА (1-я группа), мало чем отличались от таковых у детей, рожденных через естественные родовые пути. Отличие заключалось в достоверно более выраженной активности гуморального канала вегетативной регуляции ($M_0 - 0,39 \pm 0,006$ с) и в меньшей степени напряжения регуляторных систем сердечного ритма (ИН – $774,2 \pm 46,9$ усл.ед). При этом, у них полностью сохранялось равновесие между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС. ИЦ составил $3,7 \pm 0,2$ усл.ед, что свидетельствовало об умеренном функциональном напряжении как внутрисистемного, так и автономного контуров регуляции сердечного ритма. КФД у детей 1-ой группы составил $5,18 \pm 0,16$ усл.ед, что наглядно характеризовало минимальную медикаментозную нагрузку. В те же сроки у новорожденных извлеченных в условиях использования вариантов СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (2-я группа) незначительно отличалось от таковых у детей извлеченных в условиях ЭА или СА (1-я группа).

Таблица 4.

Показатели кардиоинтервалографии у новорожденных после рождения и через 24 часа после рождения						
	После рождения			Через 24 часа после рождения		
	ЭА, СА (1 гр)	Варианты СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (2 гр)	ОМА с ИВЛ (3 гр)	ЭА, СА (1 гр)	Варианты СА и ЭА с НИВЛ с положительным РЕЕР (2 гр)	ОМА с ИВЛ (3 гр)
M_0 , сек.	$0,39 \pm 0,006$	$0,35 \pm 0,005^* \Delta$	$0,30 \pm 0,005^*$	$0,44 \pm 0,01$	$0,42 \pm 0,006^{**}$	$0,43 \pm 0,006^*$
AM_0 , %	$44,46 \pm 1,04$	$41,8 \pm 1,3$	$52,2 \pm 1,1^* \Delta$	$30,7 \pm 2,7$	$32,6 \pm 1,3^{**}$	$35,6 \pm 1,8^{**}$

ΔX , сек	0,06 $\pm$ 0,004	0,07 $\pm$ 0,002	0,04 $\pm$ 0,001*	0,07 $\pm$ 0,006	0,07 $\pm$ 0,008	0,06 $\pm$ 0,006*
ИН, усл.ед.	774,2 $\pm$ 46,9	952,2 $\pm$ 45,0 Δ	Δ 1873,4 $\pm$ 93,8 * Δ	440,0 $\pm$ 69,3	563,8 $\pm$ 40,4**	689,8 $\pm$ 31,6*
ИЦ, усл.ед.	3,7 $\pm$ 0,2	4,8 $\pm$ 0,4*	6,8 $\pm$ 0,1*	2,2 $\pm$ 0,3	2,8 $\pm$ 0,1*	2,9 $\pm$ 0,1**
КФД, усл.ед.	5,18 $\pm$ 0,16	7,6 $\pm$ 0,14*	8,8 $\pm$ 0,21*			

Примечание: * - статистически достоверные различия ($p < 0,05$) между 1-й и 2-й группами; ** - статистически достоверные различия ($p < 0,05$) относительно предыдущего этапа исследования; Δ - статистически достоверные различия ($p < 0,05$) относительно детей, рожденных через естественные родовые пути

Однако, отмечалось значительное и достоверно более выраженная активность гуморального канала вегетативной регуляции ($M_o - 0,35 \pm 0,005$ с) и степени напряжения регуляторных систем сердечного ритма (ИН - 952,2 $\pm$ 45,0 усл.ед.). У них полностью сохранялось равновесие между симпатическим и парасимпатическим отделами ВНС. ИЦ составил 4,8 $\pm$ 0,4 усл.ед., что свидетельствовало об умеренном функциональном напряжении как внутрисистемного, так и автономного контуров регуляции сердечного ритма. КФД у детей 2-ой группы составил 7,6 $\pm$ 0,14 усл.ед., что характеризовало умеренную медикаментозную нагрузку, а также влияние степени ОДН (гипоксии) у матери, а также тяжести внебольничной пневмонии.

В те же сроки у новорожденных извлеченных в условиях ОМА с ИВЛ регистрировали, достоверно более выраженную чем у детей 1-ой и 2-ой групп, активизацию парасимпатических влияний ($\Delta X - 0,04 \pm 0,001$ с; $p_3 < 0,05$), активность симпатического звена регуляции ($A M_o - 52,2 \pm 1,1\%$; $p_3 < 0,05$), степень напряженности регуляции сердечным ритмом (ИН - 1873,4 $\pm$ 93,8 усл.ед.; $p_3 < 0,05$), а также недостаточность функционирования гуморального канала регуляции ($M_o - 0,35 \pm 0,005$ с; $p_3 < 0,05$), а также преобладание внутрисистемного контура регуляции сердечным ритмом над автономным (ИЦ - 6,8 $\pm$ 0,1 усл.ед.; $p_3 < 0,05$), что наглядно демонстрировало незначительную медикаментозную нагрузку, влияния степени ОДН (гипоксии) у матери, а также тяжести внебольничной пневмонии, более частое нарушение становления самостоятельного дыхания, выраженную мышечную гипотонию, необходимость в экстренной санации верхних дыхательных путей, вспомогательной вентиляции легких и масочной оксигенации.

Через 24 часа после рождения у детей 1-ой группы регистрировали достоверное снижение симпатических влияний и восстановления равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделом ВНС (см.табл 4.). При этом достоверных различий в изучаемых показателях кардиоинтервалографии у детей 1-ой группы нами не зарегистрировано. Абсолютные величины ИН не выходили за границы «стресс-нормы», ИЦ - достоверно снижался с 3,7 $\pm$ 0,2 усл.ед до 2,2 $\pm$ 0,3 усл.ед ($p_2 < 0,05$). В те же сроки после рождения (через 24 часа) как и у детей 1-ой группы у детей 2-ой группы регистрировали достоверное снижение симпатических влияний и восстановления равновесия между симпатическим и парасимпатическим отделом ВНС (см.табл 4). При этом отмечалось достоверное различие в изучаемых показателях кардиоинтервалографии у детей 2-ой группы (см.табл 4). Абсолютные величины ИН составило 563,8 $\pm$ 40,4 усл.ед, что

являлось показателем незначительного напряжения регуляторных систем сердечного ритма (но не выходящее за границы «стресс-нормы»), ИЦ - достоверно снижался с 4,8 $\pm$ 0,4 усл.ед до 2,8 $\pm$ 0,1 усл.ед ($p_2 < 0,05$).

В те же сроки у детей, извлеченных в условиях ОМА с ИВЛ (3-ая группа) еще сохранялось преобладание в вегетативном равновесии тонуса его симпатического отдела (ИН - 689,8 $\pm$ 31,6 усл.ед; $p_2 < 0,05$) с параллельным и достоверным усилением парасимпатических влияний [$M_o - 0,43 \pm 0,006$ с, $\Delta X - 0,06 \pm 0,006$ с ($p_2 < 0,05$)]. Однако, полностью восстанавливалось физиологическое равновесие между симпатическими и парасимпатическими отделами ВНС, а также внутрисистемным и автономным контурами регуляции сердечного ритма в течение 48 часов.

Заключение:

1. ЭА и СА оказывает минимальное влияние на новорожденных извлеченных путем операции кесарево сечение, от матерей с внебольничной пневмонией без ОДН, позволяет сохранить адаптационно-приспособительные возможности организма ребенка в период раннего постнатального периода его адаптации к внеутробным условиям.

2. Использование женщинам с внебольничной пневмонией и ОДН I степени вариантов СА и ЭА с ИВЛ положительным РЕЕР демонстрировало у новорожденных незначительную медикаментозную нагрузку, однако, из-за ОДН и тяжести внебольничной пневмонии у матерей часто сопровождалось нарушением становления самостоятельного дыхания, выраженной мышечной гипотонией, необходимостью в экстренной санации верхних дыхательных путей, вспомогательной вентиляции легких и масочной оксигенации сразу после рождения.

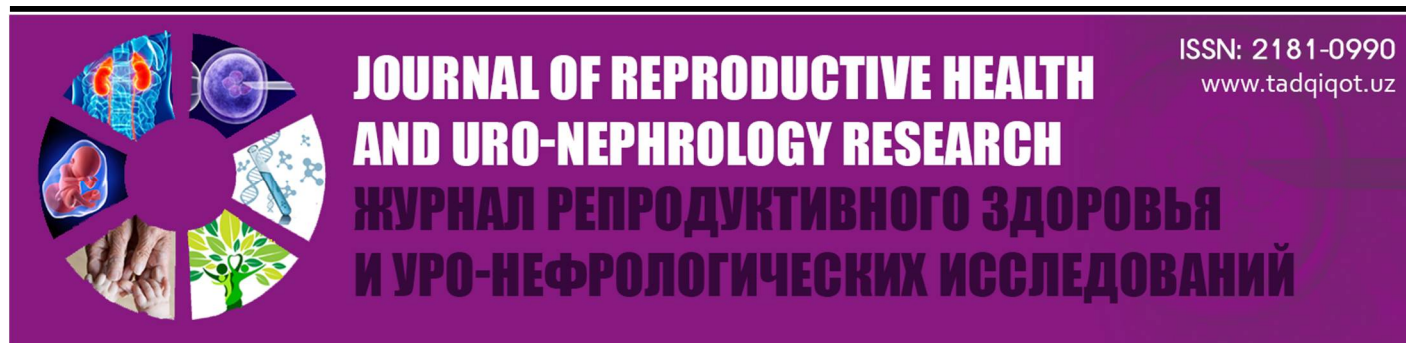
3. Использование женщинам с тяжелым течением внебольничной пневмонии и ОДН II степени ОМА с ИВЛ с подачей кислорода FiO_2 -80-100% оказывала достаточно выраженное депрессивное влияние на новорожденных, что на наш взгляд, обусловлено не только остаточным действием медикаментов используемых для ОМА, но и исходным ухудшением маточно-плацентарно-плодового кровотока, спровоцированного внебольничной пневмонией, неизбежным следствием которой является прогрессирующая дыхательная и сердечная недостаточность у матери.

4. ОМА с ИВЛ с подачей кислорода FiO_2 -80-100% не оказывает прямого негативного влияния на адаптационно-приспособительные возможности организма новорожденного, что подтверждает активность симпатического звена регуляции у новорожденных с последующим преобладанием в вегетативном равновесии тонуса его симпатического отдела, позволяющий восстановить адаптационно-приспособительные возможности организма новорожденного в период раннего постнатального периода его адаптации к внеутробным условиям.

Использованная литература:

- Абрамченко В.В., Ланцев Е.А. Кесарево сечение в перинатальной медицине. М. 1985.
- Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией КОВИД-19. Методические рекомендации Общероссийской общественной организации «Федерации Анестезиологов-реаниматологов», версия № 5 от 26 февраля 2021 года. – 242 с.
- Атласов В.О., Гайдуков С.Н., Прохорович Т.И. Современные направления совершенствования перинатальной помощи у женщин с ожирением //Журнал акушерства и женских болезней. 2007. Т. LVI. № 4. С. 46-51.
- Балич Э.Я. Оптимизация анестезиологической тактики при абдоминальном родоразрешении: Дисс.док.мед. наук. М.1993.
- Бахтина Т.П. Патогенетическое обоснование методов интенсивной терапии и анестезиологической защиты при родоразрешении беременных с гестозом: Дисс.док.мед. наук. М. 2001.

6. Бычкова Г.А. Механизмы адаптации новорожденных в раннем неонатальном периоде: Автореф.дисс.канд. мед. наук. – Ташкент.1992.
7. Джамабаева А.А., Гаус Л.В. Кислотно-основное состояние и газовый состав крови новорожденных после кесарева сечения //Здравоохранение Казахстана. – 1987. - №2. – С. 30-32.
8. Зайцев А.Ю., Светлов В.А., Козлов С.П. и др. /Клинико–патофизиологические предпосылки для нарушения внешнего дыхания и возможные пути достижения безопасности при медикаментозной депрессии дыхания //Анестезиология и реаниматология. 2004. - №5. – С.55-60.
9. Игнатова Г.Л., Блинова Е.В., Антонов В.Н. Рекомендации пульмонологов по ведению беременных с различными заболеваниями легких // РМЖ. 2015. № 18. С. 1067–1073.
10. Кадамалиева М. Д. Течение и исход беременности при ожирении: автореф. Дисс. Канд. Мед. Наук. Душанбе, 2010. С. 22.
11. Кадыров Н.У. Пролонгированная спинальная анестезия при операции кесарево сечение: Автореф.дисс.канд. мед. наук. – Ташкент, 2005.,
12. Касимова Н.А., Кадыров Н.У. Сравнительная оценка новорожденных, рожденных путем операции кесарево сечение в зависимости от вида анестезиологического пособия. //Материалы 3-го Российского научного форума «Актуальные проблемы акушерства, гинекологии и перинатологии. Москва. – 2000. – С.77.
13. Кваснов В.Г., Кириенко П.А., Суханов И.И. и др. / Субарахноидальная анестезия при экстренном абдоминальном родоразрешении // Анестезиология и реаниматология. -2007.-№6.-С.38-38.
14. Ким Ен Дин. Сравнительная оценка современных методов анестезиологического пособия при операции кесарево сечение: Дисс.канд.мед.наук. – Ташкент, 1993.



УДК:618.291.618.3



Аллаёров Баходир Курамбаевич
 ГУ «Республиканский специализированный научно-практический
 медицинский центр акушерства и гинекологии»
 Ташкент, Узбекистан

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЖЕНЩИН С ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ ИНФИЦИРОВАНИЯ SARS-CoV-2

For citation: Allayarov Bakhodir Qurambaeovich. Treatment results of women with fetoplacental insufficiency due to sars-cov-2 infection, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 53-58



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8297636>

АННОТАЦИЯ

Цель исследования: определить роль фетоплацентарной недостаточности (ФПН) в перинатальных исходах у беременных с инфекцией SARS-CoV-2. **Материал и методы.** В исследование были включены 160 беременных пациенток, госпитализированных в РСБ Зангиота-1. Оценка маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока проводилась методом доплерометрии плода. Для диагностики ФПН применена классификация А.Н. Стрижакова. Для сравнительного анализа эффективности разработанных в период исследования протоколов беременные с ФПН на фоне COVID-19 были разделены на две группы исследования. **Результаты.** Основными предикторами развития ФПН у беременных инфицированных SARS-CoV-2 явились: гестоз (70,0%); угроза прерывания в период беременности (36,25%); отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (40,0%). В общей сложности всего в 19,4% случаев диагностирована ФПН 1-А и 1-Б степени, у остальных 80,6% выявлены 2 и 3 степень ФПН. Родоразрешение путем кесарева сечения применено в 77,5% случаев, 100% при тяжелых и крайне тяжелых течениях COVID-19, и 61,7% при среднетяжелом течении ($p < 0.001$), с 95,6% благоприятным исходом для матерей, и 92,5% для детей. Частота кесарева сечения снижена с 85,0% до 70,0% ($p = 0.023$), общая материнская летальность с 7,5% до 1,25% ($p = 0.043$), перинатальная летальность с 12,5% до 2,5% ($p = 0.013$), средние сроки лечения сократились с $26,4 \pm 3,4$ до $18,1 \pm 2,2$ суток ($p = 0.042$). **Вывод.** Раннее выявление ФПН у женщин, инфицированных SARS-CoV-2, сопровождается низкой частотой развития осложнений и как следствие может значительно повлиять на благоприятное течение и исход всей беременности.

Ключевые слова: беременность, COVID-19, фетоплацентарная недостаточность, клиника, диагностика, перинатальные исходы

Allayarov Bakhodir Qurambaeovich
 State Institution "Republican Specialized Scientific and Practical
 Medical Center for Obstetrics and Gynecology"
 Tashkent, Uzbekistan

TREATMENT RESULTS OF WOMEN WITH FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY DUE TO SARS-CoV-2 INFECTION

ABSTRACT

Objective: to determine the role of fetoplacental insufficiency (FPI) in perinatal outcomes in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. **Material and methods.** The study included 160 pregnant patients hospitalized in RSD Zangiota-1. Evaluation of uteroplacental and fetal-placental blood flow was carried out by Doppler fetal method. For the diagnosis of FPI, the classification of A.N. Strizhakov. For a comparative analysis of the effectiveness of the protocols developed during the study period, pregnant women with FPI against the background of COVID-19 were divided into two study groups. **Results.** The main predictors of the development of FPI in pregnant women infected with SARS-CoV-2 were: preeclampsia (70.0%); the threat of abortion during pregnancy (36.25%); burdened obstetric and gynaecological history (40.0%). Only 19.4% of cases were diagnosed with FPI grades 1-A and 1-B, while the remaining 80.6% were diagnosed with grades 2 and 3 FPI. Delivery by caesarean section was used in 77.5% of cases, 100% in severe and extremely severe cases of COVID-19, and 61.7% in moderate cases ($p < 0.001$), with 95.6% favourable

outcomes for mothers, and 92.5% for children. The frequency of cesarean section was reduced from 85.0% to 70.0% ($p=0.023$), total maternal mortality from 7.5% to 1.25% ($p=0.043$), perinatal mortality from 12.5% to 2.5% ($p=0.013$), the average duration of treatment decreased from 26.4 ± 3.4 to 18.1 ± 2.2 days ($p=0.042$). **Conclusion.** A low incidence of complications accompanies early detection of FPI in women infected with SARS-CoV-2 and, as a result, can significantly affect the favourable course and outcome of the entire pregnancy.

Keywords: pregnancy, COVID-19, fetoplacental insufficiency, clinic, diagnostics, perinatal outcomes

Allayorov Bahodir Kurambayevich

"Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi" Davlat muassasasi
Toshkent, O'zbekiston

SARS-COV-2 INFEKTSIYASI FONIDA FETOPLATSENTAR YETISHMOVCHILIGI BO'LGAN AYOLLARNI DAVOLASH NATIJALARI

ANNOTATSIYA

Tadqiqotning maqsadi: SARS-CoV-2 infeksiyasi bo'lgan homilador ayollarda perinatal natijalarda fetoplatsentar yetishmovchilikning (FPE) axamiyatini aniqlash. Material va usullar. Tadqiqotga Zangiota-1 RMSH ga yotqizilgan 160 nafar homilador bemor kiritilgan. Fetoplatsentar qon oqimini baholash homilaning dopplerometriyasi yordamida amalga oshirildi. FPE diagnostikasi uchun A.N. Strijakovning tasnifi ishlatilgan. Tadqiqot davrida ishlab chiqilgan protokollarning samaradorligini qiyosiy tahlil qilish uchun COVID-19 fonida FPE rivojlangan homilador ayollar ikkita tadqiqot guruhiga bo'lingan. Natijalar. SARS-CoV-2 bilan kasallangan homiladorlarda FPE rivojlanishining asosiy xavf omillari: gestoz (70,0%); homilaning erta tug'ilish xavfi (36,25%); og'ir akusherlik va ginekologik anamnez (40,0%). Jami, 19,4% hollarda 1-a va 1-B FPE darajasi aniqlangan, qolgan 80,6% 2 va 3 FPE darajalari aniqlangan. Kesar kesish amaliyoti umumiy 77,5% hollarda, shu jumladan og'ir va o'ta og'ir COVID-19 kechishida 100% va o'rta og'ir COVID-19 kechishida – 61,7% xolatda ($r<0,001$) qullanilgan. Onalar uchun 95,6% va chaqaloqlar uchun 92,5% xollarda ijobiy natijalarga erishildi. Kesar kesish amaliyotining qullanishi 85,0% dan 70,0% gacha ($r=0,023$) qisqartirildi, jami onalar o'limi 7,5% dan 1,25% gacha ($r=0,043$), perinatal o'lim 12,5% dan 2,5% gacha ($r=0,013$) kamaytirildi. Bemorni o'rtacha davolanish vaqti $26,4 \pm 3,4$ kundan $18,1 \pm 2,2$ kungacha ($p=0.042$) kamaytirildi. Xulosa. SARS-CoV-2 bilan kasallangan homiladorlarda FPE erta aniqlanishi homiladorlik asoratlari kamaytirishda va umumiy davolash natijalarini yaxshilashda muxim axamiyat kasb etadi.

Kalit so'zlar: homiladorlik, COVID-19, fetoplatsentar yetishmovchilik, klinik kechishi, tashxislash, perinatal natijalar

Введение. Одним из наиболее часто встречающихся и зачастую трудноразрешимых патологических состояний при беременности является фетоплацентарная недостаточность (ФПН), при которой, возникают различные нарушения, как со стороны плаценты, так и со стороны плода. Наиболее часто, более чем в 60% наблюдений, ФПН отмечается у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию [1]. По данным ВОЗ распространённость ФПН составляет 1-5 на 10000 женского населения фертильного возраста, а частота её колеблется, от 22% до 45% всех беременностей. При невынашивании беременности ФПН встречается в 50–77%, при гестозе – в 32%, а при сочетании беременности с экстрагенитальной патологией – в 25-45% [2].

Особо остро данная проблема отразилась на женщинах, находившихся на различных этапах перинатального периода, от зачатия до родов, а также в послеродовом периоде при пандемии COVID-19. В настоящее время доказано, что заболеваемость COVID-19 у беременных была выше, чем в общей популяции, а процент смертности от инфекции у беременных достигал 25%, частота преждевременных родов составляла 4,3-25,0%, преэклампсия – 5,9%, выкидышей – 14,5%, преждевременного разрыва плодных оболочек – 9,2% и задержки роста плода – 2,8-25,0% [3, 4, 5]. С начала пандемии проведено множество исследований и систематических поисков о клинических проявлениях, материнских и перинатальных исходах у беременных женщин, инфицированных COVID-19 [6, 7, 8].

Как отмечают Galang R.R., et al. (2020) «во втором и третьем триместрах беременности тяжёлое течение болезни и смертность была более высокой» [9].

А.И. Щёголев и соавторы (2020) отметили, что плацента является потенциальным органом-мишенью для SARS-CoV-2 из-за наличия в её клетках рецепторов к коронавирусам: ангиотензинпревращающего фермента-2, сериновой протеазы TMPRSS2 и Cdl47 [10].

В 2021 г. бразильские учёные исследовали возможность связи степени поражения плаценты с тяжестью COVID-19, отметив, что в литературе описаны такие связанные с COVID-19 изменения, как низкий вес плаценты, ускоренное созревание ворсин хориона, децидуальная васкулопатия, инфаркт, тромбоз эмбриональных сосудов плаценты и хронический гистационный интервиллузит [11].

Целью исследования было определение роли ФПН в перинатальных исходах и преждевременных родах у беременных с инфекцией SARS-CoV-2.

Материал и методы.

В исследование были включены 160 беременных пациенток, госпитализированных в РСБ Зангиота-1. Критериями включения были: физиологическая беременность, гестационный возраст при рождении более 24 недель, положительный тест ОТ-ПЦР на SARS-CoV-2, живой плод (эхографическая активность плода). На момент поступления больных в стационар на втором триместре беременности (13-27 недель гестации) находились 16 женщин (10,0%). На сроках 28-31 недель гестации родоразрешенные в связи с ФПН и COVID-19 составили 15,0% (24 из 160). Значимое большинство (67,5%; 108 из 160) женщин имели 32-36 недель беременности при инфицировании COVID-19 и развитии на этом фоне ФПН. И всего у 7,5% (12 из 160) беременных роды наступили в срок.

Суммарно случаев тяжелого и крайне тяжелого течения COVID-19 было 66 (41,25%), при которых, согласно литературным данным, зачастую имеются показания к преждевременному родоразрешению на фоне прогрессирования пневмонии. Однако, даже при среднетяжелом течении COVID-19 были показания к прерыванию беременности на различных сроках гестации, чему способствовали особенности развития и прогрессирования ФПН.

Оценка маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока проводилась методом доплерографии/доплерометрии плода с использованием специального режима УЗИ – цветного доплеровского картирования. Данный метод применялся у беременных с COVID-19 сразу же при их поступлении в стационар после лабораторной диагностики на инфицирование SARS-CoV-2.

Для диагностики ФПН применена классификация нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока по А.Н. Стрижкову, выделяя три степени тяжести гемодинамических нарушений – 1-А и 1-Б, 2 и 3 степени.

Для сравнительного анализа эффективности разработанных в период исследования протоколов беременные с ФПН на фоне COVID-19 были разделены на две группы исследования.

В основную группу были включены 80 последовательных беременных за период с 1 августа по 15 сентября 2021 года, ведение которых осуществлялось по оптимизированным алгоритмам. Группу сравнения составили также 80 беременных, статистически сопоставимых с основной группой больных по

исходным критериям отбора. (период с 1 июня по 31 июля 2021 года).

Общие и акушерские характеристики беременных с ФПН на фоне COVID-19 показаны в табл. 1. Как видно, в большинстве

случаев, как в группе сравнения (82,5%; 66 из 80), так и в основной группе (77,5%; 62 из 80) возраст беременных составил от 18 до 30 лет.

Таблица 1. Общие и акушерские характеристики при ФПН на фоне COVID-19

Показатель	Группа сравнения (n=80)		Основная группа (n=80)	
	n	%	n	%
Возраст (p=0.622)				
18-30 лет	66	82,5%	62	77,5%
31-40 лет	11	13,75%	14	17,5%
41-45 лет	3	3,75%	4	5,0%
Беременность (p=0.743)				
1	28	35,0%	24	30,0%
2	24	30,0%	26	32,5%
≥3	28	35,0%	30	37,5%
Гестационный срок (p=0.630)				
<28 недель	9	11,25%	7	8,75%
28-31 недель	13	16,25%	11	13,75%
32-36 недель	52	65,0%	56	70,0%
>36 недель	6	7,5%	6	7,5%
Степень тяжести ФПН (p=0.875)				
1-А степень	6	7,5%	5	6,25%
1-Б степень	9	11,25%	11	13,75%
2 степень	24	30,0%	24	30,0%
3 степень	41	51,25%	40	50,0%
Роды (p=0.720)				
1	34	42,5%	30	37,5%
2	26	32,5%	28	35,0%
≥3	20	25,0%	22	27,5%

По срокам гестации, также в большинстве случаев беременные были на третьем триместре, а именно в сроках от 32 до 36 недель беременности – 65,0% (52 из 80) в группе сравнения и 70,0% (56 из 80) в основной группе. Более 3 беременностей в анамнезе имели 35,0% (28 из 80) женщин в группе сравнения и 37,5% (30 из 80) – в основной группе исследования.

При этом, у большинства женщин роды в анамнезе наступили в первый раз – 42,5% (34 из 80) в группе сравнения и 37,5% (30 из 80) в основной группе.

Результаты.

1-А степень ФПН с изолированным нарушением маточно-плацентарного кровотока была выявлена с большей частотой при сроках гестации до 28 недель, составив 12,5% (2 из 16). При этом в случаях беременности более 36 недель ФПН 1-А степени не отмечалась вообще (табл. 2).

Таблица 2. Распространенность ФПН при различных сроках гестации и степенях тяжести пневмонии COVID-19

ФПН	Средне-тяжелый (n=94)	Тяжелое течение (n=54)	Крайне тяжелый (n=12)	Всего
<28 недель (n=16)				
1-А степень	2 (12,5%)	-	-	2 (12,5%)
1-Б степень	4 (25,0%)	-	-	4 (25,0%)
2 степень	2 (12,5%)	2 (12,5%)	-	4 (25,0%)
3 степень	2 (12,5%)	2 (12,5%)	2 (12,5%)	6 (37,5%)
Всего	10 (62,5%)	4 (25,0%)	2 (12,5%)	16 (100%)
28-31 недель (n=24)				

1-А степень	1 (4,2%)	-	-	1 (4,2%)
1-Б степень	3 (12,5%)	-	-	3 (12,5%)
2 степень	5 (20,8%)	2 (8,4%)	-	7 (29,2%)
3 степень	5 (20,8%)	5 (20,8%)	3 (12,5%)	13 (54,2%)
Всего	14 (58,3%)	7 (29,2%)	3 (12,5%)	24 (100%)
32-36 недель (n=108)				
1-А степень	8 (7,4%)	-	-	8 (7,4%)
1-Б степень	12 (11,1%)	-	-	12 (11,1%)
2 степень	20 (18,5%)	12 (11,1%)	-	32 (29,6%)
3 степень	23 (21,3%)	28 (25,9%)	5 (4,6%)	56 (51,9%)
Всего	63 (58,3%)	40 (37,0%)	5 (4,6%)	108 (100%)
>36 недель (n=12)				
1-А степень	-	-	-	-
1-Б степень	1 (8,3%)	-	-	1 (8,3%)
2 степень	3 (25,0%)	2 (16,7%)	-	5 (41,7%)
3 степень	3 (25,0%)	1 (8,3%)	2 (16,7%)	6 (50%)
Всего	7 (58,3%)	3 (25,0%)	2 (16,7%)	12 (100%)
Всего (n=160)				
1-А степень	11 (6,9%)	-	-	11 (6,9%)
1-Б степень	20 (12,5%)	-	-	20 (12,5%)
2 степень	30 (18,75%)	18 (11,25%)	-	48 (30,0%)
3 степень	33 (20,6%)	36 (22,5%)	12 (7,5%)	81 (50,6%)
Всего	94 (58,75%)	54 (33,75%)	12 (7,5%)	160 (100%)

При COVID-19 у беременных 1-Б степень ФПН с изолированным нарушением плодово-плацентарного кровотока можно было выявлять чаще также при более меньших сроках гестации – менее 28 недель (25%; 4 из 16), чем при сроках 28-31 неделя (12,5%; 3 из 24) или 32-36 недель (11,1%; 12 из 108). А при поздних сроках (более 36 недель) 1-Б степень ФПН был диагностирован всего в 1 (8,3%) случае из 12.

ФПН с одновременным нарушением маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, не достигающее критических изменений, с сохранением конечно-диастолического кровотока (2 степень) выявлена всего в 25% (4 из 16) случаев у женщин с COVID-19 на втором триместре беременности, что было меньше, чем среди женщин с гестацией 28-31 неделя (29,2%; 7 из 24), 32-36

недель (29,6%; 32 из 108) и значительно меньше, чем при сроках гестации более 36 недель (41,7%; 5 из 12) (табл. 2).

В общей сложности в половине (50,6%; 81 из 160) случаев беременностей выявилась ФПН 3 степени. При сроках 28-31 неделя, 32-36 недель и более 36 недель ФПН 3 степени диагностировалась у 54,2% (13 из 24), 51,9% (56 из 108) и 50,0% (6 из 12) случаев соответственно (табл. 2).

Наглядную картину зависимости тяжести ФПН от тяжести пневмонии COVID-19 можно проследить из диаграммы на рис. 1. Так, в случаях среднетяжелого течения COVID-19 у беременных встречались все виды нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотоков с более высокой частотой 3 степени ФПН (35,1%; 33 из 94).

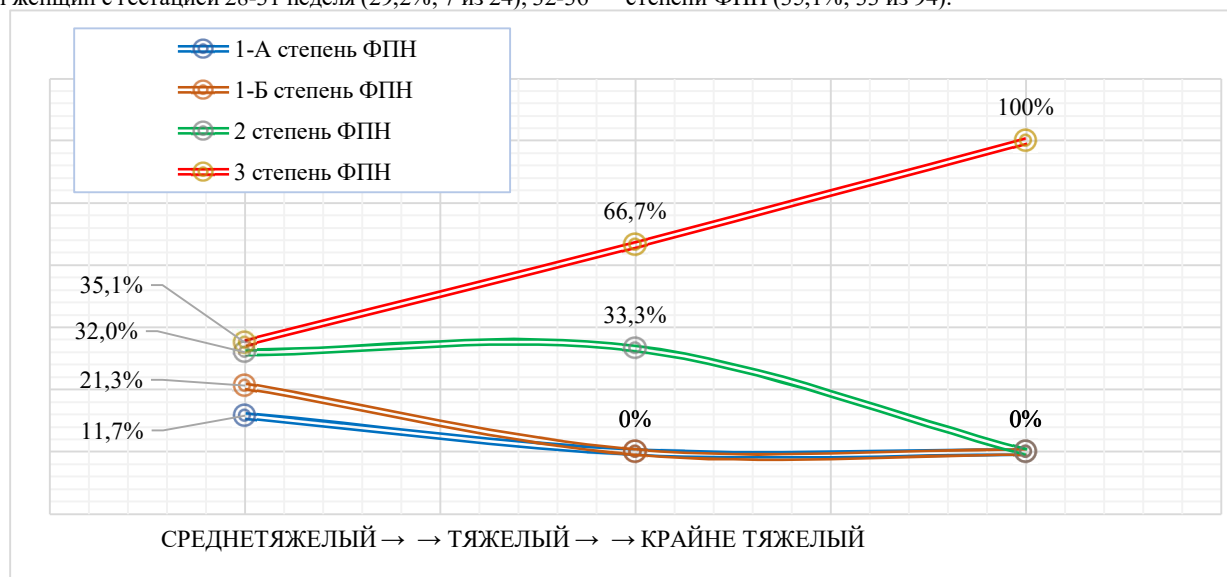


Рис. 1. Зависимость тяжести ФПН от тяжести COVID-19

При тяжелом течении COVID-19 только 33,3% (18 из 54) приходилось на 2 степень ФПН, а остальных 66,7% (36 из 54) выявлялась 3 степень ФПН, при отсутствии данных за 1-А и 1-Б степень ФПН.

Крайне тяжелое течение COVID-19 у беременных сопровождалось только лишь наличием 3 степени ФПН (рис. 1).

Все пациентки были родоразрешены в течение 5-10 суток пребывания в стационаре, что способствовало получению высоких показателей частоты преждевременных родов. Интубация трахеи и

проведение механической вентиляции легких потребовалось в 20% (32 из 160) случаев с целью поддержки адекватной оксигенации.

Процент кесарева сечения был высоким (77,5%; 124 из 160) в связи с диагностированием дистресса плода и тяжелого клинического состояния матери. Индукция родов выполнена в 76,25% (122 из 160) случаев.

В сравнительном аспекте в основной группе были получены статистически значимо более низкие показатели доли случаев с кесаревым сечением и индукцией родов (табл. 3).

Таблица 3. Особенности акушерской тактики при COVID-19 ассоциированном ФПН

Показатель	Группа сравнения (n=80)		Основная группа (n=80)		Всего (n=160)	
	n	%	n	%	n	%
Индукция родов (p=0.016)						
Да	54	67,5%	68	85,0%	122	76,25%
Нет	26	32,5%	12	15,0%	38	23,75%
Вид родоразрешения (p=0.023)						
Вагинальные роды	12	15,0%	24	30,0%	36	22,5%
Кесарево сечение	68	85,0%	56	70,0%	124	77,5%

Оптимизация акушерской тактики ведения беременных с ФПН на фоне COVID-19 позволила снизить частоту кесарева сечения с 85,0% (68 из 80) в группе сравнения до 70,0% (56 из 80) в основной группе (p=0.023).

Частота применения кесарева сечения составила 100% при тяжелых и крайне тяжелых течениях COVID-19, и 61,7% (36 из 94) при среднетяжелом течении (p<0.001). Таким образом, случаи самостоятельных родов наблюдались только лишь при

среднетяжелом течении COVID-19, что свидетельствует об усугублении дистресса плода при взаимном прогрессировании ФПН и COVID-19 (рис. 2).

Среди прочих показаний к кесареву сечению были отмечены 11,3% (18 из 160) случаев исходно диагностированного COVID-19 ассоциированного ОРДС, 5,6% (9 из 160) случаев миокардита с нарушениями сердечного ритма матери и 8,8% (14 из 160) случаев тазового предлежания плода.

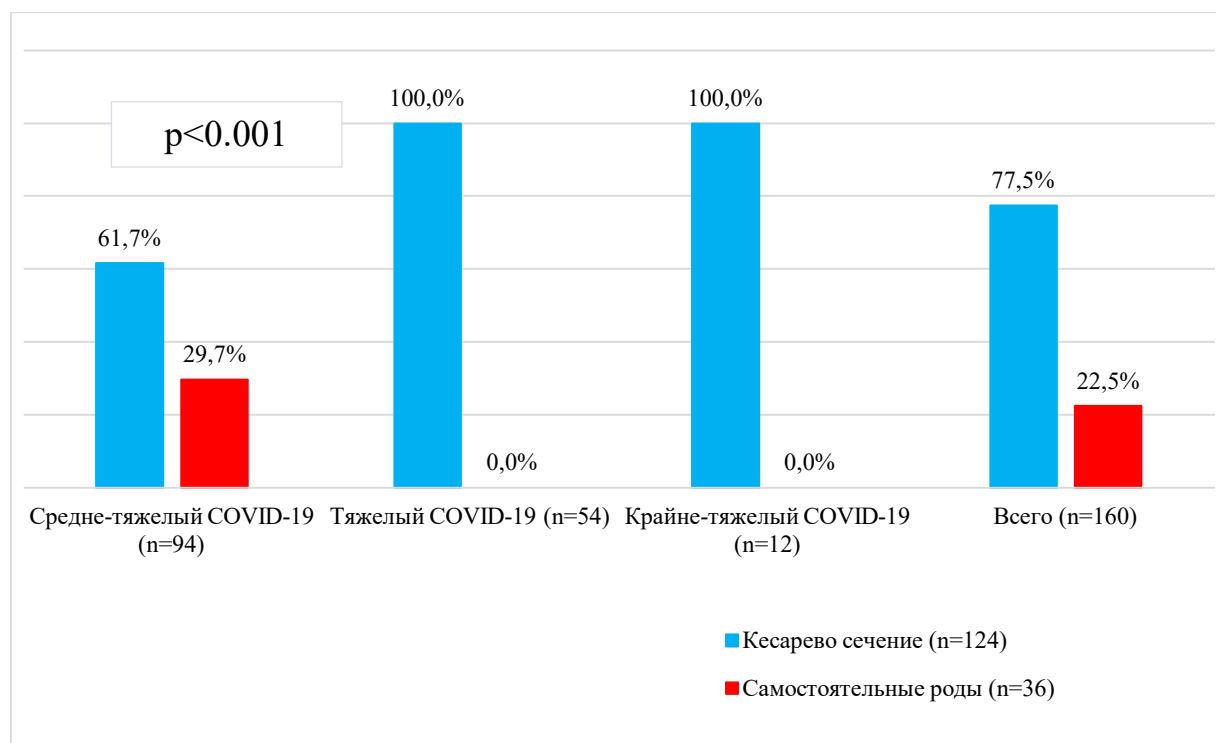


Рис. 2. Методы родоразрешения беременности с ФПН на фоне пневмонии COVID-19

Все новорожденные дали отрицательный результат на SARS-CoV-2 через 24 часа и 48 часов по мазкам из носоглотки и зева.

Средние сроки лечения беременных с ФПН на фоне COVID-19 составили 26,4±3,4 (от 10 до 34) суток в группе сравнения и 18,1±2,2 (от 7 до 28) суток – в основной группе (p=0.042).

Ниже представлена таблица со сводными данными по материнским и перинатальным исходам при ведении и комплексном лечении беременных женщин с ФПН на фоне пневмонии COVID-19 (табл. 4.6).

Показатель общей материнской летальности снижен с 7,5% (6 из 80) в группе сравнения до 1,25% (1 из 80) в основной группе (4.126, $p=0.043$). Таким образом при ФПН на фоне пневмонии COVID-19 благоприятный исход наблюдался в 95,6% (153 из 160) случаев.

Всего живорожденных было 148 (92,5%) детей. Перинатальная летальность составила 7,5% (12 из 160), при этом за период исследования данный показатель был снижен с 12,5% (10 из 80) в группе сравнения до 2,5% (2 из 80) в основной группе ($\chi^2=6.255$, $p=0.013$).

Разбор летальных случаев заболевания COVID-19 у беременных женщин показал, что летальным исходом закончились 41,7% (5 из 12) случаев крайне тяжелого течения пневмонии COVID-19, что являлось абсолютным большинством. При исходно тяжелом течении пневмонии летальные случаи зарегистрированы с частотой 3,7% (2 из 54), при среднетяжелом течении – 0,0% (рис. 4.6). Развитие полиорганной недостаточности на фоне COVID-19 привело к показателю летальности в 50,0% (7 из 14).

Выводы.

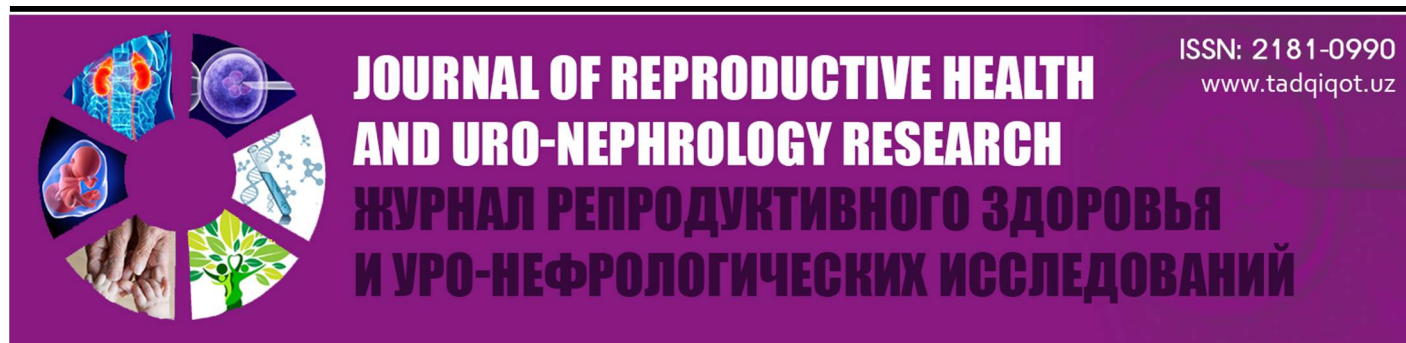
Использованная литература.

1. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. (под ред.) Акушерство : национальное руководство / под ред. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. ISBN 978-5-9704-2794-1.
2. ВОЗ. Community based health care including outreach and campaigns in the context of the COVID-19 pandemic: interim guidance, May 2020. WHO IFRC UNICEF. Geneva: World Health Organization; 2020; ВОЗ. Клиническое ведение случаев COVID-19: вариативные рекомендации 25 января 2021 г.
3. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):39.
4. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(1):15-27.
5. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May;2(2):100107.
6. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020 Jul;56(1):15-27.
7. Diriba K, Awulachew E, Getu E. The effect of coronavirus infection (SARS-CoV-2, MERS-CoV, and SARS-CoV) during pregnancy and the possibility of vertical maternal-fetal transmission. *Eur J Med Res.* 2020;25(1):39.
8. Turan O. Clinical characteristics, prognostic factors, and maternal and neonatal outcomes of SARS-CoV-2 infection among hospitalized pregnant women: A systematic review // *Int J Gynecol Obstet.* 2020; 151 (1).
9. Galang R.R., Chang K., Strid P., et al. Severe coronavirus infections in pregnancy: a systematic review // *Obstet Gynecol.* 2020; 136 (2): 262-272.
10. Щёголев А.И., Туманова У.Н., Серов В.Н. Поражения плаценты у беременных с SARS-CoV-2-инфекцией. *Акушерство и Гинекология* 2020 № 12; DOI 10.18565/aig.2020.12.44-52
11. Rebutini P.Z., Zanchettin A.C., Stonoga E.T.S., Prá D.M.M. et al. Association between COVID-19 Pregnant Women Symptoms Severity and Placental Morphologic Features

У беременных женщин с COVID-19 на разных сроках гестации отмечается наглядная картина зависимости тяжести и степени прогрессирования ФПН от тяжести пневмонии COVID-19. Основными предикторами развития ФПН у беременных инфицированных SARS-CoV-2 являются: гестоз, угроза прерывания в период беременности и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез.

ФПН 1-А и 1-Б степени подлежат проведению консервативных терапевтических мероприятий с целью пролонгирования беременности, а также мониторингу КТГ и повторному доплерометрическому исследованию, при 2 и 3 степени ФПН имеются показания к экстренному родоразрешению.

При этом, комплексное применение УЗС с доплерометрией маточной-плацентарного кровотока и использованием цветного доплеровского картирования у беременных женщин с пневмонией COVID-19, позволяют прогнозировать течение перинатального периода и определяют своевременную лечебную тактику при ФПН, до развития осложнений гестационного периода.



УДК 618.14



Алиева Дильфуза Абдуллаевна
Республиканский специализированный научно-практический
центр акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан
Холмуродова Адиба Шерматовна
Самаркандский государственный медицинский университет
Самарканд, Узбекистан

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ У ПАЦИЕНТОК С ЦЕРВИКАЛЬНЫМИ ИНТРАЭПИТЕЛИАЛЬНЫМИ НЕОПЛАЗИЯМИ ШЕЙКИ МАТКИ

For citation: Alieva Dिल्фуза Abdullaevna, Kholmurodova Adiba Shermamatovna, Innovative diagnostic methods in patients with cervical intraepithelial neoplasia of the uterine cervix., Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 59-63



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318632>

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты углубленного обследования 200 пациенток с заболеваниями шейки матки методом SCANER-колпоскопии. Основные результаты клинических исследований свидетельствуют о высокой эффективности SCANER-колпоскопа в диагностике предраковых заболеваний шейки матки и рака шейки матки

Ключевые слова: SCANER-колпоскоп, папилломавирусная инфекция, цервикальная интраэпителиальная неоплазия.

Alieva Dिल्фуза Abdullaevna
Republican Specialized Scientific and Practical
Center for Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan
Kholmurodova Adiba Shermamatovna
Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan

INNOVATIVE DIAGNOSTIC METHODS IN PATIENTS WITH CERVICAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA OF THE UTERINE CERVIX

ANNOTATION

The article presents the results of an in-depth examination of 200 patients with cervical diseases by SCANERcolposcopy. The main results of the clinical studies prove that the SCANER-colposcope is highly effective in diagnosing precancerous cervical diseases and cervical cancer

Key words: SCANER-colposcope, papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia

Alieva Dिल्фуза Abdullaevna
Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy markazi,
Toshkent, O'zbekiston
Kholmurodova Adiba Shermamatovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti
Samarqand, O'zbekiston

BACHADON BO'YNI INTRAEPITHELIAL NEOPLAZIYASI BO'LGAN BEMORLARDA INNOVATSION DIAGNOSTIKA USULLARI

ANNOTATSIIYA

Maqolada bachadon bo'yni kasalliklari bilan og'rig'an 200 nafar bemorni SCANNER-kolposkop yordamida chuqur tekshirish natijalari keltirilgan. Klinik tadqiqotlarning asosiy natijalari SCANNER- kolposkopning bachadon bo'yni saraton kasalliklari va bachadon bo'yni saratonini tashxislashda yuqori samaradorligini isbotlaydi.

Kalit so'zlar: SCANNER-kolposkop, papillomavirus infektsiyasi, servikal intraepitelial neoplaziya.

Цервикальные интраэпителиальные неоплазии шейки матки (CIN) представляют собой весьма распространенную патологию среди женского населения во всем мире [3,6,7]. Известно, что формированию и началу CIN предрасполагают комплексное взаимодействие ряда факторов, среди которых важная роль принадлежит инфицированию вирусом папилломы человека (ВПЧ) [3,4]. Однако, не во всех случаях инфицирование ВПЧ способствует инициации CIN, что по данным зарубежных исследователей Н. Bai, Н. Yin (2020) развитие патологии во многом зависит от активности различных генов [1,5].

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей молекулярно-генетических полиморфизмов у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки.

Материал и методы исследования.

Основную группу составили 102 пациентки с CIN различных степеней. Из них с CIN I было 48 (47%), с CIN II – 54 (53%). Контрольную группу составили 96 женщин без патологии шейки матки. Были изучены особенности полиморфных генов VEGF (rs2010963), COL1A1 (rs1107946), MMP-2 (rs243865) и MMP-9 (rs17576) методом стандартной аллель специфической ПЦР. Для вариационной оценки частоты генотипов изучаемых полиморфизмов генов нами был проведен анализ на соответствие ожидаемой (H_{exp}) и наблюдаемой (H_{obs}) частот их распределения в группах женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) шейки матки и сравнительного контроля здоровых женщин, в соответствии с равновесием Харди-Вайнберга (PXB, $p>0,05$).

Результаты исследования. В основной группе пациенток с CIN шейки матки ожидаемые (H_{exp}) и наблюдаемые (H_{obs}) доли генотипических вариантов G/G, G/C и C/C полиморфизма гена VEGFA (G634C) оказались равными 0.53 и 0.52 ($\chi^2=0.02$); 0.38 и 0.40 ($\chi^2=0.1$); 0.09 и 0.08 ($\chi^2=0.13$) соответственно со статистически не значимыми их различиями ($p=0.581$).

В то же время в группе здоровых женщин ожидаемые (H_{exp}) и наблюдаемые (H_{obs}) доли генотипических вариантов G/C, G/C и C/C полиморфизма гена VEGFA (G634C) были равны 0.66 и 0.65; 0.30 и 0.31 ($\chi^2=0.05$); 0.04 и 0.04 ($\chi^2=0.05$), соответственно, также с отсутствием их значимых различий ($p=0.741$). Кроме того, индекс гетерозиготности по результатам наблюдаемых (H_{obs}) и

ожидаемых (H_{exp}) генотипических частот в основной группе женщин с CIN шейки матки по варианту полиморфного гена VEGFA (G634C) имел значения, соответствующие 0.38 и 0.4 (D=0.05) против 0.30 и 0.31 (D=0.03) соответственно. Выявленное нами отсутствие статистических достоверно значимых различий между ожидаемых и наблюдаемых долями генотипов в основной группе женщин с CIN шейки матки и здоровых по варианту полиморфного гена VEGFA (G634C) является доказательством отсутствия отклонения по PXB.

Подобная же динамика выявлена также среди пациенток с CIN I, у которых доли ожидаемых (H_{exp}) и наблюдаемых (H_{obs}) генотипов G/G, G/C и C/C полиморфизма гена VEGFA (G634C) составили 0.71 и 0.68 ($\chi^2=0.07$); 0.23 и 0.29 ($\chi^2=0.64$); 0.06 и 0.03 ($\chi^2=1.48$) с незначимым различием ($p=0.141$). В данном случае индекс гетерозиготности по результатам наблюдаемых (H_{obs}) и ожидаемых (H_{exp}) генотипических частот в основной группе женщин с CIN шейки матки по варианту полиморфного гена VEGFA (G634C) соответствовал значениям 0.23 и 0.29 (D=0.21) против 0.30 и 0.31 (D=0.03) соответственно.

Среди пациенток с CIN II доли ожидаемых (H_{exp}) и наблюдаемых (H_{obs}) генотипов G/G, G/C и C/C по полиморфизму гена VEGFA (G634C) составили 0.37 и 0.40 ($\chi^2=0.09$); 0.52 и 0.47 ($\chi^2=0.31$); 0.11 и 0.13 ($\chi^2=0.27$), также с незначимым различием ($p=0.393$).

Индекс гетерозиготности по наблюдаемым (H_{obs}) и ожидаемым (H_{exp}) показателям в этой группе больных в сравнении со здоровыми женщинами составили 0.52 и 0.47 (D = 0.11) против 0.30 и 0.31 (D = -0.03) соответственно.

Таким образом, выполненный анализ по распределению наблюдаемых и ожидаемых долей генотипических вариантов по полиморфизму гена VEGFA (G634C) среди пациенток с CIN I и CIN II шейки матки по сравнению с аналогичными показателями у здоровых женщин выявил отсутствие достоверных различий, а значит и признаки отсутствия отклонения по PXB.

Вместе с этим распределение частот аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) у пациенток с установленным диагнозом CIN I и CIN II указывает на наличие статистически достоверной связи между носительством аллеля C и повышением риска развития CIN (таблица 1).

Таблица 1

Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) пациентками с CIN1 и CIN2

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	CIN1		CIN2					
	n	%	n	%				
G	79	82.3	68	63.0	9.431	0.001	2.734	1.439 - 5.195
C	17	17.7	40	37.0	9.431	0.001	0.366	0.193 - 0.695
G /G	34	70.8	20	37.0	11.65	0.001	4.129	1.829 - 9.322
G /C	11	22.9	28	51.9	9.009	0.001	0.276	0.119 - 0.64
C/C	3	6.3	6	11.1	0.746	0.406	0.533	0.128 - 2.223

Данные таблицы 1 подтверждают наличие статистически достоверной связи между носительством аллеля C и повышением риска развития CIN более чем в 1.6 раз, а также выраженной тенденцией к повышению риска заболевания в 1.43 раза и более чем в 2.2 раза у носителей неблагоприятных генотипов G/C и C/C. Наряду с этим, среди женщин с CIN1 не установлено наличие

достоверной связи между носительством аллелей и генотипов полиморфизма гена VEGFA (G634C) и развитием заболевания. Тогда как, установленные статистически значимые различия по аллельным и генотипическим вариантам полиморфизма гена VEGFA (G634C) в группе женщин с CIN2 могут служить доказательством их участия в механизмах формирования CIN2, что

позволяет определить их в качестве самостоятельных прогностических генетических маркеров высокого риска развития CIN2.

Аналогичное исследование проведено для изучения особенностей и роли полиморфного варианта гена **COL1A1 (C1997A)**. Здесь также различия между ожидаемыми и наблюдаемыми частотами генотипов по изучаемому генетическому полиморфизму были статистически не достоверны ($\chi^2=0.81$; $p=0.353$; $df=1$), что является подтверждением отсутствия

расхождения от PXB. Отсутствие отклонения от PXB наблюдалось и у здоровых женщин, среди которых ожидаемые и наблюдаемые частоты вариантов генотипов C/C, C/A и A/A по полиморфизму гена COL1A1 (C1997A) составили 0.76 и 0.76; 0.22 и 0.23; 0.02 и 0.01 ($\chi^2=0.11$; $p=0.705$; $df=1$).

С целью сравнения особенностей аллельных и генотипических частот по полиморфизму гена COL1A1 (C1997A) в объединенной группе женщин с CIN мы провели сравнение с таковыми среди группы здоровых женщин (таблица 2).

Таблица 2

Особенности распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и в контроле

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	C		A		C/C		C/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n=102)	176	86.3	28	13.7	77	75.5	22	21.6	3	2.9
CIN1 (n=48)	86	89.6	10	10.4	39	81.3	8	16.7	1	2.1
CIN2 (n=54)	90	83.3	18	16.7	38	70.4	14	25.9	2	3.7
Контрольная группа (n = 96)	167	87.0	25	13.0	73	76.0	21	21.9	2	2.1

Данные таблицы 2 демонстрируют, что в группе женщин с CIN I аллели C и A выявлены у 89.6% и 10.4% пациенток, а в группе женщин с CIN II в 83.3% и 16.7% случаях. В тоже время варианты генотипов C/C, C/A и A/A наблюдались в 81.3%, 16.7% и 2.1% случаях соответственно среди пациенток с CIN I и в 70.4%, 25.9% и 3.7% случаях соответственно среди пациенток с CIN II. Приведенные значения показывают наличие различий в доле встречаемости аллелей и генотипов полиморфного гена COL1A1 (C1997A) среди изученных групп. Анализ распределения вариантов аллелей и генотипов по полиморфизму гена COL1A1 (C1997A) в сравнении со здоровой группой среди женщин с CIN I также показал отсутствие достоверных различий в распределении частот аллелей C ($\chi^2=0.407$; $p=0.531$; OR=1.2879; 95%CI: 0.593 - 2.794) и A ($\chi^2=0.407$; $p=0.531$; OR=0.777; 95%CI: 0.358 - 1.687), так

и генотипов C/C ($\chi^2=0.502$; $p=0.485$; OR=1.365; 95%CI: 0.0577 - 3.228), C/A ($\chi^2=0.54$; $p=0.473$; OR=0.714; 95%CI: 0.291 - 1.754). Доля частоты мутантного генотипа A/A практически оказалась равной в обеих группой (2.1% против 2.1%). Изучение различий между группами женщин с CIN I и CIN II по указанным аллелям показало снижение благоприятного аллеля C в 1.72 раза (89.6% против 83.3%; $\chi^2=1.677$; $p=0.197$; OR=1.72; 95% CI: 0.757 - 3.908) и генотипа C/C в 1.83 раза (81.3% против 70.4%; $\chi^2=1.626$; $p=0.203$; OR=1.83; 95% CI: 0.724 - 4.601) среди женщин с CIN II. Более того, в группе женщин с CIN II зарегистрирована тенденция к повышению частоты неблагоприятного гетерозиготного генотипа C/A (16.7% против 25.9%; $\chi^2=1.288$; $p=0.262$; OR=0.571; 95% CI: 0.217 - 1.503) (таблица 3).

Таблица 3

Различия в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) пациентками с CIN I и CIN II

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	CIN1		CIN2					
	n	%	n	%				
C	86	89.6	90	83.3	1.677	0.197	1.72	0.757 - 3.908
A	10	10.4	18	16.7	1.677	0.197	0.581	0.255 - 1.322
C/C	39	81.3	38	70.4	1.626	0.203	1.83	0.724 - 4.601
C/A	8	16.7	14	25.9	1.288	0.262	0.571	0.217 - 1.503
A/A	1	2.1	2	3.7	0.234	0.644	0.553	0.05 - 6.098

Следовательно, выявленные большие частоты аллеля C и генотипа C/C среди женщин с CIN I свидетельствуют об их протективной активности в отношении перехода в CIN II, и, наоборот большая доля носителей неблагоприятного генотипа C/A

среди женщин с CIN II показывает наличие тенденции к повышению риска развития этой формы CIN.

Таким образом, исследования по изучению особенностей полиморфизма гена COL1A1 (C1997A) как в общей группе

женщин с CIN, так и в группах с CIN I и CIN II подтверждают отсутствие статистически достоверных различий в носительстве аллельных и генотипических вариантов данного гена. Однако, обнаруженные различия в отношении частот аллеля С и генотипа C/C между группами женщин с CIN I и CIN II показывают тенденцию к их защитной роли в формировании CIN II, тогда как в отношении неблагоприятного генотипа C/A замечена тенденция к повышению риска формирования CIN II.

Изучение роли генов MMP-2 и MMP-9 в механизмах формирования цервикальными интраэпителиальными неоплазиями (CIN) шейки матки в Узбекистане показало, что полиморфизм гена MMP2 (C1306T) в основной группе женщин с CIN шейки матки, где ожидаемые и наблюдаемые доли генотипических вариантов C/C, C/T и T/T при недостоверном различии ($\chi^2=0.48$; $p=0.464$) составили 0.70 и 0.69 ($\chi^2=0.01$); 0.26 и 0.28 ($\chi^2=0.14$); 0.04 и 0.04 ($\chi^2=0.33$) соответственно. Оценивая доли

ожидаемых и наблюдаемых аналогичных показателей по полиморфизму гена MMP2 (C1306T) среди пациенток с CIN I, мы установили такие их значения, которые характеризуются отсутствием статистически достоверных различий ($\chi^2=0.48$; $p=0.466$). Среди пациенток с CIN II доли ожидаемых и наблюдаемых генотипов G/ G, G/C и C/C по полиморфизму гена MMP2 (C1306T) составили 0.69 и 0.68; 0.28 и 0.29; 0.03 и 0.03 с не достоверным различием ($\chi^2=0.725$; $p=0.1$). Вместе с этим, в общей группе женщин CIN по сравнению со здоровыми частоты аллелей С (82.8% против 82.3%) и Т (17.2% против 17.7%) почти соответствовали друг другу. Аналогичная картина наблюдалась и для генотипа C/C (69.6% против 69.8%). Тем не менее, в отношении генотипа C/T среди пациенток (26.5%) установлено незначительное его преобладание по сравнению со здоровыми лицами (25.0%), а для минорного генотипа T/T частота оказалась меньше чем в контроле (3.9% против 5.2%) (таблица 4).

Таблица 4

Особенности распределения долей аллелей и генотипов полиморфизма гена MMP2 (C1306T) среди пациенток с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями и в контроле

Группа	Частота аллелей				Частота распределения генотипов					
	С		Т		C/C		C/T		T/T	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n=102)	169	82.8	35	17.2	71	69.6	27	26.5	4	3.9
CIN1 (n=48)	80	83.3	16	16.7	34	70.8	12	25.0	2	4.2
CIN2 (n=54)	89	82.4	19	17.6	37	68.5	15	27.8	2	3.7
Контрольная группа (n = 96)	158	82.3	34	17.7	67	69.8	24	25.0	5	5.2

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP2 (C1306T) в группе пациенток с CIN1 позволил установить частоты аллелей С (83.3% против 82.3%) и Т (16.7% против 17.7%), а также генотипов C/C (70.8% против 69.8%), C/T (25.0% против 25.0%) и T/T (4.2% против 5.2%) которые вновь не имели явных отличий от частот аналогичных показателей в группе контроля. В то же время доля частот аллелей С (82.4% против 82.3%) и Т (17.6% против 17.7%) и генотипов C/C (68.5% против 69.8%), C/T (27.8% против 25.0%) и T/T (3.7% против 5.2%) варианта гена MMP2 (C1306T) в группе женщин с CIN II мало отличалась от их частот в контрольной группе. Приведенные данные не позволяют определить полиморфный вариант гена MMP2 (C1306T) в качестве генетического предиктора повышенного формирования CIN. Данное утверждение подчеркивают и результаты сравнительного статистического анализа различий в носительстве аллельных и генотипических вариантов гена MMP2 (C1306T) между изученными группами.

В группе женщин с CIN II различия аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP2 (C1306T) по сравнению со здоровыми соответствовали следующим: для аллелей С - $\chi^2=0.001$; $p=0.983$; OR=1.008; 95%CI: 0.615 - 1.652 и Т - $\chi^2=0.001$; $p=0.983$; OR=0.992; 95%CI: 0.603 - 1.632. Аналогичное отсутствие достоверных различий установлено и для генотипов C/C ($\chi^2=0.026$; $p=0.879$; OR=0.942; 95%CI: 0.456 - 1.947), C/T ($\chi^2=0.139$; $p=0.711$; OR=1.154; 95%CI: 0.543 - 2.45) и T/T ($\chi^2=0.176$; $p=0.682$; OR=0.7; 95%CI: 0.132 - 3.705), а так же отсутствие значимых различий в носительстве аллелей и генотипов выявлено и в результате сравнительного анализа между группами пациентов с CIN I и CIN II. В частности, для аллелей С различие оказалось чуть больше единицы ($\chi^2=0.031$; $p=0.869$; OR=1.067; 95% CI: 0.518 - 2.196) и Т менее единицы ($\chi^2=0.031$; $p=0.869$; OR=0.937; 95% CI: 0.454 - 1.933); для генотипов C/C – 1.12 ($\chi^2=0.064$; $p=0.8$; OR=1.12; 95% CI: 0.477 - 2.612), для C/T менее единицы ($\chi^2=0.011$; $p=0.756$; OR=0.867; 95% CI: 0.36 - 2.091) и для T/T – 1.13 ($\chi^2=0.014$; $p=0.908$; OR=1.13; 95% CI: 0.149 - 8.557) (таблица 5).

Таблица 5

Различие в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма гена MMP2 (C1306T) пациентками с CIN I и CIN II

Аллели и генотипы	Количество обследованных аллелей и генотипов				χ^2	P	OR	95% CI
	CIN I		CIN II					
	n	%	n	%				
C	80	83.3	89	82.4	0.031	0.869	1.067	0.518 - 2.196

T	16	16.7	19	17.6	0.031	0.869	0.937	0.454 - 1.933
C/C	34	70.8	37	68.5	0.064	0.8	1.12	0.477 - 2.612
C/T	12	25.0	15	27.8	0.101	0.756	0.867	0.36 - 2.091
T/T	2	4.2	2	3.7	0.014	0.908	1.13	0.149 - 8.557

Таким образом, полученные результаты по изучению особенностей полиморфизма гена MMP2 (C1306T) в группах женщин с CIN и здоровых лиц доказывают отсутствие ассоциации между рассматриваемым генетическим полиморфизмом и риском повышенного развития CIN в Узбекистане.

Следующим важным представителем среди генов матриксной металлопротеиназы, который рассматривается в качестве предиктора развития цервикальных неоплазий является **MMP9 (A279G)**. Изучение особенностей встречаемости вариантов аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в общей группе женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями по сравнению с контролем показало наличие количества случаев А (61.3% против 76.6%) и G (38.7% против 23.4%) аллелей отличавшиеся от их случаев среди здоровых женщин. Между группами больных и контроля отличительные признаки выявлены и среди носителей всех трех вариантов генотипов А/А (38.2% против 60.4%), А/Г (46.1% против 32.3%) и G/Г (15.7% против 7.3%) по изучаемому гену. Эти отличия характеризовались снижением частоты дикого генотипа А/А, и, в противоположность этому увеличением частот гетерозиготного А/Г и мутантного G/Г генотипов среди женщин с CIN. Выявленные сдвиги позволяют предположить о роли неблагоприятных генотипов по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в механизмах формирования CIN. Оценивая особенности встречаемости частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена MMP9 (A279G) в группе пациенток с CIN I, мы обнаружили снижение доли аллеля А (71.9% против 76.6%) и повышение доли аллеля G (28.1% против 23.4%) в сравнении с контрольными их значениями. Вместе с этим, в группе женщин с CIN I несколько низкой оказалась частота дикого генотипа А/А (52.1% против 60.4%) и более высокой частоты генотипов А/Г (39.6% против 32.3%) и G/Г (8.3% против 7.3%). Однако, обнаруженные отклонения были выражены меньше, чем в общей группе пациенток с CIN, что было связано с наибольшей степенью их отклонений за счет группы женщин с CIN II. В частности, среди пациенток с CIN II, в сравнении со всеми изученными группами

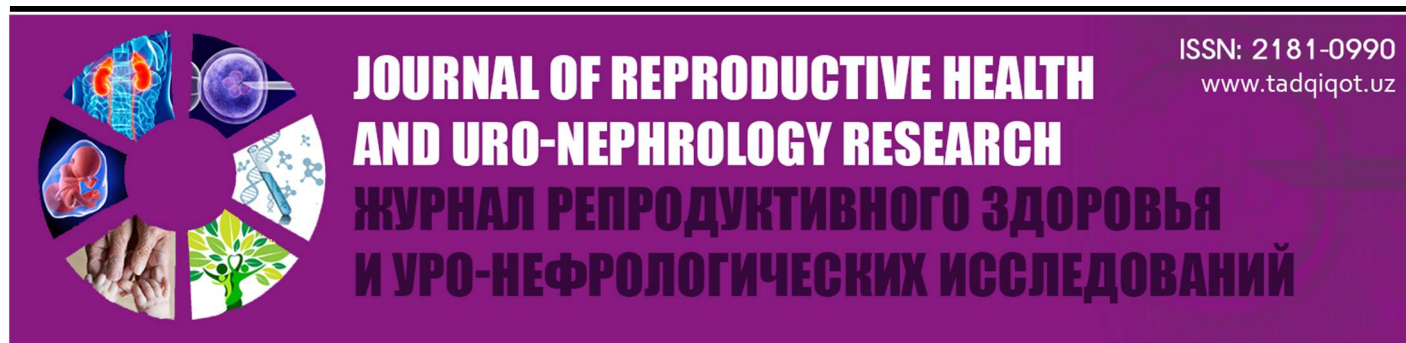
пациентов и контроля, частота мажорного аллеля А оказалась наименьшей (51.5%), а минорного аллеля G (48.1%) - максимальной. Соответственно, показанные результаты позволяют определить неблагоприятный аллель и генотипы полиморфного варианта гена MMP9 (A279G) в качестве генетических предикторов высокого риска формирования CIN. Полученные результаты по изучению особенностей полиморфизма гена MMP9 (A279G) в группах женщин с CIN и здоровых лиц доказывают наличие ассоциации между рассматриваемым генетическим полиморфизмом и риском повышенного развития CIN. В частности, его вклад в механизмы развития заболевания подтверждался достоверным увеличением функционально неблагоприятных аллеля G в 2.065 раз ($\chi^2=10.748$; $p=0.001$; 95%CI: 1.339 - 3.186) и генотипа А/Г почти в два раза ($\chi^2=3.937$; $p=0.048$; 95%CI: 1.007 - 3.189) среди больных с CIN по сравнению с группой контроля.

Выводы:

1. Особенности молекулярно-генетических полиморфизмов VEGF (rs2010963), COL1A1 (rs1107946), MMP-2 (rs243865) и MMP-9 (rs17576) у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями заключаются в достоверной ассоциации аллельного варианта С и выраженной тенденции неблагоприятных генотипов G/C и C/C гена VEGFA (G634C) в общей группе женщин с CIN с риском повышенного развития патологии.
2. Полученные данные доказывают участие полиморфизма гена VEGFA (G634C) в механизмах формирования CIN II, что позволяет определить его в качестве прогностического генетического маркера высокого риска развития CIN II.
3. Различия в отношении частот аллеля С и генотипа C/C между группами женщин с CIN I и CIN II показывают тенденцию к их защитной роли в формировании CIN II.
4. У женщин с CIN имеет место наличие ассоциации между рассматриваемым генетическим полиморфизмом и риском повышенного развития CIN.

Использованная литература:

1. Bai, H., & Yin, H. (2020). Engeletin suppresses cervical carcinogenesis in vitro and in vivo by reducing NF-κB-dependent signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. doi:10.1016/j.bbrc.2020.03.091, M.C.A. Westin, et al., Expression of VEGF-A in intraepithelial and invasive cervical neoplasia, *J. Cytol. Histol.* 3 (2) (2015)].
2. Brusselaers, N., Shrestha, S., Van De Wijgert, J., & Verstraelen, H. (2018). Vaginal dysbiosis, and the risk of human papillomavirus and cervical cancer: systematic review and meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. doi:10.1016/j.ajog.2018.12.011
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer, *Nature* 543 (7645) (2017) 378.
4. Liman Yang1, Jing Jin1, Juhong Liu //Correlation of MMP2-C1306T (rs243865) and MMP7-181A/G (rs11568818) with cervical cancer: a meta-analysis. *European Journal of Gynaecological Oncology* 2020, Vol. 41 Issue (4): 508-512
5. Seliakova M.S., Ageeva T.A., Savchenko S.V. Relationship between metalloproteinase and TIMP1 expression and intensity of cervical inflammatory reaction in women of different age groups with cervical intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma// *Siberian Journal of Oncology*. 2019; 18(6): 50–56. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-6-50-56.
6. Shuchi Shukla, Sabuhi Qureshi, Uma Singh, and Sanjay Khattri. A Study of Matrix Metalloproteinase-2 and Interleukin-18 in Preinvasive and Invasive Lesions of Cancer Cervix // *J Midlife Health*. 2020 Oct-Dec; 11(4): 236–239.
7. Vandooren J., van den Steen P.E., Opdenakker G. Biochemistry and molecular biology of gelatinase B or matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B/MMP-9): The next decade. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2013 May-Jun; 48(3): 222–72. doi: 10.3109/10409238.2013.770819.].



УДК: 618.514-005.1: 616-08-039.73

**Аскарова Зебо Зафаржановна**Самаркандский государственный медицинский университет
Самарканд, Узбекистан**Алиева Дильфуза Абдуллаевна**Республиканский специализированный научно-практический
центр акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан**ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЁЗ У ЖЕНЩИН С ГИПЕРПЛАЗИЕЙ ЭНДОМЕТРИЯ В ПЕРИОД ПЕРИМENOПАЗУЗЫ****For citation:** Askarova Zebo Zafarovna, Alieva Dिल्фуза Abdullaevna. Breast diseases in women with endometrial hyperplasia during the perimenopause, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 64-68<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8297738>**АННОТАЦИЯ**

Нами наблюдались женщины в перименопаузе с гиперплазией эндометрия, которым было проведена цифровая маммография, по результатам маммографического обследования у 47% женщин с ГЭ обнаружены доброкачественные изменения, у 29,4% женщин выявлены доброкачественные изменения которые требуют повторного обследования через 6 месяцев, и у 8,2 % женщин с ГЭ обнаружены признаки подозрительные при раке молочных желёз которые были направлены на биопсию и гистологическое исследование.

Ключевые слова: маммография, гиперплазия эндометрия, иммунореактивность организма, структурапостроение сыворотки крови, краевая дегидратация.

Askarova Zebo ZafarjanovnaSamarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan**Alieva Dिल्фуза Abdullaevna**Republican Specialized Scientific and Practical
Center for Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**BREAST DISEASES IN WOMEN WITH ENDOMETRIAL HYPERPLASIA DURING THE PERIMENOPAUSE****ANNOTATION**

We observed women in perimenopause with endometrial hyperplasia who underwent digital mammography, according to the results of mammographic examination, benign changes were found in 47% of women with GE, benign changes were found in 29.4% of women that require re-examination after 6 months, and in 8, 2% of women with GE had signs suspicious of breast cancer and were referred for biopsy and histological examination.

Keywords: mammography, endometrial hyperplasia, body immunoreactivity, structure building blood serum, marginal dehydration.

Askarova Zebo ZafarjanovnaSamarqand davlat tibbiyot universiteti
Samarqand, O'zbekiston**Alieva Dिल्фуза Abdullaevna**Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy markazi, Toshkent, O'zbekiston

PERIMENOPAUZA DAVRIDA ENDOMETRIY GIPERPLAZIYASI BO'LGAN AYOLLARDA SUT BEZI KASALLIKLARI

ANNOTATSIIYA

Biz endometriy giperplaziyasi bo'lgan perimenopauza davridagi ayollarni raqamli mamografiyadan o'tkazgan holda kuzatdik, mammografik tekshiruv natijalariga ko'ra, EG bo'lgan ayollarning 47 %da yaxshi sifatli o'zgarishlar aniqlangan, 6 oydan keyin qayta tekshiruvni talab qiladigan yaxshi sifatli o'zgarishlar ayollarning 29,4 %da aniqlangan, va EG bo'lgan ayollarning 8, 2 %da sut bezi saratonining shubhali belgilar bor edi va ular biopsiya va gistologik tekshiruvga yuborildi.

Kalit so'zlar: mammografiya, endometriy giperplaziyasi, organizmning immunoreaktivligi, qon zardobining struktura tuzilishi, qirrali suvsizlantirish.

Введение. У пациенток с гинекологической патологией частота гиперпластических процессов молочных желез составляет 60-95%. При этом наиболее часто у больных с патологией молочных желез выявляются гиперпластические процессы внутренних половых органов (миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз) [2,5,10].

Системная и функциональная связь молочных желез и женских половых органов несомненна. Подтвердить это можно, вспомнив о единстве эволюционного развития молочных желез параллельно с формированием полноценного внутриутробного вынашивания потомства. Многочисленные клинические наблюдения подтверждают прямую корреляцию между доброкачественными пролиферативными процессами в различных органах. Так, заболевания молочных желез в 70% случаев сочетаются с различными нарушениями в эндокринной и репродуктивной системах [13,15].

Миома матки является одним из наиболее распространенных заболеваний в гинекологической клинике. Известно, что данная патология диагностируется в различных возрастных группах у каждой 4-5-й женщины. Согласно данным литературы, миома матки может быть выявлена у женщин в 20-30-летнем, а иногда и в более раннем возрасте. Тем не менее, после 30 лет риск возникновения миомы матки возрастает до 76-80%, и заболевание продолжает оставаться достаточно частой патологией у женщин периода перименопаузы [7,11].

В настоящее время, несмотря на значительные научные и практические достижения в гинекологической эндокринологии, ведущим методом лечения миомы матки остается хирургический, причем достаточно часто в объеме радикальной гистерэктомии, приводящей к потере фертильности и снижению качества жизни больных.

Реконструктивно-пластические операции (консервативная миомэктомия) и современные малоинвазивные (эмболизация маточных артерий - ЭМА) и неинвазивные (абляция узлов фокусированным ультразвуком под контролем МРТ — ФУЗ-МРТ) методики, предлагаемые женщинам репродуктивного возраста с нереализованной генеративной функцией в качестве альтернативы гистерэктомии, имеют ряд ограничений, противопоказаний и побочных эффектов и, как правило, оказывают лишь симптоматическое, а не патогенетическое воздействие [5].

Нередко миома матки является единственной патологией репродуктивной системы, однако достаточно часто ей сопутствуют гиперпластические процессы эндометрия и молочных желез, что объясняется однотипными нейроэндокринными изменениями в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой и надпочечниковой системах [6, 7].

Доброкачественные заболевания молочных желез наблюдаются у 20-25% женщин в возрасте до 30 лет и у 60% и более — в возрасте старше 40 лет - и являются фоном для развития рака молочной железы. Доказано, что рак молочной железы возникает в 3-5 раз чаще на фоне мастопатии и в 25-30 раз чаще при пролиферативных процессах в молочных железах и занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости [8, 12, 14].

Общепринятые методы диагностики миомы матки и мастопатии (УЗИ, рентгеномаммография) позволяют выявить патологическое образование или процесс в органе. При миоме матки УЗИ проявляет высокую информативность. Однако в диагностике мастопатии оба метода имеют свои ограничения вследствие многоликости патологических процессов в молочных

железах. Кроме того, ни УЗИ, ни маммография не позволяют оценить степень активности гиперпластических процессов в матке и молочных железах, возникающих при миоме и мастопатии [15, 16]. По данным официальной статистики с 2010 по 2020 гг. абсолютное число пациенток, взятых на учет с впервые поставленным диагнозом РМЖ, выросло на 52,1% [1, 3, 9].

РМЖ занимает первое место в структуре злокачественных новообразований среди женского населения, известно, что чем раньше выявляется опухоль, тем выше выживаемость женщин. Так, 70% больных с I стадией после обнаружения у них РМЖ живут 10 лет. Пятилетняя выживаемость при II-III стадиях составляет 50-60% и 30-40% соответственно. При метастатическом РМЖ пятилетняя выживаемость достигает 10-15% [4,13].

Рак груди в 3-5 раз чаще развивается на фоне ДДМЖ, которая, являясь факультативным предопухолевым заболеванием, диагностируется у каждой четвертой женщины в возрасте до 30 лет и у 60% женского населения после 40 лет [50,80].

Согласно данным клинической статистики, в последние годы наблюдается и прогрессивное увеличение случаев рака эндометрия. Максимальная заболеваемость отмечается в возрасте 65-69 лет и составляет 68,7% случая на 100 000 женщин. В 20-25% случаев заболевание диагностируется в репродуктивном возрасте, в 5%- у больных моложе 40 лет. Большинство морфологов, гинекологов и онкологов рассматривают рак эндометрия в тесной взаимосвязи с ГПЭ, которая при длительном течении без лечения может стать фоном для развития злокачественной трансформации эндометрия [55].

В онкологии эффективное снижение смертности возможно лишь при условии взаимодействия трех направлений: первичной или вторичной профилактики, ранней диагностики, адекватной терапии. Какими бы не были совершенными современные методы терапии рака, они не в силах обеспечить надежное излечение онкологического больного с запущенным опухолевым процессом, следовательно, показатели смертности мало изменятся [83].

Актуальность проблемы обусловлена частым сочетанием патологии половых органов и молочных желез в любом периоде жизни женщины [2,5]. Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) могут встречаться в любом возрасте, но частота этого заболевания значительно возрастает к периоду перименопаузы. Пик заболеваемости молочных желез приходится на возраст 41-50 лет [3,4,7].

У пациенток, в периоде перименопаузы, с гинекологической патологией частота гиперпластических процессов молочных желез составляет 60-95%. При этом наиболее часто у больных с патологией молочных желез выявляются гиперпластические процессы внутренних половых органов (миома матки, гиперплазия эндометрия, эндометриоз) [6,12].

Проведенные за последние годы исследования указывают на общность патогенеза патологии молочных желез и дисгормональных заболеваний органов гениталий. По данным Г.М. Савельевой развитие миомы матки и мастопатии происходит одновременно и вероятность сочетания этих процессов равна 76-87%.

Большой резонанс получили исследования, посвященные влиянию экстрагенитальной патологии на возникновение ГП органов гениталий и молочных желез. Работы последних лет посвящены оценке роли многочисленных экзо - и эндогенных факторов в этиопатогенезе гиперпластических процессов молочных желез. У 48,9% пациентов заболеваний щитовидной

железы и печени являются пусковым механизмом дисгормонального и обменного дисбаланса [1,8,11].

Несмотря на большое число исследований, касающихся изучению состояния молочных желез в аспекте гинекологической практики, многие вопросы, касающиеся принципов лечения и ведения больных с сочетанными гиперплазиями двух гормонально зависимых структур, методов предупреждения развития онкологических заболеваний и тяжелых форм мастопатии у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия в период перименопаузы освещены недостаточно.

Цель исследования: оценить иммунореактивность организма женщин с гиперпластическими процессами эндометрия, у которых выявлены заболевания молочных желез.

Материалы и методы обследования. Нами проведен анализ историй болезни 85 пациенток с гиперплазией эндометрия, получивших стационарное лечение в гинекологическом отделении многопрофильной клиники СамГосМУ с декабря 2022 по май 2023г. Возраст женщин варьировал от 43 до 51 года, в среднем $46,9 \pm 1,6$ года. Комплексное клинико-лабораторное обследование включало осмотр наружных гениталий, влагалища, шейки матки в зеркалах; бимануальное исследование, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез, эндоскопическое исследование полости матки, гистологическое исследование биоптатов, цифровая маммография и определение эмбриональных аутоантител в сыворотке крови, путём ЭЛИП-теста.

Критериями включения в исследование служили следующие данные: перименопаузальный возраст, морфологически

подтвержденный диагноз гиперплазии эндометрия, отсутствие антибактериальной терапии на протяжении последних 3-х месяцев для объективной оценки инфекционного статуса, отсутствие гормональной терапии на протяжении последних 3-6 месяцев. Необходимым условием участия в исследовании было информированное согласие.

Критериями исключения: в исследования не включены пациентки с коагулопатиями и ятрогенными кровотечениями, а также со злокачественными заболеваниями любой локализации.

Основными преимуществами цифровой маммографии в качестве основного метода диагностики изменений в молочной железе явились:

- низкая, по сравнению с обычной, аналоговой рентгеновской маммографией, лучевая нагрузка;
- возможность обрабатывать изображения для улучшения его восприятия (изменение яркости и контрастности, получение отдельного фрагмента с многократным усилением, получение негативных изображений, что значительно повышает резкость и разрешающую способность);
- очень высокая информативность, которая дает возможность увидеть такие минимальные признаки рака молочной железы, как опухолевый узел размером от 3-5 мм в диаметре, скопление микрокальцинатов размером от 30 микрон, участок тяжистой перестройки структуры размером от 5 мм и рак внутри протока размером 1-2 мм. Заключение маммографии оценивались по категории оценки BI-RADS (табл.1)

Таблица 1

Категории оценки маммографической картины по BI-RADS

Категории оценки BI-RADS	Значение	Рекомендации	Вероятность рака
Категория 0	Требуется дополнительная визуализация	Повторить обследование	0%
Категория 1	Нет изменений	Обычное наблюдение	0%
Категория 2	Доброкачественные изменения	Обычное наблюдение	0%
Категория 3	Вероятно, доброкачественные изменения	Повторное обследование через 6 месяцев	0-2%
Категория 4	Подозрение на рак	биопсия	
Категория 4А		Мало подозрительные изменения	2-10%
Категория 4 В		Подозрительные изменения	10-50%
Категория 4 С		Крайне подозрительные изменения	50-95%
Категория 5	Характерно для рака	Биопсия	Выше 95%
Категория 6	Подтвержденный биопсией рак	Хирургическое лечение, если показано	определена

Результаты и их обсуждения. При анализе жалоб пациенток установлено, что при поступлении в клинику кровянистые выделения различной интенсивности отмечали большинство обследованных - 39(65%) пациенток BI-RADS и 14 (70%) контрольной группы. Средняя продолжительность кровянистых выделений до поступления в стационар составила $22,6 \pm 3,6$ дней.

Обследованные предъявляли различные жалобы на нарушения менструального цикла, боли внизу живота, вазомоторные и эмоционально-вегетативные симптомы.

Большинство пациенток BI-RADS группы с аномальными маточными кровотечениями предъявляли жалобы на обильные менструации 32(53,3%) и почти каждая вторая из контрольной группы - 7 (35%). Почти половина пациенток каждой из групп, отмечала обильные, длительные, а также болезненные маточные кровотечения отмечали 38 (44,7%).

При изучении соматической патологии у пациенток выявлено, что у половины пациенток - 38,8 % имели место хронические

воспалительные заболевания верхних и нижних дыхательных путей, что достоверно чаще, чем у здоровых, $p < 0,001$. Каждая пятая пациентка (20%) страдала хроническим бронхитом. На наличие хронического тонзиллита в три раза чаще указали пациентки с АМК по сравнению с здоровым, $p < 0,001$.

Заболеваниями сердечно-сосудистой системы, преимущественно варикозной болезнью и гипертонической болезнью страдала значительная часть пациенток 84,6%, $p < 0,001$. Гипертоническая болезнь в два раза чаще имела место у пациенток с АМК - 9,4%.

Пациентки с АМК достоверно чаще страдали различными заболеваниями мочевыделительной системы 85,8%. Наиболее часто у пациенток с АМК наблюдался хронический пиелонефрит - 43,5%. Каждая 18 пациентка отметила хронический цистит 5,88%.

Анализ заболеваний эндокринной системы свидетельствует о том, что пациентки в 4,8 раз чаще страдали. Патология щитовидной железы, в основном диффузный зоб I ст. и II ст., имела

место в 4 раза чаще при АМК, чем у женщин без нарушения менструальной функции.

Каждая третья пациентка страдала ожирением. При этом пациентки основной группы 28,33% в 2,4 раза достоверно чаще имели лишний вес – 3 (12%), $p < 0,05$. Железодефицитная анемия диагностирована у 48(73,8%) пациенток основной группы и только у 2(8%) обследованных контрольной группы, $p < 0,001$. В 1,5 раза

чаще пациентки основной группы имели сочетание двух и более патологий.

При маммографии у женщин с ГЭ выявлено по категории оценки BI-RADS следующие изменения (табл.2): у 18(21,2±4,4%) категория 0, у 22(25,9±4,75%) категория 1, у 13(15,3±3,9%) категория 2, у 25(29,4±4,9%) категория 3, у 5(5,9±2,56%) категория 4 и у 2(2,3±1,6%) категория 4.

Таблица 2

Распределение обследованных женщин с ГЭ по категории оценки BI-RADS, M±m

Категории оценки BI-RADS	n=85
Категория 0	18(21,2±4,4%)
Категория 1	22(25,9±4,75%)
Категория 2	13(15,3±3,9%)
Категория 3	25(29,4±4,9%)
Категория 4	5(5,9±2,56%)
Категория 4А	3(3,5%)
Категория 4 В	1(1,2%)
Категория 4С	1(1,2%)
Категория 5	2(2,3±1,6%)

Таким образом, анализ показал, что по результатам маммографического обследования у 47% женщин с ГЭ обнаружены доброкачественные изменения, у 29,4% женщин выявлены доброкачественные изменения которые требуют повторного обследования через 6 месяцев, и у 8,2 % женщин с ГЭ обнаружены признаки подозрительные при раке молочных желёз которые были направлены на биопсию и гистологическое исследование.

Пациенткам, у которых было выявлено по категории оценки BI-RADS 1,2,3 (60 пациенток) было проведено комплексное иммуноферментное исследование крови ЭЛИП-тест, который позволяет определить иммунореактивность естественных эмбриотропных антител, взаимодействующих с белками (S100, белком ядерного хроматина). Методом ИФА обследовалась венозная кровь.

Перед сдачей анализа проводилась подготовка:

- Кровь сдавалась натощак утром
- Рекомендовалось воздержаться от пищевой нагрузки накануне анализа
- За 2 суток до обследования запрещался приём алкогольных и газированных напитков
- Исключалось психоэмоциональное напряжение

Оценить состояние женского организма позволяет определение сывороточного содержания ауто-антител изотипа G, которые взаимодействуют с антигенами:

Полученные с помощью ИФА результаты определения сывороточной иммунореактивности выражаются в процентах от уровня реакции эталонной контрольной сыворотки. Физиологические значения иммунореактивности более чем у 95% клинически здоровых лиц находится в диапазоне значений от 15 до 40% классификационная группа K1 (группа нормы); K2 (группа умеренных отклонений) – уровень ЭА в пределах от 25 до 65%; K3 (группа умеренных отклонений) – от 45 до 100%; K4 (выраженные отклонения) – от 65 до 150%; K5-(очень сильные отклонения) ; K6 – эксквизитные отклонения.

Если интенсивность реакций исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков – антигенов составляло 5-40% от интенсивности реакции исследуемой сыворотки-эталона, она считалась нормальной. При интенсивности реакции исследуемой сыворотки с любым из белков, составляющей 41% и более от таковой сыворотки – эталона, сыворотку относили к группе гиперреактивных отклонений. Если интенсивность реакции исследуемой сыворотки с любым из изучаемых белков была ниже 5%, её относили к группе гипореактивных.

Таблица 3

Распределение женщин в зависимости от результатов ЭЛИП-теста

№	группы	K1	K2 гипо	K2 гипер	K3 гипо	K3 гипер	K4 гипо	K4 гипер	K5 гипо	K5 гипер	K6 гипо	K6 гипер
1	BI-RADS 1,2, n=38	1	19		7	2	9					
2	BI-RADS 3 n=22	0	0		4	1	7	1	4	1	2	2
3	Контроль n=23	21	2									
	Всего n=83	22	21		11	3	18	1	4	1		2

Как видно из табл.3 , в контрольной группе у 21 женщин интенсивность реакции исследуемой сыворотки крови составила от 5 до 40%, т.е 91,3% женщин относились к квалифицированной группе K1 и лишь двое пациенток относились к группе K2 (гипореактивность).

В группе женщин с гиперплазией эндометрия и изменения по оценке BI-RADS 1,2, выявлены следующие результаты метода ЭЛИП теста: нормореактивности было у одной пациентки, гипореактивность диагностирована у 35 из 38 пациенток и у двух пациенток гиперреактивность.



Рис.1. Нормальный тип

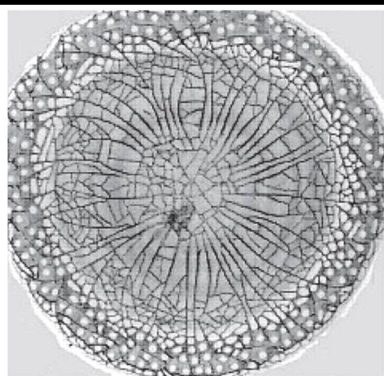


Рис.2. Реактивный тип

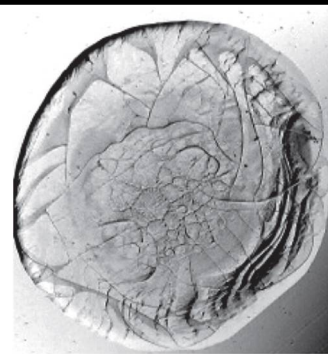


Рис.3. Депрессивный тип

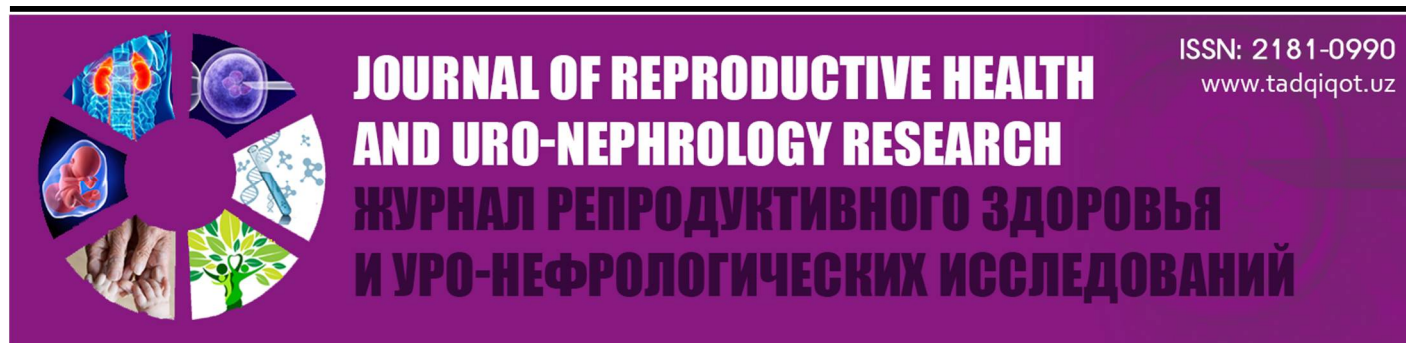
У пациенток с BI-RADS 3 нормореактивности не было ни у одной пациентки, у 17 пациенток из 22 наблюдалась гипореактивность, а в 5 случаях гиперреактивности из них у 2 пациенток наблюдались – экзакзитарные отклонения.

Выводы. Таким образом, более интересными представляются результаты ЭЛИП-теста у пациенток с гиперплазией эндометрия и заболеваниями молочных желёз с BI-RADS 3, где лишь в одном случае диагностирована нормореактивность, в остальных случаях наблюдались сдвиги иммунореактивности, причём преимущественно в сторону гипореактивности. Выявленные

сдвиги иммунореактивности являются свидетельством готовности пусковых механизмов в реализации вновь формирующихся сочетанных гиперпластических процессов матки и молочных желёз. Вероятно, решение вопросов профилактики рецидивирования гиперпластических процессов матки и молочных желёз заключается как в коррекции состояния иммунной системы, с учётом реактивности, так и опосредуемых ею эндокринно-метаболических адаптационно-гомеостатических реакций в женском организме в периоде перименопаузы.

Использованная литература:

1. Алиева Д.А., Аскарова З.З., Каримова Г.С., Значение гистероскопии в диагностике аномальных маточных кровотечений в перименопаузе-Вопросы науки и образования. 2020.-20-26с
2. Аскарова З.З. Частота патоморфологических изменений эндо-и миометрия в развитие аномальных маточных кровотечений у женщин в перименопаузе- Достижение науки и образования,2020.-113-116с.
3. Головицкий А. П., Концевая В. Г., Куликов К. Г. Электродинамическая модель определения функции распределения частиц по размерам для клеток крови in vivo //Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. – 2023. – Т. 16. – №. 1. – С. 97-110.
4. Запорожан В. Н., Вихляева Е. М., Железнов Б. И. Дисфункциональные маточные кровотечения // Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е. М. Вихляевой.— М.: Мед. информ. агентство, 2015.— 768 с.
5. Ордянец И. М. и др. Прогнозирование риска озлокачествления гиперплазии эндометрия в репродуктивном возрасте //Фундаментальная и клиническая медицина. – 2020. – Т. 5. – №. 1. – С. 57-63.
6. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., Манухин И.Б., Радзинский В.Е. Гинекология. Национальное руководство. ГЭОТАР-Медиа. 2017, 1048 с.
7. Тарасова М. А., Ярмолинская М. И. Дисфункциональные маточные кровотечения // Журн. акушерства и женских болезней.— 2018.— № 1.— С. 77–81.
8. Тоджиева Н.И., Худоярова Д.Р., Базарова З.З. Совершенствование методов лечения гиперпластических процессов эндометрия в пременопаузе-Профессионал года. 2018. 81-84с
9. Чернуха Г.Е., Ильина Л.М., Иванов И.А. Аномальные маточные кровотечения: ставим диагноз и выбираем лечение. Гинекология 2018, №4.
10. Щербина Н. А., Танько О. П., Раков А. В. Лечение дисфункциональных маточных кровотечений // Эксперимент. і клінічна медицина.— 2015.— № 1.— С. 135–136.
11. Юлдашева Д. Ю., Усманова А. О. Медико-социальная значимость гиперпластических процессов эндометрия у женщин пременопаузального периода // Дерматовенерология и эстетическая медицина. Научн.-практ. журн. — Ташкент, 2015. — №2(26). — С. 78-79.
12. Associations of persistent organic pollutants in serum and adipose tissue with breast cancerprognostic markers / J. P. Arrebola , M. Fernández-Rodríguez, F. Artacho-Cordón [et al.] // Science of The Total Environment. - 2016. -Vol. 566567. - № 3. - P. 41-49.
13. Basila D, Yuan CS. Effects of dietary supplements on coagulation and platelet function. *Thromb Res.* 2015;117:49-53.
14. Bosteels J, Kasius J, Weyers S. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2:CD009461.
15. Endometrial evaluation by ultrasonography, hysteroscopy and histopathology in cases of breast carcinoma on Tamoxifen therapy/ A. Jindal , M.K. Mohi, M. Kaur [et al.] //Journal of mid-life health. - 2015. - Vol. 6. - №. 2. - P. 59-65.
16. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists No. 67: Management of Endometrial Hyperplasia // Green-top Guideline. - 2016. - №. 67. - P. 30.
17. Zafarjanovna K. F., Nuralievna S. N., Zafarjonovna A. Z. Features of the Morphological Structure of the Endometrium in Women of Reproductive Age with Abnormal Uterine Bleeding //Research Journal of Trauma and Disability Studies. – 2022. – Т. 1. – №. 10. – С. 258-262.



УДК: 618.39-021.3 :615.357

**Ахророва Шахноза Отабековна**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Азизова Гуззал Джамбуловна**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Нишанова Фируза Пулатовна**Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**ГОРМОНАЛЬНЫЙ ФОН В АСПЕКТЕ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ****For citation:** Akhrova Shakhnoza Otabekovna, Azizova Guzzal Djambulovna, Nishanova Firuza Pulatovna Hormonal background in the aspect of mission of pregnancy, Journal of reproductive health and uronephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 69-73<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8300369>**АННОТАЦИЯ**

В статье обсуждается проблема невынашивания беременности эндокринного генеза, в частности недостаточность лютеиновой фазы, который приводит к потерям беременности в ранние сроки. Так же, оценена частота невынашивания беременности в зависимости от патогенетических механизмов формирования недостаточности лютеиновой фазы. В исследование включены 63 женщин с диагнозом невынашивание беременности. Пациенткам проводилось клиничко-анамнестическое, гинекологическое и гормональное исследование. Результаты проведенных исследований показали, что ведущей причиной формирования невынашивания беременности из эндокринных факторов является патология щитовидной железы и составляет 61,9%.

Ключевые слова: невынашивание беременности, недостаточности лютеиновой фазы, гипотиреоз, гиперпролактинемия**Akhrova Shakhnoza Otabekovna**Republican Specialized Scientific-Practical Medical
Center of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Azizova Guzzal Djambulovna**Republican Specialized Scientific-Practical Medical
Center of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Nishanova Firuza Pulatovna**Republican Specialized Scientific-Practical Medical
Center of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**HORMONAL BACKGROUND IN THE ASPECT OF MISSION OF PREGNANCY****ABSTRACT**

The article discusses the problem of endocrine miscarriage, in particular luteal phase deficiency, which leads to early pregnancy losses. The article assesses the frequency of miscarriage depending on the pathogenetic mechanisms of the formation of luteal phase insufficiency. The study

included 63 women diagnosed with miscarriage. The patients underwent clinical and anamnestic, gynecological and hormonal studies. The results of the studies showed that the leading cause of miscarriage from endocrine factors is the pathology of the thyroid gland and is 61.9%.

Key words: miscarriage, luteal phase insufficiency, hypothyroidism, hyperprolactinemia

Akhrorova Shakhnoza Otabekovna

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

Azizova Guzzal Djambulovna

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

Nishanova Firuza Pulatovna

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

ODATLANGAN HOMILADORLIKNI KO'TARA OLMASLIKDA GORMONAL FON ASPEKTLARI

ANNOTATSIYA

Maqolada endokrin genezli homila ko'tara olmaslik muammolari xususan homiladorlikning erta muddatlarida homilaning tushishiga olb keladigan lyuten faza yetishmovchiligi muhokama qilingan. Maqolada lyuten faza yetishmovchiligi shakllanishining patogenetik mexanizmi bilan bog'liq homila ko'tara olmaslikning ulushi baholangan. Tadqiqotda homila ko'tara olmaslik tashxisi bilan 63 nafar ayol o'rganilgan. Bemorlarda klinik-anamnestic, ginekologik va gormonal tekshiruvlar o'tqazilgan. Natijalar shuni ko'rsatdiki homila ko'tara olmaslik shakllanishida endokrin faktorlar orasida yetakchi sabablardan biri bu qalqonsimon bez kasalligi bo'lib 61,9% ni tashkil qiladi.

Kalit so'zlar: Homila ko'tara olmaslik, lyuten faza yetishmovchiligi, gipotireoz, giperprolaktinemiya

Актуальность. Привычное невынашивание беременности (ПНБ) — одно из важных клинических состояний в репродуктивной медицине, требующее не только диагностического исследования и терапевтического вмешательства, но и оценки риска рецидива [1,3,6,7,9,12].

Частота невынашивания беременности в настоящее время составляет 20% в общей популяции. 80% выкидышей происходят до 12 недель беременности, при этом частота выкидышей резко снижается после первого триместра. Выкидыш, который происходит после положительного результата теста на хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) или повышенного уровня β -ХГЧ в сыворотке, но до ультразвукового или гистологического подтверждения, определяется как биохимическая потеря, происходящая до 6 недель беременности, тогда как клинический выкидыш — это потеря при положительном ультразвуковом исследовании или при гистологических признаках маточной беременности [2,3,4,8,10,13].

Различные этиологические факторы, ответственные за привычное невынашивание беременности, включают анатомические, генетические, эндокринологические, иммунологические инфекционные и другие причины. В этиологии невынашивания беременности в ранние сроки ведущая роль принадлежит гормональным нарушениям в организме матери. Эндокринологические нарушения могут быть обусловлены синдромом поликистозных яичников, гиперпролактинемией, недостаточностью лютеиновой фазы, дисфункцией щитовидной железы, гиперандрогенией, способствующими невынашиванию беременности. Синдром недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) встречается у 70% женщин, страдающих НБ или как первопричина или как следствие привычного невынашивания. Гиперандрогения так же занимает значительное место среди причин НБ и составляет в среднем 21-48% [1,6,15,16].

Одним из эндокринных факторов НБ может являться нарушение функции щитовидной железы [5,12,14,16]. Гипо и гипертиреоз приводят к угнетению функции яичников и развитию недостаточности лютеиновой фазы. При гиперпролактинемии примерно у 25% пациенток отмечено наличие овуляторных циклов, сопровождающихся НЛФ. Наиболее частая из эндокринных факторов невынашивания — это НЛФ. Недостаточность лютеиновой фазы — это недостаточная продукция прогестерона желтым телом и эти два понятия НЛФ и невынашивание беременности неразрывно связаны между собой.

Неэффективность проводимых мер сохраняющей терапии ПНБ во многом зависит от не уточнения основных причин формирования НЛФ. Недостаточность лютеиновой фазы чаще ассоциируется с хроническим эндометритом из-за внутриматочных вмешательств у женщин с рецидивирующими потерями беременности, в связи с этим в статью был включен метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «Фемофлор-скрин».

Цель исследования: оценить патогенетические механизмы формирования недостаточности лютеиновой фазы у женщин с невынашиванием беременности.

Материалы и методы исследования. В исследование были включены 63 небеременные женщины в возрасте от 18 до 35 лет. Критериями включения явились: женщины с привычным невынашиванием беременности в анамнезе и изменениями в результатах гормонального исследования на этапе предгравидарной подготовки, обратившихся в консультативную поликлинику РСНПМЦ акушерства и гинекологии МЗ РУз. Критериями исключения служили: курение, беременность, системные аутоиммунные заболевания, антифосфолипидный синдром, сахарный диабет, пороки развития матки, миома матки.

Участницам исследования проводился анализ анамнестических сведений, гинекологический осмотр, анализ крови, собранной натощак с 8 до 10 ч утра, из локтевой вены на содержание ФСГ, ЛГ, Пролактина, ТТГ, АТ-ТПО, T_4 своб., ДГАС, 17-ОН-прогестерон, Эстрадиол, Прогестерона, Свободный тестостерон.

В рамках исследования выполнялся также микробиологический анализ отделяемого влагалища из его заднего свода. Бактериоскопию проводили после окрашивания вагинальных мазков по Граму. Результаты оценивали по отсутствию или наличию признаков воспаления. С помощью культурального исследования уточняли наличие роста и чувствительности к антибиотикам факультативно-анаэробной микрофлоры. Для оценки микробиоценоза влагалища использовался метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени «Фемофлор-скрин», с помощью которого определялись общая бактериальная масса, количество *Lactobacillus* spp., факультативно-анаэробных микроорганизмов, 8 таксонов облигатно-анаэробной микрофлоры, микоплазмы, грибы рода *Candida*, а также вирусов (HSV-2, CMV, HSV-1), кольпоскопия, ультразвуковое исследование матки и придатков.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась общепринятыми методами с использованием

персонального компьютера, программ Microsoft Word 2016, Microsoft Excel.

Результаты и обсуждения. Всего обследовано 63 пациенток с привычным невынашиванием беременности. Средний возраст пациенток составил $25,8 \pm 3,28$ лет. Средний возраст наступления менархе 13 ± 2 лет у большинства исследуемых. Средний возраст начала половой жизни составил $17,5 \pm 9,5$ лет.

Основными жалобами при опросе пациенток всех групп явились: 49 (77,8%) отмечали выделения из половых путей; 17

(26,9%) отмечали боли внизу живота и в пояснице; 16 (25,3%) отмечали нарушение менструального цикла; пациентки из I группы предъявляли жалобы на сонливость, усталость, сухость кожных покровов и запоры, у 2ой группы пациентов почти у половины наблюдались выделения из сосков, головные боли. У 3 группы пациенток наблюдались признаки вирилизации (высокий рост, широкие плечи, узкие бедра, гирсутизм).

Таблица 1.

Частота невынашивания беременности у исследуемых женщин (абс/%).

Нозология	Группа I (n = 39)	Группа II (n = 18)	Группа III (n = 6)
Неразвивающаяся беременность	37 (94,8%)	17 (94,4%)	5 (83,3%)
Самопроизвольный выкидыш	22 (56,4%)	13 (72,2%)	6 (100%)
Медикаментозный аборт	37 (94,8%)	15 (83,3%)	4 (66,6%)
Выскабливание полости матки	14 (35,8%)	8 (44,5%)	2 (33,4%)

Данные акушерско-гинекологического анамнеза свидетельствовали, что 59 (93,6%) пациенток имелись неразвивающиеся беременности, у 41 (65,07%) имелись самопроизвольные выкидыши. Медикаментозный аборт был у 56 (88,9%) пациенток, 24 (38,09%) пациенткам было выполнено

выскабливание полости матки. Из них повышение температуры тела отмечали 6 (9,52%) женщин, а 4 (6,34%) женщин перенесли постабортный эндометрит. Воспалительные заболевания органов малого таза в анамнезе имели почти половина пациенток.

Таблица 2.

Число случаев досрочного прерывания беременности (абс/%).

Число случаев досрочного прерывания беременности	Основная группа n=63
2	36 (57,1%)
2-3	18 (28,5%)
3-4	6 (9,5%)
Свыше 5	3 (4,7%)

Результаты гормонального исследования показали, что Iю группу составили женщины с гипопункцией щитовидной железы, которая выявлена у 39 (61,9%) больных. Во 2ю группу вошли женщины с гиперпролактинемией и составили 18 (28,5%) больных.

У оставшихся 6 (9,5%) больных была диагностирована неклассическая форма врожденной дисфункции коры надпочечников и составила 3ю группу.

Таблица 3.

Результаты гормонального исследования.

Исследуемые параметры	Обследуемые группы лиц n=63		
	I-группа n=39	II- группа n=18	III-группа n=6
ФСГ [мМЕ/мл]	$5,06 \pm 0,21^*$	$6,33 \pm 0,18$	$4,15 \pm 0,1^{**}$
ЛГ [мМЕ/мл]	$7,4 \pm 0,67$	$8,8 \pm 0,16$	$6,04 \pm 0,32^{**}$
Эстрадиол	$2,4 \pm 0,09^*$	$5,8 \pm 2,95$	$1,3 \pm 0,53^{**}$
Прогестерон	$1,28 \pm 1,05^*$	$1,09 \pm 0,8$	$0,83 \pm 0,24^{**}$
Пролактин [мМЕ/мл]	$312,56 \pm 8,93^*$	$864,2 \pm 14,49$	$262,97 \pm 7,5^{**}$
ТТГ [мк МЕ/мл]	$4,76 \pm 0,58$	$1,75 \pm 0,07$	$1,24 \pm 0,12^{**}$
T ₄ своб [пмоль/л]	$11,4 \pm 0,32^*$	$22,9 \pm 0,9$	$13,75 \pm 0,43^{**}$
АТ-ТПО [МЕ/мл]	$17,3 \pm 0,49^*$	$13,27 \pm 0,57$	$5,871 \pm 0,26^{**}$
ДГЭА-С [мкг/мл]	$2,4 \pm 0,09^*$	$1,3 \pm 0,53$	$5,8 \pm 2,95^{**}$
17-ОН-прогестерон [нмоль/л]	$1,28 \pm 1,05^*$	$0,83 \pm 0,24$	$5,8 \pm 2,8^{**}$
Свободный тестостерон [нг/мл]	$2,27 \pm 0,06^*$	$1,35 \pm 0,21$	$5,7 \pm 0,3^{**}$

Примечание: * - значимое различие I группы по отношению к II и III группе ($P < 0,05$)

** - различия относительно данных III группы с I и II группой ($P < 0,05$).

При гормональном исследовании больных уровень ЛГ $21,4 \pm 1,0$ мМЕ/мл и ФСГ $5,18 \pm 0,16$ мМЕ/мл не превышал нормативные значения. У исследуемых женщин II группы концентрация

пролактина в крови была повышена и составила $864,2 \pm 14,49$ мМЕ/мл, тогда как у остальных 2х групп была в норме (в норме $74-745$ мМЕ/мл).

Что же касается тиреоидного статуса, то у всех исследуемых пациенток I группы уровень тиреотропного гормона была повышена и составила $4,76 \pm 0,58$ мк МЕ/мл, у остальных 2х групп был в пределах нормы. Уровень свободного Т3 в среднем составлял $3,07 \pm 0,4$ пг/мл, то есть была в пределах нормы.

В наших исследованиях прослеживается умеренное повышение концентрации 17-ОН-прогестерона у 6 (9,5%) пациенток из III группы в среднем составил $5,8 \pm 0,3$ нг/мл (в норме 0-4,1), концентрация ДГЭАС и свободного тестостерона были в пределах нормы. У подавляющего большинства наших пациенток уровень прогестерона был ниже нормы у 51 (80,9%), остальных женщин был в норме и в среднем составил $5,8 \pm 2,8$ нмоль/л при норме 0,2-2,4 нмоль/л. Концентрация эстрадиола была снижена у 44,5% больных.

Результаты интерпретации клинических и гормональных исследований позволил нам сформировать группы пациентов для

дальнейшего углубленного обследования механизмов развития НЛФ.

При ультразвуковом исследовании матки и придатков расположение матки в retroflexio встречалось у 19 (30,1%) пациенток. Структура эндометрия у 46 (73,01%) пациенток была неоднородной, зонами повышенной и пониженной эхогенности без четких границ. В период от 19 по 23 день цикла толщина эндометрия ниже 7 мм отмечалось у 31 (49,2%) пациенток. Так же, отмечалось варикозное расширение вен миометрия меньше, чем у половины пациенток. У 9 (24,3%) пациенток отмечались ретенционные кисты (O.Nabotti) шейки матки.

При кольпоскопии чаще отмечались признаки кольпита и цервицита-гиперемия, увеличение и разветвление сосудов, повышенной кровоточивостью, мутная слизь на шейке матки. При использовании пробы Шиллера отмечали пятнистую окраску. По итогам результатов кольпоскопии признаки воспаления выявлены у 59 (93,3%) пациенток. При исследовании мазка из заднего свода влагалища на микрофлору у всех пациенток выявлены лейкоциты более 20 в поле зрения, что свидетельствовало о воспалении.

Таблица 4.

Результаты исследования биоценоза урогенитального тракта Фемофлор скрин у исследуемых женщин (абс/%).

Результаты Фемофлор скрин	Результаты
	n=63
Смешанный дисбиоз влагалища с превышением уровня облигатных анаэробов (<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotellabivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.)	13 (20,63%)
Умеренный дисбиоз с преобладанием облигатных анаэробов (<i>Gardnerella vaginalis</i> / <i>Prevotellabivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.) и присутствием <i>Ureaplasma</i> spp., <i>Candida</i> spp.	15 (23,8%)
Умеренный дисбиоз с преобладанием <i>Ureaplasma</i> spp., CMV	7 (11,2%)
Выраженный дисбиоз влагалища с преобладанием облигатных анаэробов (<i>Gardnerellavaginalis</i> / <i>Prevotellabivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.)	9 (16,2%)
Выраженный дисбиоз влагалища с преобладанием облигатных анаэробов (<i>Gardnerellavaginalis</i> / <i>Prevotellabivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.), <i>Candida</i> spp.	4 (10,8%)
Выраженный дисбиоз влагалища с преобладанием облигатных анаэробов (<i>Gardnerellavaginalis</i> / <i>Prevotellabivia</i> / <i>Porphyromonas</i> spp.), <i>Ureaplasma</i> spp.	5 (13,5%)
Умеренный дисбиоз с преобладанием <i>Candida</i> spp.	4 (6,3%)
Нормоценоз	6 (9,5%)

Результаты исследования биоценоза урогенитального тракта Фемофлор скрин у исследуемых женщин показали, бактериальный дисбиоз, с пониженным или вовсе отсутствием лактобактерий встречался у подавляющего большинства женщин с невынашиванием беременности. Среди женщин только у 6 (9,5%) отмечался высокий уровень *Lactobacillus* spp., что свидетельствует о нормоценозе влагалища.

Выводы. Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что ведущей причиной формирования недостаточности лютеиновой фазы из эндокринных факторов является патология щитовидной железы составила 61,9%.

Гиперпролактинемия выявлена 28,5% больных, оставшуюся долю заняли больные с врожденной дисфункцией коры надпочечников и составила 9,5%. Зачастую результаты гормонального исследования мало информативны, так как

подвержены суточным колебаниям, что подталкивает нас на дальнейшее углубленное изучение данной патологии.

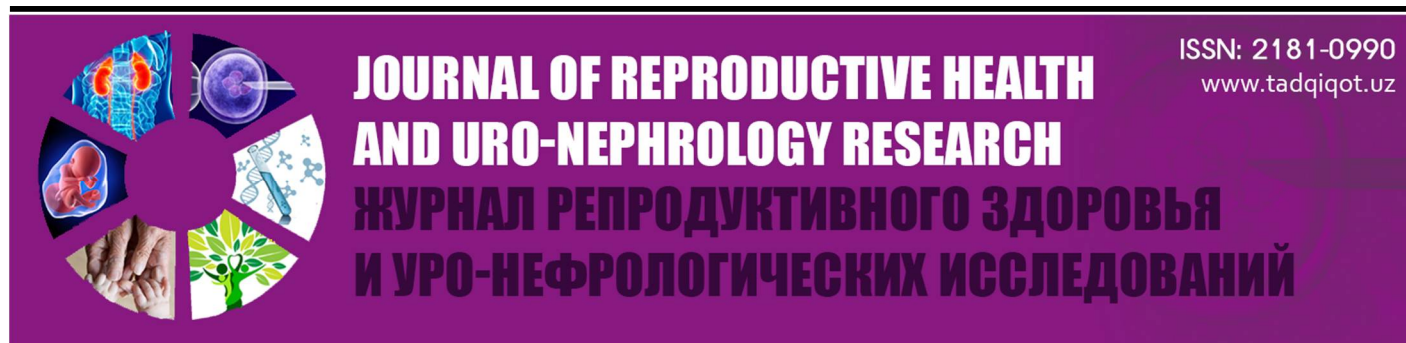
Согласно данным, полученным из ПЦР в реальном времени методом Фемофлор скрин, дисбиоз влагалища подтвержден у 57 (90,4%) пациенток. Лидирующее место занимали облигатно-анаэробные микроорганизмы (*Gardnerella vaginalis*/*Prevotellabivia*/*Porphyromonas* spp.). На 2 месте *Ureaplasma* spp., затем *Candida* spp. У 6 женщин выявлен нормоценоз с уровнем *Lactobacillus* spp.

Исходя из результатов можно сделать вывод, что невынашивание беременности часто сопровождается с дисбиозом влагалища из-за внутриматочных вмешательств. Уточнение механизмов формирования НЛФ при невынашивании беременности, который можно выявить и назначить правильное этиотропное лечение, что является профилактикой ранних перинатальных потерь.

Использованная литература:

1. Блесманович А.Е., Алехина А.Г., Петров Ю.А. Хронический эндометрит и репродуктивное здоровье женщины. Главный врач Юга России. 2019;2(66):46-51.
2. Григушкина Е.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю. Таланова И.Е., Крошкина Н.В. Патогенетические аспекты привычного невынашивания беременности. Вестник Ивановской медицинской академии. 2021;26(2):30-36.
3. Л.В. Ткаченко, Н.А. Линченко, М.В. Андреева, Е.П. Шевцова. Особенности комплексной прегравидарной подготовки женщин с привычным невынашиванием беременности инфекционного генеза // Волгоградский государственный медицинский университет.-Т. 19, № 1. 2022.-129-132.
4. М.И. Клецова, А.В. Чурилов, В.В. Свиридова, С.А. Джеломанова. Оптимизация лечения невынашивания у женщин с исходной гиперпролактинемией// Вестник гигиены и эпидемиологии

5. М.М. Амирасланова, Н.С. Землина, И.В. Кузнецова. Взаимосвязь гормональных и инфекционных факторов в патогенезе осложненного течения беременности // МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ. - 2022;16(6):122–129.
6. Манухин И. Б., Геворкян М. А., Манухина Е. И., Захарова Т. П., Овакимян М. А., Сафарян И. Р. Профилактика невынашивания у пациенток с гиперандрогенией яичникового и смешанного генеза и нормальной массой тела // таврический медико-биологический вестник. - 2018, том 21, № 2, вып. 2.-77-81.
7. Манухин И.Б., Семенцова Н.А., Митрофанова Ю.Ю., Лившиц Л.Ю. Хронический эндометрит и невынашивание беременности. Медицинский совет. 2018;(7):46–49.
8. Мельниченко Г.А., Трошина Е.А., Молашенко Н.В., Сазонова А.И., Ужегова Ж.А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечебно-профилактическим мероприятиям при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте. Consilium Medicum. 2016;18(4):8–19.
9. Н.М. Мамедалиева. Принципы прегравидарной подготовки при эндокринном генезе невынашивания беременности // Ведение беременности. – 50-52.
10. Румянцева З.С., Люманова Э.Ю. Предикторы неразвивающейся беременности и роль прегравидарной подготовки в профилактике ранних репродуктивных потерь // Вятский медицинский вестник. 2021. № 1 (69). С. 64–69.
11. Серов В. Н. Гинекологическая эндокринология / В. Н.Серов, В. Н.Прилепская – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 512 с. ISBN:978-5-00030-405-1. Том 23, № 3, 2019.-245-246.
12. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., Kolte A.M., Lewis S. et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. Hum Reprod Open. 2018;(2): hoy004
13. Jain D. Fertility and pregnancy outcome in a woman with classic congenital adrenal hyperplasia. BMJ Case Rep. 2013; 2013: bcr 2013201298
14. Kumar S., Gordon G.H., Abbott D.H., Mishra J.S. Androgens in maternal vascular and placental function: implications for preeclampsia pathogenesis.Reproduction. 2018;156(5):R155-R167.
15. Manukhin, I.B., Sementsova N.A., Mitrofanova Yu.Yu., Livshits L.Yu. Chronic endometritis and habitual miscarriage. Meditsinskiy Sovet. 2018;(7):46–49.
16. Mc Queen D.B., Bernardi L.A., Stephenson M.D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. Fertil Steril. 2014;101(4):1026–1030.



УДК 616.9: 618.3



Ашурова Венера Иргашевна

Республиканский специализированный научно-практический
медицинский центр акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН, ПОЛУЧАВШИХ АНТИРЕТРОВИРУСНУЮ ТЕРАПИЮ

For citation: Ashurova Venera Irgashevna, Features of the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in HIV-infected women receiving antiretroviral therapy, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 74-78


<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8301217>

АННОТАЦИЯ

Применение антиретровирусной терапии (АРВТ) позволяет провести профилактику передачи ВИЧ от матери ребёнку, снизить число осложнений во время беременности, родов и послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин, а так же осложнений у новорожденных от таких матерей. Риск вертикальной передачи ВИЧ- инфекции от матери ребёнку существенно снижается при проведении АРВТ в период беременности и искусственном вскармливании младенца в послеродовом периоде.

Ключевые слова: беременность, роды, ВИЧ-инфицированные беременные женщины, антиретровирусная терапия, вертикальная передача ВИЧ-инфекции, осложнения беременности.

Ashurova Venera Irgashevna

Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center for Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan

FEATURES OF PREGNANCY, DELIVERY AND THE POSTPARTUM PERIOD IN HIV-INFECTED WOMEN WHO RECEIVED ANTIRETROVIRAL THERAPY

ABSTRACT

The use of antiretroviral therapy (ARVT) makes it possible to prevent mother-to-child transmission of HIV, reduce the number of complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period in HIV-infected women, as well as complications in newborns from such mothers. The risk of vertical transmission of HIV infection from mother to child is significantly reduced with ART during pregnancy and artificial feeding of the infant in the postpartum period.

Keywords: pregnancy, childbirth, HIV-infected pregnant women, antiretroviral therapy, vertical transmission of HIV infection, pregnancy complications.

Ashurova Venera Irgashevna

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

ANTIRETROVIRUS TERAPIYA QABUL QILGAN OIV-INFEKTSIYASI BILAN KASALLANGAN AYOLLARNING HOMILADORLIK, TUG'RUQ VA TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRINING KECHISH XUSUSIYATLARI

ANNOTATSIYA

Antiretrovirus terapiyadan (ARVT) foydalanish OIVning onadan bolaga yuqishini oldini olishga, OIV bilan kasallangan ayollarda homiladorlik, tug'ish va tug'ruqdan keyingi davrda asoratlarni, shuningdek, bunday onalardan tug'ilgan chaqaloqlarda asoratlarni kamaytirishga imkon beradi.

Homiladorlik davrida ART va tug'ruqdan keyingi davrda chaqaloqni sun'iy oziqlantirish bilan OIV infeksiyasining onadan bolaga vertikal o'tish xavfi sezilarli darajada kamayadi.

Kalit so'zlar: homiladorlik, tug'ish, OIV bilan kasallangan homilador ayollar, antiretrovirus terapiya, OIV infeksiyasining vertikal uzatilishi, homiladorlikning asoratlari.

Актуальность. Распространенность ВИЧ-инфекции и особенно превалирование полового пути его передачи является важной медицинской проблемой во всех странах мира. В настоящее время все больший оборот набирает рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией во всем мире.

В настоящее время описаны два серотипа вируса: ВИЧ-1 и ВИЧ-2, различающиеся по структурным и антигенным характеристикам. Наибольшее эпидемиологическое значение имеет ВИЧ-1, доминирующий в современной пандемии и имеющий наибольшее распространение. ВИЧ-2 встречается преимущественно в странах Западной Африки.

Несмотря на выдающиеся достижения в области изучения молекулярно-генетических основ течения ВИЧ-инфекции, внедрения в рутинную клиническую практику высокоактивной антиретровирусной терапии (АРВТ), до настоящего времени эта инфекция по-прежнему остается глобальным вызовом человечеству [1, 2]. Так, в 2018 году в мире более половины вновь выявленных ВИЧ-инфицированных заразились половым путём, 1,4 % составили дети, рожденные женщинами с ВИЧ-инфекцией [2].

Важную роль в профилактике передачи ВИЧ от матери ребёнку во многом зависит от охвата беременных женщин антиретровирусной терапией (АРВТ) или антиретровирусной профилактики (АРВП). Основной целью АРВТ/АРВП во время беременности служит полное подавление репликации вируса у ВИЧ-инфицированных женщин.

Введение в клиническую практику АРВТ/АРВП позволило обеспечить естественное течение ВИЧ-инфекции у беременных женщин, увеличить продолжительность и качество жизни больных. Общая смертность от ВИЧ-инфекции с 2,3 млн человек в 2005 году снизилась до 1,6 млн в 2013 году [3, 4].

По данным некоторых авторов, без проведения АРВТ/АРВП перинатальное инфицирование регистрируется в 30–60 % случаев.

Большинство исследований показывает, что беременность не оказывает существенного неблагоприятного влияния на естественное течение ВИЧ-инфекции у женщин, хотя СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), по мере распространения эпидемии, стал ведущей причиной материнской смертности в некоторых областях. Неблагоприятные результаты беременности, которые отмечаются у ВИЧ-положительных женщин, включают повышенные показатели преждевременных самопроизвольных абортов, низкий родовой вес младенцев, мертворождения, преждевременные роды, нарушение околоплодной оболочки, наличие других инфекций, передаваемых половым путем, бактериальной пневмонии, инфекций мочевых путей и других инфекционных осложнений, однако неизвестно, обусловлены ли они ВИЧ-инфекцией.

По данным отечественных и российских ученых ВИЧ-инфицированные женщины подвергаются значительно большему риску развития осложнений беременности и родов (хроническая плацентарная недостаточность, анемия беременных, отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременные роды) по сравнению с неинфицированными ВИЧ беременными, особенно при присоединении оппортунистических инфекций, наличии иммунодефицита и высокой вирусной нагрузки в крови. Сложность изучения акушерской патологии у пациенток данной группы обусловлена широким спектром отягощающих факторов, непосредственно не связанных с ВИЧ-инфекцией, но часто ее сопровождающих: активным потреблением наркотических средств, дефицитом массы тела, коинфицированием хроническими вирусными гепатитами. В обзорах литературы доступны данные российских и международных исследований о влиянии ВИЧ-инфекции на частоту осложнений беременности, родов, послеродового периода и состояние новорожденных [5, 7, 8, 10].

В ходе нашего исследования изучалось течение беременности, родов и послеродового периода в зависимости от сроков применения антиретровирусной терапии [1].

Материалы и методы исследования. На базе ГУ РСНПМЦАГ был проведен проспективный анализ историй родов пациенток и историй развития их новорожденных за период с 2016 по 2020 г. (5 лет). Путем слепого скринингового отбора отобраны 90 женщин с ВИЧ-положительным статусом, которые участвовали в исследовании. Все ВИЧ-позитивные беременные женщины разделены на 2 группы: в первую (основную) вошли 65 пациенток, проходивших АРВТ, во вторую (группу сравнения) – 25 женщин, получавших АРВП. Средний возраст в основной группе составил $26,8 \pm 0,3$ года, в группе сравнения – $27,3 \pm 0,4$ года ($p > 0,05$).

Все пациентки выделенных групп (независимо от наличия или отсутствия АРВТ/АРВП) получили консультацию с разъяснением необходимости проведения терапии в целях профилактики вертикальной передачи ВИЧ и поддержания собственного здоровья. Основной целью консультирования беременных по отказу от грудного вскармливания являлось формирование мотивированного, ответственного поведения женщины в ситуациях риска вертикальной передачи ВИЧ [5].

Несмотря на проведенное консультирование, при установлении ВИЧ-положительного статуса в период настоящей беременности четверть женщин из группы сравнения – 22 ($25,9 \pm 4,5$ %) – сознательно отказалась от проведения антиретровирусной терапии. Остальные 63 пациентки из этой группы – $74,1 \pm 4,5$ % – не состояли на учете по беременности в женской консультации, наблюдались у акушер-гинекологов в частных клиниках, а следовательно, скрывали наличие ВИЧ-инфекции во время беременности. Анамнестические данные собраны при поступлении в роддом.

Женщины основной группы проходили терапию в соответствии с протоколами, которые с 2016 г. объединены в клинические рекомендации «Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку». В среднем до наступления настоящей беременности продолжительность АРВТ в основной группе составила $4,5 \pm 0,4$ года.

На основании данных анамнеза, клинического обследования и обследования беременных женщин лабораторно-инструментальными методами, определения антиокислительной активности сыворотки крови, активности антиоксидантного фермента церулоплазмينا, с учетом наличия или отсутствия гепатита В и С, вредных привычек, социально-бытовых условий осуществлялось прогнозирование риска осложненного течения беременности, родов и послеродового периода [6]. При положительном значении прогностического коэффициента ВИЧ-инфицированных беременных относили к группе низкого акушерского риска, а при его отрицательном значении – к группе высокого риска.

Результаты исследования и обсуждение. При рассмотрении соматической патологии, сопутствующей беременности ВИЧ-позитивных женщин выявлено, что заболевания носили в основном хронический характер и не осложняли течение беременности. Наиболее часто определялась анемия – у 14 ($45,3 \pm 3,7$ %) пациенток основной группы и 18 ($44,7 \pm 5,4$ %) группы сравнения, остеопороз поясничного отдела позвоночника – у 22 ($29,3 \pm 5,3$ %) и 19 ($22,4 \pm 4,5$ %) соответственно. Значимые различия получены только по такому состоянию, как железодефицитная анемия. Пациенток с такой патологией в группе проходивших АРВП было достоверно меньше, чем в группе женщин, получавших АРВТ – 25 ($33,3 \pm 5,5$ %) против 49 ($57,6 \pm 5,4$ %), ($p < 0,01$). Около 10% женщин являлись носителями гепатита С – в основной группе таких пациенток было 4 ($32,0 \pm 5,4$ %), в группе сравнения – 5 ($36,5 \pm 5,2$ %).

Анализ течения первого триместра беременности свидетельствовал о том, что в группе женщин, получавших АРВП, на одну пациентку в среднем приходилось достоверно больше осложнений, чем в группе женщин, получавших АРВТ, – $2,38 \pm 0,2$ и $1,72 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) соответственно. Наиболее часто в начале беременности встречался кандидоз различных локализаций. Пациенток с такой патологией в основной группе было 5 ($6,7 \pm 2,9$ %), в группе сравнения – 9 ($45,9 \pm 5,4$ %), т.е. почти одинаково.

Довольно часто возникала угроза прерывания беременности, отмечавшаяся до 12 недель у 11 ($14,7 \pm 4,1$ %) женщин основной группы и у 32 ($37,6 \pm 5,3$ %) пациенток группы сравнения, а также железодефицитная анемия.

Обращает на себя внимание высокая частота инфекций мочевой системы у пациенток, проходивших АРВП: инфекции мочевого пузыря с началом беременности диагностированы у 8 ($10,7 \pm 3,6$ %) женщин основной группы и 19 ($22,4 \pm 4,5$ %) группы сравнения, что более чем в 2 раза больше. Герпес, преимущественно генитальной локализации, также достоверно чаще регистрировался в группе сравнения – у 17 ($20,0 \pm 4,3$ %) женщин, в то время как среди пациенток, получавших АРВП, такой диагноз установлен только у 2 ($2,7 \pm 1,9$ %) ($p < 0,001$).

Во втором триместре достоверные различия в группах получены по таким показателям, как железодефицитная анемия,

которая отмечалась у 25 ($33,3 \pm 5,5$ %) женщин основной группы и 68 ($80,0 \pm 4,4$ %) беременных группы сравнения ($p < 0,001$), и кандидоз – у 27 ($36,0 \pm 3,6$ %) и 52 ($61,1 \pm 5,3$ %) соответственно ($p < 0,001$). Отеки беременных выявлены у 14 ($18,7 \pm 4,5$ %) пациенток основной группы и у 16 ($18,8 \pm 4,2$ %) женщин группы сравнения. По сравнению с первым триместром существенно снизился показатель угрозы прерывания беременности в обеих группах.

Признаки недостаточности фето-плацентарного комплекса отражены в таблице (табл. 1). Присоединились осложнения, связанные с функциональными нарушениями состояния плаценты, которые проявлялись в нарушении кровотока (по данным доплерографии). Более чем у половины пациенток в обеих группах определялись признаки внутриутробной гипоксии плода. В группе женщин, получавших АРВП, достоверно чаще выявлялись синдромы задержки развития плода. В основной группе они отмечены у 3 ($4,0 \pm 2,3$ %) беременных, в группе сравнения – у 22 ($25,9 \pm 4,8$ %), то есть у каждой пятой женщины ($p < 0,001$). В целом среднее число осложнений беременности возросло и в основной группе пациенток составило $2,9 \pm 0,1$, в группе сравнения – $3,8 \pm 0,2$ ($p < 0,001$).

Таблица 1.

Осложнения третьего триместра настоящей беременности у ВИЧ-позитивных женщин (% к общему числу пациенток)

Форма заболевания	МКБ	Группы женщин				P1-2
		Основная группа (n = 35)		Группа сравнения (n = 55)		
		Абс. число	%	Абс. число	%	
Анемия железодефицитная	D50	12	18,7 ± 4,5	31	34,1 ± 5,2	<0,05
Преждевременные роды	O20.0	9	12,0 ± 3,8	3	3,5 ± 2,0	<0,001
Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии	O12	18	24,0 ± 4,7	7	8,2 ± 3,0	<0,05
Плацентарные нарушения (нарушения кровотока по УЗИ)	O43	35	46,7 ± 3,7	21	24,7 ± 4,7	>0,05
Предлежание плаценты	O44	2	2,7 ± 1,9	2	2,4 ± 1,7	>0,05
Олигогидроамнион	O41.0	12	16,0 ± 4,3	5	5,9 ± 2,6	<0,05
Инфекции амниотической жидкости и плодных оболочек	O41.1	1	1,3 ± 1,3	7	8,2 ± 3,0	<0,05
Многоводие	O40	5	6,7 ± 2,9	17	20,0 ± 4,4	<0,05
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	O36.8	38	50,7 ± 5,8	59	69,4 ± 5,0	<0,05
Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери	O36.5	3	4,0 ± 2,3	22	25,9 ± 4,8	<0,001
Инфекция почек во время беременности	O23.0	11	14,7 ± 4,1	16	18,8 ± 4,3	>0,05
Герпес беременных	O26.4	1	1,3 ± 1,3	2	2,4 ± 1,7	>0,05
Гипотензивный синдром у матери	O26.5	28	37,3 ± 5,6	31	36,5 ± 5,2	>0,05
Кандидоз	B37	17	22,7 ± 4,9	52	61,1 ± 5,3	<0,001
Послеоперационный рубец, требующий предоставления медицинской помощи	O34.2	22	29,3 ± 5,3	41	48,2 ± 5,4	<0,05
Итого		2,9 ± 0,1		3,8 ± 0,2		<0,001

Примечание: p1-2 – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах.

Таким образом, у беременных, проходивших АРВП, на первый план выходили такие осложнения и состояния, как железодефицитная анемия, угроза прерывания беременности, кандидоз, хроническая внутриутробная гипоксия плода, синдром задержки развития плода, нарушения функции плодных оболочек – маловодие и многоводие. У женщин, получавших АРВТ в первом триместре беременности, особенно часто регистрировались такие

состояния, как рвота беременных, железодефицитная анемия, во втором триместре – отеки.

Анализ течения родов и послеродового периода у ВИЧ-позитивных женщин выявил ряд особенностей. У 22 ($29,3 \pm 5,3$ %) пациенток основной группы и у 41 ($48,2 \pm 5,4$ %) женщины группы сравнения предыдущие роды были оперативными (проводилась операция кесарева сечения). Эти беременные по совокупности показаний, с учетом высокого риска инфицирования плода и

возможной несостоятельности послеоперационного рубца, были родоразрешены оперативно в плановом порядке. Из дополнительных показаний к проведению оперативного родоразрешения отметилим СЗРП – пациенток с такой патологией в основной группе было 3 ($4,0 \pm 2,3$ %), в то время как в группе сравнения – 10 ($11,8 \pm 3,5$ %).

У 9 ($12,0 \pm 3,8$ %) женщин основной группы и у 3 ($3,5 \pm 2,0$ %) группы сравнения начались преждевременные роды через естественные родовые пути в срок 34–35 недель.

Акушерских показаний к оперативному родоразрешению, как тяжелые преэклампсии, отслойка нормально расположенной плаценты или некорректируемые аномалии родовой деятельности, не было ни у одной женщины в сравниваемых группах.

Настоящая беременность завершилась естественными родами у 39 ($52,0 \pm 5,8$ %) женщин, получавших АРВП, и у 34 ($40,0 \pm 5,3$ %) пациенток, проходивших до родов АРВТ ($p > 0,05$). В основной группе решение о проведении естественных родов принималось в том случае, когда женщина имела нулевую вирусную нагрузку, физиологическое течение беременности и предыдущих родов, полное соответствие размеров таза и плода, физиологическое начало настоящих родов и благоприятный прогноз в плане родового травматизма.

В группе беременных, не проходивших АРВП, все 34 женщины имели относительные показания к проведению оперативного

родоразрешения, такие как родовое излитие околоплодных вод с безводным промежутком более 4 часов, окончание первого и начало второго периода родов при поступлении. В этой подгруппе женщин имели место разрыв шейки матки – у 3 ($8,8 \pm 4,9$ %), хориоамнионит – у 5 ($14,7 \pm 6,1$ %) пациенток. В группе получавших АРВП осложнений послеродового периода не выявлено [7].

Все роженицы получили консультации по вопросам профилактики вертикальной передачи ВИЧ при вскармливании ребенка искусственными молочными смесями, были приняты меры по подавлению лактации. Все родившие женщины были согласны на вскармливание новорожденных искусственными смесями с момента рождения.

Согласно рекомендациям о проведении вертикальной профилактики ВИЧ [1], новорожденным основной группы назначался раствор Зидовудина (ZVD), а новорожденным группы сравнения, после получения информированного согласия матери, назначалась комбинированная АРВТ – Невирапин (NVP), Зидовудин (ZVD) и Ламивудин (ЗТЦ) по схеме.

Нами проанализировано состояние 90 новорожденных от ВИЧ-позитивных матерей, из которых 12 детей родились в срок беременности 34–36 недель. Масса тела новорожденных представлена в табл. 2.

Таблица 2.

Масса тела новорожденных от ВИЧ-позитивных женщин (% к общему числу новорожденных)

Масса тела новорожденных(в граммах)	Группы женщин				P1-2
	Основная группа (n = 35)		Группа сравнения (n = 55)		
	Абс. число	%	Абс. число	%	
2001– 2500	7	8,0 ± 3,8	1	1,5 ± 2,0	> 0,05
2501–2999	10	13,3 ± 5,5	18	19,4 ± 5,4	<0,05
3000–3500	12	14,0 ± 5,6	25	26,3 ± 5,4	>0,05
3501–4000	5	6,0 ± 4,3	10	9,5 ± 2,0	<0,05
4000 и более	1	1,2 ± 1,9	1	1,2 ± 1,2	>0,05

Примечание: p1-2 – показатель достоверности различия данных в сравниваемых группах

Средняя масса тела у новорожденных основной группы выше, чем в группе сравнения, несмотря на то, что у женщин, получавших АРВТ, было больше маловесных новорожденных. Средний рост доношенных детей в группе женщин, проходивших АРВТ, составил $50,6 \pm 0,4$ см, в группе сравнения – $51,2 \pm 0,5$ см.

На первой минуте после рождения тяжелая асфиксия, требующая проведения реанимационных мероприятий, в основной группе была зарегистрирована у 1 ($1,5 \pm 1,5$ %) новорожденного основной группы и 2 ($2,4 \pm 1,7$ %) группы сравнения. Асфиксия средней степени тяжести наблюдалась у 3 ($4,5 \pm 2,6$ %) новорожденных основной группы и у 5 ($6,1 \pm 2,7$ %) детей группы сравнения.

Средний показатель по шкале Апгар при рождении в основной группе составил $7,5 \pm 0,1$ балла, в группе сравнения – $7,2 \pm 0,2$ балла. Через 5 минут после родов – $8,2 \pm 0,3$ и $7,5 \pm 0,4$ балла соответственно. Анализируя состояние здоровья новорожденных в сравниваемых группах, отметим, что большинство патологий отмечалось у детей, рожденных от матерей, не проходивших АРВТ [7]. Среди нарушений здоровья детей при рождении преобладали состояния, обусловленные функциональными нарушениями плаценты – хронической гипоксией плода. В основной группе такие состояния отмечались у 34 ($45,3 \pm 5,8$ %) новорожденных, в группе сравнения – у 55 ($64,7 \pm 5,2$ %). На втором месте находилась гипотрофия плода, обозначаемая в МКБ-10 как «маловесный для гестационного возраста плод». Новорожденных с малым весом в основной группе было 25 ($33,3 \pm 5,5$ %), в группе сравнения достоверно больше – 42 ($49,4 \pm 5,2$ %), ($p < 0,05$). Достаточно часто в обеих группах встречалась неонатальная желтуха – 19 ($25,3 \pm 5,0$ %) и 27 ($31,8 \pm 5,1$ %) соответственно.

Выявленная плацентарная дисфункция у ВИЧ-позитивных женщин обусловлена, на наш взгляд, влиянием ВИЧ на лимфоциты и тромбоциты, а также токсическим воздействием проводимой АРВТ на печень, что приводит к активации циркулирующего иммунного комплекса с последующим поражением эндотелия сосудов плаценты и развитием плацентарной недостаточности.

Всем детям через 48 часов после рождения было проведено количественное исследование на ВИЧ (РНК в С/мл (копии/мл), методом ПЦР). С учетом пассивной передачи антител от матери к ребенку и проводимой матерям АРВТ/АРВП всем детям рекомендовано дальнейшее обследование через 1, 3 и 6 месяцев.

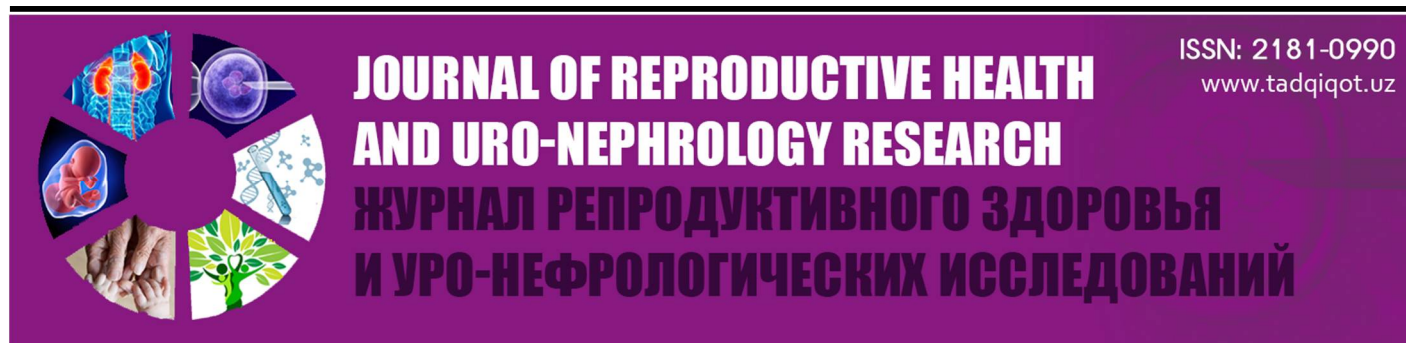
Оценивая полученные результаты по вертикальному инфицированию новорожденных в первые двое суток, отметим, что в основной группе ни одного ребенка, родившийся недоношенным, оказался инфицированным. Инфицирование его, по-видимому, было внутриутробным, поскольку у матери имела резистентность к проводимой АРВТ, по данным выписки инфекциониста. Через 1 месяц таких детей в основной группе стало 2 ($2,7 \pm 1,9$ %), через 3 и 6 месяцев их число увеличилось до 5 ($6,7 \pm 2,9$ %). Во всех случаях роды проходили через естественные родовые пути.

Вывод. Таким образом, при получении АРВТ/АРВП у ВИЧ-инфицированных пациенток достоверно снижается число осложнений во всех триместрах беременности и осложнений послеродового периода. Средняя масса новорожденных от матерей, проходивших АРВТ, меньше, чем от матерей, получавших АРВП. Риск вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку существенно выше при отсутствии антиретровирусной терапии в период беременности и при грудном

вскармливания. Всё это свидетельствует в пользу применения АРВТ/АРВП для профилактики вертикальной передачи ВИЧ и сохранения здоровья детей.

Использованная литература:

1. Приказ Министерства здравоохранения № 111 от 19 мая 2023 г. «О профилактике и оказании медицинской помощи при ВИЧ-инфекции в Республике Узбекистан».
2. Скляр Л.Ф., Бениова С.Н., Матюшкина Л.С., Ермолицкая С.А., Сердцева Е.Н., Шпортова М.И. ВИЧ-инфекция среди женщин Приморского края // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – № 8 (1). – С. 83–88.
3. Рассохин, В.В. Вопросы экономики в эпидемиологии, профилактике, диагностике и клинике ВИЧ-инфекции / В.В. Рассохин, А.С. Бобрешова, С.В. Огурцова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Т. 8. – № 2. – С. 67–70.
4. Beyrer, C. The increase in global HIV epidemics in MSM / C. Beyrer, P. Sullivan, J. Sanchez // AIDS. – 2013. – Nov 13. – Т. 27. – № 17.
5. Проведение профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: клинич. рекомендации / под ред. акад. Н.Н. Володиной. – М., 2015.
6. Котельников В.В. Способ прогнозирования акушерского риска у беременных женщин, страдающих ВИЧ-инфекцией: патент / В.В. Котельников, Н.А. Лысов, А.Ф. Завалко, Н.А. Котельникова, А.Н. Лысова. – А.С. 2621842 РФ. – Заявка: 2016112503, 01.04.2016. – Оpubл. 07.06.2017. – Бюл. № 16.
7. Котельников В.В. Анализ течения послеродового периода у ВИЧ-инфицированных женщин различных социальных групп / В.В. Котельников, Л.С. Целкович, А.Ф. Завалко // Вестник медицинского института «РЕ-АВИЗ» (Реабилитация, врач и здоровье). – 2018. – № 4. – С. 75–79.
8. Котельников В.В. Анализ перинатальных исходов у ВИЧ-инфицированных женщин различных социальных групп / В.В. Котельников, Л.С. Целкович, И.Е. Никулина, О.А. Ильченко, Е.И. Прибыткова // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ» (Реабилитация, врач и здоровье). – 2018. – № 4. – С. 49–52.
9. Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. Surveillance monitor of ART toxicities (SMARTT) study annual administrative report. 2017. Available at: https://phacsstudy.org/cms_uploads/Latest%20Documents/SMARTT_Annual_Administrative_Report_Apr2017_web.pdf.
10. Siemieniuk RA, Foroutan F, Mirza R, et al. Antiretroviral therapy for pregnant women living with HIV or hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(9):e019022. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28893758>.
11. Fowler MG, Qin M, Fiscus SA, et al. Benefits and risks of antiretroviral therapy for perinatal HIV prevention. *N Engl J Med*. 2016;375(18):1726-1737. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27806243>.
12. Cohen M. S. et al. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV-1 transmission // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Т. 375. – № 9. – С. 830-839.
13. Rodger A. J. et al. Sexual activity without condoms and risk of HIV transmission in serodifferent couples when the HIV-positive partner is using suppressive antiretroviral therapy // *Jama*. – 2016. – Т. 316. – № 2. – С. 171-181.
14. Humphrey J. H. et al. Mother to child transmission of HIV among Zimbabwean women who seroconverted postnatally: prospective cohort study // *Bmj*. – 2010. – Т. 341.
15. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. doi:10.1002/14651858.cd003510.
16. Calvert C., Ronsmans C. HIV and the risk of direct obstetric complications: a systematic review and meta-analysis // *PloS one*. – 2013. – Т. 8. – № 10. – С. e74848.
17. Shapiro DE, Sperling RS, Mandelbrot L, Britto P, Cunningham BE. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group protocol 076 Study Group. Obstet Gynecol*.
18. Peters H. et al. Duration of ruptured membranes and mother-to-child HIV transmission: a prospective population-based surveillance study // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. – 2016. – Т. 123. – № 6. – С. 975-981.



УДК: 616-092.18/076.5



Ашурова Умида Алишеровна
Ташкентская медицинская академия
Ташкент, Узбекистан
Нажмутдинова Дилбар Камаритдиновна
Ташкентская медицинская академия
Ташкент, Узбекистан
Абдуллаева Лагия Мирзатуллаевна
Ташкентская медицинская академия
Ташкент, Узбекистан

ХАРАКТЕРИСТИКИ, СТРУКТУРА И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕЦЕПТОРОВ ОКСИТОЦИНА

For citation: Ashurova Umida Alisherovna, Nazhmutdinova Dilbar Kamaritdinovna, Abdullaeva Lagiya Mirzatullaevna, Oxytocin receptors: characteristics, structure and functional features, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 79-85



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8301246>

АННОТАЦИЯ

В данном обзоре рассмотрены данные об эпигенетических изменениях гена окситоцина и гена рецептора окситоцина, выявлена связь с репродукцией у людей, и потенциальные последствия любых изменений и мутаций в гене, для матери и ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Доказано, что метилирование гена рецептора окситоцина может оказывать влияние на ход родового процесса. Имеются убедительные доказательства влияния окситоцина на социальное поведение и антистрессовые эффекты как у матери, так и у новорожденного. Но все же, остается неизученным до конца эффект влияния изменений в гене рецептора окситоцина и его экспрессии на сократительную функцию миометрия.

Ключевые слова: окситоцин, мутация гена рецептора окситоцина, сократительная функция матки

Ashurova Umida Alisherovna
Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan
Nazhmutdinova Dilbar Kamaritdinovna
Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan
Abdullaeva Lagiya Mirzatullaevna
Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan

OXYTOCIN RECEPTORS: CHARACTERISTICS, STRUCTURE AND FUNCTIONAL FEATURES

ABSTRACT

In this review epigenetic changes in the oxytocin gene and the oxytocin receptor gene, an association with reproduction in humans, and the potential consequences of any changes and mutations in the gene for mother and child in the short and long term were discussed. It has been proven that methylation of the oxytocin receptor gene can affect the course of labor. There is strong evidence about effects of oxytocin on social behavior and anti-stress effects in both the mother and the newborn. But still, the effect of changes in the oxytocin receptor gene and its expression on the contractile function of the myometrium remains unexplored.

Keywords: oxytocin, oxytocin receptor gene mutation, uterine contractility

Ashurova Umida Alisherovna
Toshkent tibbiyot akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston

Najmutdinova Dilbar Kamaritdinovna,
Toshkent tibbiyot akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston
Abdullayeva Lagiya Mirzatullayevna
Toshkent tibbiyot akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston

OXSITOTSIN RETSEPTORLARINING XUSUSIYYATLARI, TUZILISHI VA FUNKTSIONAL XUSUSIYYATLARI

ANNOTATSIYA

Ushbu sharhda oksitotsin geni va oksitotsin retseptorlari genidagi epigenetik o'zgarishlar, odamlarda reproduksiya bilan bog'liq bulgan qisqa va uzoq muddatda ona va bolaga uchun gendagi har qanday o'zgarishlar va mutatsiyalarning mumkin bo'lgan oqibatlarini to'g'risidagi ma'lumotlarni ko'rib chiqilgan. Oksitotsin retseptorlari genining metilatsiyasi tug'ilish jarayoniga ta'sir qilishi mumkinligi isbotlangan. Oksitotsinning ijtimoiy xulq-atvoriga ta'siri, xamda ona va chaqaloqning stressga qarshi ta'siri haqida kuchli dalillar mavjud. Ammo shunga qaramay, oksitotsin retseptorlari genidagi o'zgarishlar va uning miometriyning kiskarish funktsiyasiga ta'siri o'rganilmagan.

Kalit so'zlar: oksitotsin, oksitotsin retseptorlari gen mutatsiyasi, bachadon qisqarishi

Окситоцин, который также именуется как «гормон любви», является жизненно важным и интегративным звеном всеобъемлющей нейрoхимической системы. Данная система регулирует положительные эмоции и оказывает мощное антистрессовое, а также общеукрепляющее действие.

Роль гормона и нейротрансмиттера окситоцина в регуляции эстрального цикла, беременности и лактации хорошо известна [10]. Введение окситоцина грызунам вызывает известные двигательные стереотипии разной длительности: у новорожденных — сосательные движения челюстей [8, 10, 11], у взрослых — груминг [1, 9]. Достаточно убедительно документировано участие нонапептида в механизмах внимания и кратковременной памяти

Окситоцин по своей структуре представляет собой небольшой пептид, состоящий из девяти аминокислот. Он вырабатывается в супраоптическом (СОП) и паравентрикулярном ядрах (ПВЯ) гипоталамуса. Этот гормон высвобождается в кровоток из задней доли гипофиза и генерирует гормональные периферические эффекты. Параллельно окситоцин высвобождается непосредственно в мозг из дендритов и коллатералей аксонов (отростки нервных клеток, продуцирующих окситоцин), а также от окситоцинергических аксонов, отходящих от самих ПВЯ, где регулируются поведенческие и физиологические функции [20].

Нонапептид окситоцин имеет молекулярную массу 1007D. Его молекула представлена последовательностью Cysteine-Tyrosine—Isoleucine-Glutamine-Asparagine-Cysteine-Proline-Leucine-Glycine, где цистеины связаны дисульфидным мостиком, образуя кольцо из шести аминокислотных остатков (АК). По структуре ОТ сходен с нонапептидами вазотонином и вазопрессином, отличаясь от последнего двумя АК в положении 2 и 6. Синтез его в гипоталамусе осуществляется в нейронах паравентрикулярного и супраоптического ядер гипоталамуса с последующим аксональным транспортом и выделением в основном в капилляры нейрогипофиза. Помимо гипоталамо-нейрогипофизарной системы окситоцин секретируется в ядрах миндалевидного комплекса и перегородки, ствола и в нейронах спинальных ганглиев [17]. Окситоцинергические нейроны гипоталамуса имеют обширные связи со структурами обонятельного мозга, ствола и спинного мозга [10, 18, 13], а также адресуются эпифизу. Нонапептид проходит через ГЭБ [1, 7, 21, 38], поэтому интраназальные и внутривенные введения ОТ приводят к быстрым эффектам. На периферии гормон синтезируется в клетках миокарда стенки левого сердца и в стенке дуги аорты [13, 16], по всей длине пищеварительного тракта в мышечных клетках его стенки [10], в репродуктивных структурах и гонадах [18, 27, 30]. Известно, что окситоциназы крови достаточно быстро фрагментируют молекулу ОТ, от чего ее защищает белок носитель нейрофизин I, кодируемый одним из экзонов гена ОТ. Предполагается, что фрагменты гормона действуют односторонне с нонапептидом, поскольку при аутизме у человека снижено содержание в плазме крови не только окситоцина, но и его фрагментов [101].

Окситоцинергическая нервная система имеет общие характеристики как у мужчин, так и у женщин. Тем не менее,

стероидные гормоны женщин облегчают проявлению некоторых функций окситоцина, что приводит к незначительным отличиям [21].

Окситоцин стимулирует различные виды социального интерактивного поведения, включая материнское поведение и привязанность [14,15]. Это уменьшает страх и ощущение боли и может способствовать доверию и благополучию. Кроме того, окситоцин оказывает мощное противовоспалительное и антистрессовое действие, включая снижение артериального давления, частоту сердечных сокращений и уровень кортизола. Помимо снижения активности в системе контроля стресса (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось и симпатическая нервная система), усиливает активность в парасимпатической системе [20,21]. Центральное и периферическое действие эндогенного окситоцина осуществляется его рецептором, представляющим собой рецептор, связанный с G-белком. У человека ген рецептора окситоцина представляет собой ген «одной копии», состоящий из четырех экзонов и трех интронов, локализованный в зоне 3p25-3p26.2 [21]. Ген рецептора окситоцина человека (OXTR) имеет в своей промоторной зоне специфический регуляторный участок ДНК, зависящий от метилирования, который именуется MT2. Повышенное метилирование MT2 связано со сниженной экспрессией OXTR. Это предполагает регуляторную роль в транскрипции генов [18].

Окситоцин играет ключевую роль в родах [11,32]. Во время родов, выделение окситоцина в материнский кровоток имеет импульсный характер, где он стимулирует сокращение матки за счет своего влияния на окситоцин рецепторы гладкой мускулатуры матки [33]. Помимо этого, сама головка ребенка при родовом процессе способствует выбросу окситоцина, за счет давления на шейку матки и стенки влагалища, тем самым активируя рефлекс Фергюссона. Окситоцин, также высвобождается в материнский мозг во время родов, чтобы уменьшить боль, страх и стресс. Данный гормон способствует ощущению радости в связи с рождением плода путем активации антистрессовой системы [10,11]. Следует отметить, что во время родов у ребенка также выделяется окситоцин, который попадает в кровоток из задней доли гипофиза плода и от нейронов внутри головного мозга. Данный процесс направлен на облегчение боли у плода в процессе родового акта и противодействует повреждению тканей из-за гипоксии за счет противовоспалительного и общеукрепляющего действия окситоцина [11].

Известно, что в гонадах ОТ принимает участие в стероидогенезе, регулирует в семенниках подвижность гамет совместно с тестостероном, но подтормаживает его секрецию в клетках Лейдига, а в яичниках — совместно с прогестероном и эстрадиолом контролирует развитие желтого тела. Эти стероиды, периферического происхождения или же секретируемые нервными клетками, на уровне гипоталамуса регулируют экспрессию ОТ и его рецептора. В свою очередь, в гипоталамических ядрах ОТ увеличивает частоту разряда гонадолиберин секретирующих нейронов, способствуя преовуляторному накоплению лютеинизирующего гормона [12],

основного регулятора образования тестостерона как предшественника эстрогенов. Воздействие ОТ на гонадолиберин секретирующие нейроны опосредуется двумя путями: через астроциты, выделяющие простагландин F_{2α} под влиянием нонапептида, и через прямую активацию ГАМКергических интер-нейронов. Нейроны, секретирующие гонадолиберин, синтезируют рецепторы простагландина F_{2α} и ГАМКА, но не рецепторы ОТ. При этом оба посредника увеличивают частоту разряда нейронов [12]. Другие пути участия ОТ в стероидогенезе опосредуются через допамин и пролактин. Известно, что пролактин, совместно с кортикотропином, регулирует начальные этапы стероидогенеза: транспорт холестерина от мембраны клетки к митохондриям, синтез стероидогенного фактора STAR-1 и прегненолона (предшественника прогестерона). Ингибирование допамином секреции пролактина осуществляется через D2 рецепторы на пролактотропцитах аденогипофиза. При этом синергистами доamina в ингибировании пролактина являются простагландин F_{2α} и вещество P, тогда как к его антагонистам относят серотонин, ГАМК, опиаты и эстрадиол [35].

Известно, что в мелкоклеточной перивентрикулярной части паравентрикулярного ядра гипоталамуса кортиколиберин при стрессе соэкспрессируется с ОТ и/или вазопрессином, и они опосредованно через аденогипофизарный кортикотропин регулируют стероидогенез. В надпочечниках ОТ прямо активирует не только начальные этапы стероидогенеза, но и образование из прогестерона альдостерона, но не ГК и андрогенов. Поскольку прогестерон в надпочечниках является гормоном предшественником для всех названных групп стероидов, то увеличение кортикотропинзависимой продукции ГК происходит на фоне снижения уровня прогестерона, альдостерона и андрогенов надпочечников. Так, уровень одного из последних, дегидроэпиандростерона (ДГЕА), в плазме человека при депрессии снижается на фоне повышенного содержания кортизола [6]. Введение ДГЕА в значительной степени блокирует отрицательное воздействие длительного повышения секреции ГК [34, 35]. К таким воздействиям ГК можно отнести изменения активности тех медиаторных систем мозга, которые функционально взаимосвязаны с регуляцией секреции ОТ. Под влиянием длительного повышения ГК при депрессии происходит активация допаминергической системы, что предполагает уменьшение воздействий ОТ, ингибирующих секрецию доamina. Кроме того, наблюдаемое при этом подавление активности моноаминоксидазы, обуславливающей деградацию моноаминов, приводит к накоплению норадреналина и активации норадренергической системы [37], что характерно для начала стресс-ответа [12] с последующим подавлением секреции ОТ в гипоталамо нейрогипофизарной системе. Как отмечалось выше, снижение уровня выделения ОТ может быть одной из причин двигательных расстройств, характерных для аутизма.

В других исследованиях было продемонстрировано, что окситоцин высвобождается в кровоток матери и младенца в ответ на контакт «кожа к коже» сразу после рождения [4]. Роль высвобождаемого окситоцина после родов, помимо стимуляции изгнания плаценты, дополнительно стимулирует взаимодействие между матерью и ее новорожденным. На самом деле контакт «кожа к коже» сразу после рождения, связан с мощным антистрессовым эффектом данного феномена [4].

Существует несколько полиморфизмов гена рецептора окситоцина, в которых могут встречаться разные аллели. Некоторые из этих незначительных структурных различий в гене окситоцина могут иметь клиническое значение и, как было показано, влияя на социальное интерактивное поведение или реакцию на стресс. Одним из примеров является полиморфизм гена rs53576, где может быть замена либо аллеля G, либо аллеля A, что может быть причиной различных психологических изменений в поведении женщины. Чен и др. в своих работах указали, что люди с наличием аллеля G в гене рецептора окситоцина, были способны более адекватно справляться со стрессовыми факторами, в отличие от индивидуумов у кого имеется аллель A [1].

В других исследованиях указывается на то, что влияние на сокращения матки и продолжительности латентной и активной фазы родов может быть связано с полиморфизмами гена рецептора окситоцина. Помимо паритета и индекса массы тела роженицы, полиморфизм гена рецептора окситоцина также может быть фактором, оказывающим непосредственное влияние на продолжительность активной стадии родов [2].

Был проведен ретроспективный анализ родов 1229 беременных женщин, участвовавших в исследовании о «влиянии генетических факторов на преждевременные роды» и у которых были вагинальные роды позднее 34 недель беременности [3]. В данном исследовании, из электронных медицинских карт участниц были собраны демографические данные, данные о лечении и периодичности осмотров шейки матки. У всех женщин было проведено генотипирование трех распространенных полиморфизмов гена окситоцина. Анализ взаимосвязи всех вышеперечисленных факторов с продолжительностью родового процесса был осуществлен у всех женщин. Было выявлено, что у женщин с экспрессией гена OXTR rs2228485-T, латентная фаза родов была значительно короче, тогда как у женщин с экспрессией гена OXTR rs53576-A имели более длительную латентную фазу ($p < 0,0001$) по сравнению с другими полиморфизмами данного гена. Полиморфизмы гена OXTR rs2228485-T, OXTR rs53576-A, а также этническая принадлежность, высокий индекс массы тела являются независимыми друг от друга предикторами более длительной латентной фазы родов [4].

Проспективное исследование было проведено на 187 женщинах с целью изучения влияния полиморфизма гена рецептора окситоцина на количество доз окситоцина, низких (< 4 мЕд/мин) и высоких (> 20 мЕд/мин), затраченных на женщин во время родов. Было идентифицировано 30 различных полиморфизмов гена OXTR, 10 из которых были ранее неизвестны, шесть из данных десяти полиморфизмов были найдены у женщин, которым потребовались высокие дозы окситоцина [5].

Результаты этих исследований показали, что существует генетический фактор чувствительности к окситоцину матки у рожениц. Это может частично объяснить, почему некоторым женщинам требуется больше времени, чтобы родить физиологически, и почему некоторые требуют индукции или родостимуляции. Необходимы дополнительные и более масштабные исследования, чтобы тщательно изучить связь между конкретными полиморфизмами гена OXTR и особенностями родов.

Существует ряд указаний в нескольких исследованиях, что уровни окситоцина в послеродовом периоде были значительно ниже у матерей и новорожденных обоих полов после планового кесарева сечения по сравнению с вагинальными родами [6,11].

Небольшое исследование, в ходе которого было изучение влияния грудного вскармливания, брали повторные образцы крови, что позволило детально изучить профиль высвобождения гормонов. Интересная связь была выявлена у женщин, у которых нормальные физиологические роды имели значительно больше пиков окситоцина и более высокие уровни пролактина в ответ на грудное вскармливание через два дня после родов, чем у тех, кому была проведена операция кесарева сечения [5,6].

Кроме того, у матерей, перенесших кесарево сечение, не было отмечено адекватных психических адаптаций в ответ на контакт «кожа к коже» и грудное вскармливание (проводится оценка по Каролинской шкале личности после вагинальных родов, где рассматривается снижение уровня беспокойства и повышенный уровень социального взаимодействия) [12].

Стоит отметить, что эти эффекты восстанавливались, если матери после родов получали внутривенно окситоцин [18]. На самом деле, вливания окситоцина усиливает послеродовое высвобождение окситоцина в ответ на телесный контакт у женщин, перенесших плановое кесарево сечение, а также способствует более физиологическому восстановлению психических адаптивных изменений, наблюдаемых при вагинальных родах.

Результаты этих исследований подтверждают важную роль высвобождения окситоцина в процессе родов и послеродового периода, влияния на психологическую адаптацию, а также на выделение пролактина, стимулирующего грудное вскармливание. Эти исследования указывают на нарушение «окситоциновой» системы у матерей, родивших путем кесарева сечения. Полученные результаты могут объяснить, почему кесарево сечение, особенно плановое, может быть связано с проблемами грудного вскармливания, которое было продемонстрировано в нескольких исследованиях [14,15,18–21].

Для понимания вышеперечисленных фактов, рассмотрим анатомические и структурные характеристики окситоцина. Окситоцин синтезируется в гипоталамусе [2], в частности в парвоцеллюлярных нейронах паравентрикулярного ядра и в крупноклеточных нейронах как ПВЯ, так и супраоптического ядра (СОЯ). Данный гормон, также продуцируется в других областях мозга за пределами гипоталамуса, но в гораздо меньших количествах [3]. Существует несколько способов, которыми окситоцин, продуцируемый в гипоталамусе, достигает других областей гипоталамуса, например, вентромедиальное ядро, а также другие участки головного мозга, спинного мозга и выбрасывается в периферическое кровообращение [4]. Во-первых,

высвобождение окситоцина происходит локально, из соматодендритов внутри ПВЯ и СОЯ. Помимо этого, высвобождение окситоцина происходит дистально, на синаптических окончаниях, отходящих от аксонов нейронов в ПВЯ и СОЯ. Есть магнотеллюлярные ПВН и СОН проекции к нейрогипофизу, откуда ОКС, как и вазопрессин, высвобождается в обращение. Кроме того, ОКС выбрасывается в парвоцеллюлярных проекциях ПВЯ на другие области мозга, которые могут влиять на метаболизм, в том числе на дугообразное ядро в гипоталамусе, прилежащее ядро в переднем мозге, вентральную область в среднем мозге, ядро солитарного пути в стволе головного мозга, а также на спинной мозг [5].

Наконец, есть доказательства в поддержку окситоцин-продуцирующих крупноклеточных проекций паравентрикулярного ядра и супраоптического ядра [5]. Хотя продукция окситоцина наиболее обильна в гипоталамусе, нейроны, продуцирующие ОКС, также находятся и вне центральной нервной системы. В частности, у людей подслизистые ганглии и нервные волокна по всему желудочно-кишечному тракту человека экспрессируют окситоцин [10]. Окситоцин также экспрессируется в остеобластах костного мозга, печени и подкожножировой клетчатке [12].

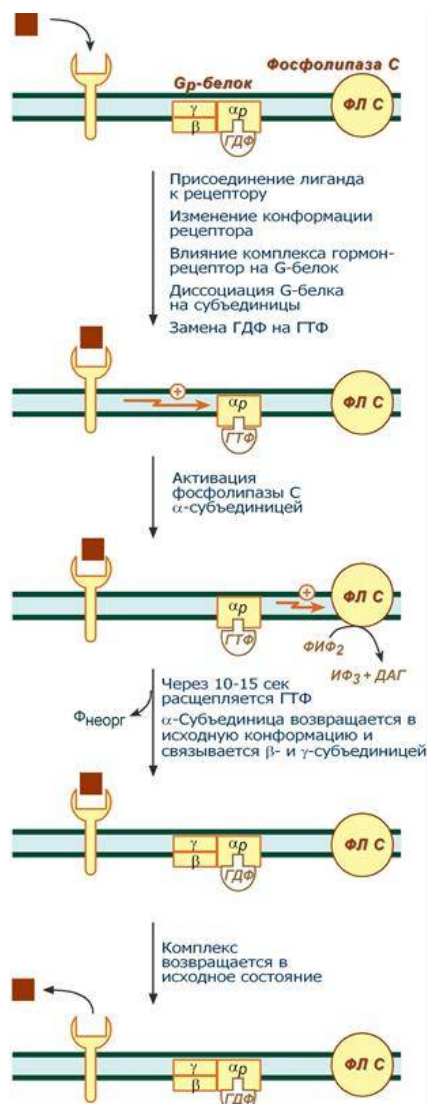


Рисунок 1. Этапы передачи сигнала через рецепторы окситоцина

Взаимодействие гормона с рецептором приводит к изменению конформации последнего. Это изменение передается на **G-белок** (GTP, GTP-зависимый) который состоит из трех субъединиц (α, β и γ), α-субъединица связана с GДФ. В результате взаимодействия с

рецептором β- и γ-субъединицы отщепляются, одновременно на α-субъединице GДФ заменяется на GTP. Активированная таким образом α-субъединица стимулирует **фосфолипазу C**, которая начинает расщепление ФИФ₂ до двух вторичных мессенджеров

– ИФ₃ и ДАГ. **Инозитолтрифосфат** открывает кальциевые каналы в эндоплазматическом ретикулуме, что вызывает увеличение концентрации **ионов Са²⁺**. **Диацилглицерол** совместно с ионами Са²⁺ активирует протеинкиназу С. Кроме этого, диацилглицерол имеет и другую сигнальную функцию: он может распадаться на **1-моноацилглицерол** и **полиеновую жирную кислоту** (например, арахидоновую), из которой образуются эйкозаноиды. **Протенинкиназа С** фосфорилирует ряд ферментов и в целом участвует в процессах клеточной пролиферации. Накопление **ионов Са²⁺** в цитоплазме вызывает активацию определенных кальций-связывающих белков (например, **кальмодулина, аннексина, тропонина С**). Гидролиз ФИФ₂ продолжается некоторое время, пока α -субъединица, которая является **ГТФ-азой**, отщепляет фосфат от ГТФ. Как только ГТФ превратился в ГДФ, то α -субъединица **инактивируется**, теряет свое влияние на фосфолипазу С, обратно соединяется с β - и γ -субъединицами. Все возвращается в исходное положение.

Окситоцин синтезируется в гипоталамусе в виде неактивного предшественника вместе с его белком-носителем нейрофилином I [13]. Роды и грудное вскармливание – два хорошо установленных стимула для секреции ОКС, с известной физиологической ролью. Эффекты других раздражителей, включая физические упражнения, сексуальную стимуляцию и стресс, также были доказаны, однако полный спектр физиологических стимулов не был до конца изучен [15]. ОКС расщепляется несколькими аминопептидазами, экспрессируемыми в разных типах клеток, таких как адипоциты и лейкоциты [16]. Имеются некоторые свидетельства того, что деградация ОКС зависит от метаболического статуса. Например, в одном исследовании крыс с ожирением, снижение периферических концентраций ОКС было связано с повышенной активностью окситоциназы как в печени, так и в жировой ткани [17].

Этот гормон имеет сложные секреторные паттерны. Имеются существенные доказательства на животных моделях и достаточно накопленных исследованиях на людях, что секреция ОХТ является пульсирующей, особенно в ответ на физиологические раздражители. Например, импульсный характер выброса ОКС были обнаружены как у беременных, так и у небеременных овец [30]. Период полу-жизни ОКС в кровотоке порядка 5-7 минут [31, 32], и это требует высокочувствительных, а порой даже нескольких комбинаций методов выявления данного гормона в крови у исследуемых. У кормящих женщин, пульсирующая секреция ОКС была обнаружена примерно с 1-2 импульсами за 20-минутный период отбора проб [34]. Большинство исследований пульсации ОКС у людей были сосредоточены на характеристику динамики секреторной функции гормона в ответ на физиологические стимулы, и меньшее количество работ исследовали секреторную активность ОКС в покое. В одном исследовании, деконволюционный анализ концентраций ОХТ в сыворотке, полученных в течение ночи у 5 здоровых мужчин, продемонстрировал пульсирующую секрецию ОКС, со средним интервалом между импульсами 27 ± 4 минуты [35].

Что же касается, влияния половых стероидов на передачу сигналов, то эстроген изменяет передачу сигналов ОКС, влияя как на секрецию, так и экспрессию рецептора ОКС [32]. У грызунов значительно повышена экспрессия гена, кодирующего ген рецептора окситоцина как в мозге, так и в матке в ответ на эстроген [18]. При исследовании концентрации ОКС в крови у здоровых женщин в течение менструального цикла не было обнаружено разницы между фолликулярной и лютеиновой фазами [36]. Исследование показало, что концентрации ОКС в сыворотке натощак и после приема пищи были ниже у женщин в период от ранней до средней фолликулярной фазы, когда уровень эстрадиола низкий по сравнению с лютеиновой фазой цикла [37]. Другие исследования на людях показали, что как эндогенное увеличение концентрации эстрогенов в овуляторной фазе менструального цикла, так и в ответ на пероральный прием эстрогена, например

при лечении пероральными контрацептивами, приводит к увеличению концентрации ОКС в крови [10]. Эстроген дополнительно усиливает эффекты ОКС за счет увеличения экспрессии рецепторов гормона. Что же касается других стероидных гормонов, то было установлено возможное влияние прогестерона на экспрессию ОКС-рецепторов на клеточной поверхности за счет косвенного воздействия на метаболизм холестерина [31]. Было высказано предположение, что и тестостерон также влияет на передачу сигналов от окситоцина как косвенно через его ароматизацию до эстрадиола, и / или напрямую, через передачу сигнала посредством андрогенов. В частности, у крыс введение тестостерона увеличивало связывание ОКС с его собственными рецепторами, в том числе и в ПВЯ гипоталамуса [22], который является главной структурой регуляции метаболизма. В свете предполагаемого влияния половых стероидов на продукцию окситоцина и его действие, дальнейшие исследования необходимы для установления точных механизмов влияния ОКС на метаболизм в организме человека.

Показано, что перед рождением ОТ матери проникает через плаценту в церебральный кровоток плода и подготавливает мозг к гипоксии во время родов через изменение типа ГАМК-рецептора, опосредованно переключая процессы возбуждения на преимущественно тормозные [15]. Возможно, этот механизм, а также антиоксидантные и иммуностимулирующие функции ОТ определяют пик его секреции в 2.00–2.30 ночи, предвещающий завершение первой медленноволновой стадии сна, которая сопряжена с падением частоты дыхания и артериального давления, нарастающей гипоксией и снижением температуры тела. Нарастающая гипоксия вызывает секрецию лептина из пре- и адипоцитов, пик которой совпадает с окситоцином на этой стадии сна. Известный как ингибитор аппетита и пищевого поведения, лептин усугубляет гипоксию, подавляя частоту дыхания на уровне медуллярной зоны вдоха [15]. Способность ОТ облегчать периферический интероцептивный вход к нейронам ядра солитарного тракта [12] может способствовать участию нонапептида в переключении от гиповентиляции на медленноволновой стадии сна к гипервентиляции — на быстроволновой.

Очевидно, что следствием недостаточности трии тетраидтиронинов, в норме поступающих новорожденному с материнским молоком, является не только тканевая гипоксия и снижение температуры тела, но и гиперкомпенсаторная продукция тиролиберина нейронами его гипоталамуса [2]. В норме тиролиберин, наряду с соматотропином, усиливает секрецию аденогипофизом соматотропина [11]. Поскольку репродуктивные органы и гонады отнесены к числу основных мишеней соматотропина, наряду с костной тканью и гепатоцитами, он в настоящее время рассматривается как один из гормонов с гонадотропной функцией [32]. Этим определяются и гендерные особенности его продукции: большая масса репродуктивной системы обуславливает у женщин более частые пики секреции и высокую концентрацию соматотропина в крови по сравнению с мужчинами. Следовательно, гиперсекреция тиролиберина у детей с синдромом НОМ, обуславливая повышенный уровень продукции соматотропина, может быть одним из факторов ускоренного полового созревания и, через тиреоидные гормоны, — подавления экспрессии рецептора ОТ [37].

Роль ОКС в родах человека и животных явно установлена, так как уже известно, что стимуляция сокращения матки является одной из главных его функций. До сих пор удивительно, что точный механизм того, как осуществляется эта стимуляция, еще четко не определена. Окситоцин-рецептор относится к родопсиновому типу (класс 1) суперсемейства рецептора связанного с G-белком рецептора. В матке белок Gαq/11 соединяется с фосфолипазой-β, которая контролирует процесс гидролиза фосфоинозитид-бис-фосфата в инозитол-трифосфат и диацилглицерин. В свою очередь, они контролируют мобилизацию кальция из внутриклеточного пространства (саркоплазматический ретикулум) и активацию протеинкиназы типа С, соответственно. Высвобождение кальция из саркоплазматического ретикулума

вызывает сокращения гладкой мускулатуры за счет стимуляции кальций-зависимого кальмодулина, который, в свою очередь, активирует киназу легкой цепи миозина (КЛЦМ). Последующее фосфорилирование регуляторных легких цепей миозина с помощью КЛЦМ вызывает циклирование перекрестного мостика и генерацию силы сокращения [7]. Вышеупомянутый механизм, то есть высвобождение кальция из внутриклеточных запасов и Са-зависимая активация кальмодулина и КЛЦМ, считается каноническим путем стимуляции матки окситоцином. Однако при более внимательном рассмотрении становится ясно, что механизм действия окситоцина более сложен [8,9]. Имеются данные, позволяющие предположить, что Са из внеклеточных источников также способствует индуцированному окситоцином повышению внутриклеточного свободного Са, поскольку стимулированное окситоцином повышение кальция снижается в отсутствие внешнего Са в удаленном миометрии и в клетках интактного миометрия женщины [10]. За это может быть ответственен ряд механизмов притока Са. В таких тканях, как амнион и децидуальная ткань (маточный эпителий), также были задокументированы доказательства передачи сигналов рецепторам окситоцина. Например, в амниотической оболочке у кроликов в конце беременности сообщалось о повышении заедирования рецепторов окситоцина, а связывание окситоцина с его рецептором было значительно выше в плодных оболочках человека с началом наступления родов [42, 43]. В исследованиях Terzidou et al. продемонстрировано увеличение концентрации мРНК и белка рецептора ОКС в эпителиальных клетках амниона человека с началом родов, а инкубация этих клеток с окситоцином имитирует активацию циклооксигеназы 2 и синтеза простагландина E₂, через внеклеточный сигнал-регулируемый путь передачи сигнала протеинкиназе [34]. Экспрессия гена и рецептора окситоцина также была обнаружена в хорионе и децидуальной оболочке человека [35]. Воздействие окситоцина на децидуальную оболочку у женщин приводит к стимуляции продукции простагландина F_{2α} [36,37]. Механизм этого может включать митоген-активируемую протеинкиназную систему, что, возможно, связано с активностью протеинкиназы-С [38]. Простагландины сами по себе являются ключевыми модуляторами сокращения миометрия, поэтому это предполагает наличие дополнительной роли для передачи сигналов от рецепторов окситоцина в тканях матки, посредством чего окситоцин может взаимодействовать как непосредственно с миометрием при стимуляции сокращений матки, так и косвенно, через образование простагландинов в других тканях. Регуляцию утеротонической активности окситоцина можно рассматривать с двух сторон: 1) изменения концентрации окситоцина в циркуляции и 2) изменения экспрессии рецептора ОКС или его чувствительности.

На уровне пресинаптической мембраны ГК подавляют также активацию нейротрофином мозга мембранного транспортера глутамата и выделение этого возбуждающего медиатора. Необходимым условием этого эффекта является внутриклеточное взаимодействие рецепторов ГК и нейротрофина мозга (trk B) при участии фосфолипазы C γ [13]. Описанное воздействие ГК на секрецию глутамата и эндоканнабиноидов можно расценить как проявление протекторного (предупреждение истощения глутамата, блокирование апоптоза, обусловленного NMDA рецепторами к глутамату) и противовоспалительного влияния этих стероидов на мозг. В отношении ОТ и вазопрессина,

секретируемых нейронами гипоталамуса и совместно с кортиколиберином активирующих секрецию кортикотропина, этот эффект ГК представляет собой механизм отрицательной обратной связи. Так, показано [6, 14], что через взаимодействие GR с (β -субъединицей Gs-белка (G β в постсинаптической мембране нонапептидергического нейрона ГК активируют нейрональную синтазу оксида азота (nNOS) и ретроградно выделяющийся NO подавляет секрецию ОТ и вазопрессина аддитивно тормозному воздействию ГАМК [33]. Таким образом ГК могут быстро сдвигать соотношение возбуждающих и тормозных воздействий на нонапептидергические нейроны к преобладанию тормозных. В частности, этот механизм может лежать в основе подавления ГК синтеза ОТ и вазопрессина при ответе на осмотический стресс [34]. Менее изучены механизмы внегеномного ингибирующего влияния тестостерона на секрецию нонапептидов [32, 36].

В тканях миометрия человека уровни мРНК рецептора ОКС и его плотность увеличиваются в начале родов, что объясняется опосредованным увеличением чувствительности миометрия к окситоцину в доношенном сроке [25-27]. Установлено, что OXTR имеют низкую экспрессию на ранних сроках беременности, но к 37-41 неделе увеличивается в 12 раз и максимально выражен в начальной стадии родов. Интересен факт того, что количество OXTR в миометрии увеличивается как при недоношенной, так и при доношенной беременности [25]. Подобно продукции окситоцина, экспрессия рецептора окситоцина не ограничивается миометрием. Экспрессия OXTR хорионом в децидуальной ткани также увеличивается во время родов [29], и существуют пространственные различия между экспрессией OXTR в тканях матки. Например, в миометрии экспрессия OXTR оказалось выше на уровне дна матки по сравнению с нижним сегментом [25,30]. Предполагается, что такое пространственное распределение рецепторов позволяет увеличить сократительную силу, возникающую в области дна матки. В то время как нижний сегмент остается расслабленным и, следовательно, будет способствовать опусканию плода и выходу во время родов.

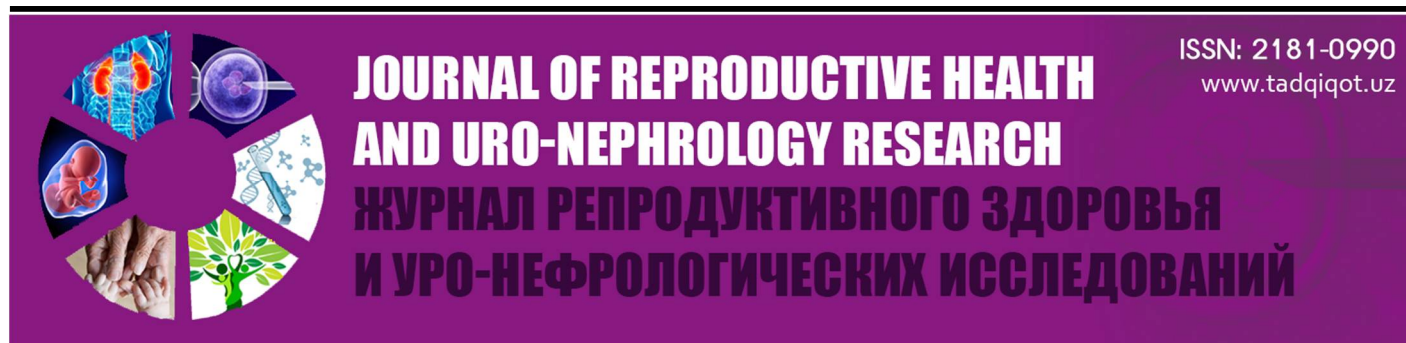
Таким образом, согласно анализу литературы, в настоящее время считается, что изменение экспрессии рецепторов (количество и расположение), а не концентрация уровня гормона в крови оказывает основное влияние для наступления и прогрессирования родов [29].

Данный обзор был направлен на то, чтобы найти и описать текущие данные об эпигенетических изменениях гена окситоцина и гена рецептора окситоцина, его связи с деторождением у людей, и потенциальные последствия любых изменений и мутаций в гене, для матери и ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. Были найдены доказательства того, что метилирование гена рецептора окситоцина может оказывать влияние на ход родового процесса. Имеются убедительные доказательства влияния окситоцина на социальное поведение и антистрессовые эффекты как у матери, так и у новорожденного. Но все же, остается неизученным до конца эффект влияния изменений в гене рецептора окситоцина и его экспрессии на сократительную функцию миометрия. Данное направление исследования позволило бы найти вопросы на такие глобальные проблемы акушерства, как атонические кровотечения, преждевременные роды, неуспешная индукция родов, переношенная беременность. Необходимы дальнейшие фундаментальные изыскания в данной области.

Использованная литература:

1. Aguilar HN, Tracey CN, Tsang SC, McGinnis JM, Mitchell BF. Phos-tag-based analysis of myosin regulatory light chain phosphorylation in human uterine myocytes. *PloS one*. 2011; 6(6): e20903.
2. Arrowsmith S, Quenby S, Weeks A, Burdya T, Wray S. Poor spontaneous and oxytocin-stimulated contractility in human myometrium from postdates pregnancies. *PloS one*. 2012; 7(5): e36787.
3. Arrowsmith, S.; Wray, S. Oxytocin: Its Mechanism of Action and Receptor Signalling in the Myometrium. *J. Neuroendocr.* 2014, 26, 356–369.
4. Arthur P, Taggart MJ, Zielnik B, Wong S, Mitchell BF. Relationship between gene expression and function of uterotonic systems in the rat during gestation, uterine activation and both term and preterm labour. *The Journal of physiology*. 2008; 586(Pt 24): 6063-76.

5. Aulinas A, Pulumo RL, Asanza E, Mancuso CJ, Slattery M, Tolley C, Plessow F, Thomas JJ, Eddy KT, Miller KK, Klibanski A, Misra M, Lawson EA. Endogenous Oxytocin Levels in Relation to Food Intake, Menstrual Phase, and Age in Females. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2019;104(4):1348-56. doi: 10.1210/je.2018-02036.
6. Bugg GJ, Siddiqui F, Thornton JG. Oxytocin versus no treatment or delayed treatment for slow progress in the first stage of spontaneous labour. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013; 6CD007123.
7. Buxton IL, Vittori JC. Cholesterol depletion enhances both spontaneous and agonist-evoked uterine smooth muscle contractions in a reversible manner. *Proceedings of the Western Pharmacology Society*. 2005; 48126-8.
8. Cetisli N.E.; Arkan G.; Top E.D. Maternal attachment and breastfeeding behaviors according to type of delivery in the immediate postpartum period. *Rev. Assoc. Médica Bras*. 2018, 64, 164–169.
9. Chaplin, J.; Kelly, J.; Kildea, S.V.; Information, P.E.K.F.C. Maternal perceptions of breastfeeding difficulty after caesarean section with regional anaesthesia: A qualitative study. *Women Birth* 2016, 29, 144–152.
10. Chen, F.S.; Kumsta, R.; Von Dawans, B.; Monakhov, M.; Ebstein, R.P.; Heinrichs, M. Common oxytocin receptor gene (OXTR) polymorphism and social support interact to reduce stress in humans. *Proc. Natl.Acad. Sci. USA* 2011, 108, 19937–19942.
11. Füeg, F.; Santos, S.; Haslinger, C.; Stoiber, B.; Schäffer, L.; Grünblatt, E.; Zimmermann, R.; Simões-Wüst, A.P. Influence of oxytocin receptor single nucleotide sequence variants on contractility of human myometrium: An in vitro functional study. *BMC Med. Genet*. 2019, 20, 1–7.
12. Hudson CA, Heesom KJ, Lopez Bernal A. Phasic contractions of isolated human myometrium are associated with Rho-kinase (ROCK)-dependent phosphorylation of myosin phosphatase-targeting subunit (MYPT1). *Molecular human reproduction*. 2012; 18(5): 265-79.
13. Jonas, W.; Johansson, L.; Nissen, E.; Ejdebäck, M.; Ransjö-Arvidson, A.; Uvnäs-Moberg, K. Effects of Intrapartum Oxytocin Administration and Epidural Analgesia on the Concentration of Plasma Oxytocin and Prolactin, in Response to Suckling During the Second Day Postpartum. *Breastfeed. Med*. 2009, 4, 71–82.
14. Jong TR, Menon R, Bludau A, Grund T, Biermeier V, Klampfl SM, Jurek B, Bosch OJ, Hellhammer J, Neumann ID. Salivary oxytocin concentrations in response to running, sexual Downloaded from <https://academic.oup.com/edrv/advance-article-abstract/doi/10.1210/endrev/bnz012/5658523> by guest on 06 December 2019 Accepted Manuscript self-stimulation, breastfeeding and the TSST: The Regensburg Oxytocin Challenge (ROC) study. *Psychoneuroendocrinology*. 2015; 62:381-8. doi: 10.1016
15. Kim, S.H.; Bennett, P.R.; Terzidou, V. Advances in the role of oxytocin receptors in human parturition. *Mol. Cell. Endocrinol*. 2017, 449, 56–63.
16. Lartey J, Lopez Bernal A. RHO protein regulation of contraction in the human uterus. *Reproduction (Cambridge, England)*. 2009; 138(3): 407-24.
17. Leng G, Sabatier N. Measuring Oxytocin and Vasopressin: Bioassays, Immunoassays and Random Numbers. *J Neuroendocrinol*. 2016;28(10). doi: 10.1111/jne.12413. PubMed PMID: 27467712
18. Maejima Y, Sakuma K, Santoso P, Gantulga D, Katsurada K, Ueta Y, Hiraoka Y, Nishimori K, Tanaka S, Shimomura K, Yada T. Oxytocinergic circuit from paraventricular and supraoptic nuclei to arcuate POMC neurons in hypothalamus. *FEBS letters*. 2014;588(23):4404- 12. doi: 10.1016/j.febslet.2014.10.010.
19. Meddle SL, Bishop VR, Gkoumassi E, van Leeuwen FW, Douglas AJ. Dynamic changes in oxytocin receptor expression and activation at parturition in the rat brain. *Endocrinology*. 2007; 148(10): 5095-104.
20. Moberg, K.U.; Handlin, L.; Kendall-Tackett, K.; Petersson, M. Oxytocin is a principal hormone that exerts part of its effects by active fragments. *Med. Hypotheses* 2019, 133, 109394.
21. Moberg, K.U.; Handlin, L.; Petersson, M. Neuroendocrine mechanisms involved in the physiological effects caused by skin-to-skin contact—With a particular focus on the oxytocinergic system. *Infant Behav. Dev*. 2020, 61, 101482.
22. Olza, I.; Uvnäs-Moberg, K.; Ekström, A.; Leahy-Warren, P.; Karlsdottir, S.I.; Nieuwenhuijze, M.; Villamea, S.; Hadjigeorgiou, E.; Kazmierczak, M.; Spyridou, A.; et al. Birth as a neuro-psycho-social event: An integrative model of maternal experiences and their relation to neurohormonal events during childbirth. *PLoS ONE* 2020, 15, e0230992.
23. Perello M, Raingo J. Leptin activates oxytocin neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in both control and diet-induced obese rodents. *PloS one*. 2013;8(3):



УДК 618.3+618.5

**Закирова Нодира Исламовна**Самаркандский Государственный Медицинский Университет
Самарканд, Узбекистан**Закирова Фотима Исламовна**Самаркандский Государственный Медицинский Университет
Самарканд, Узбекистан**Абдуллаева Нигора Эркиновна**Самаркандский Государственный Медицинский Университет
Самарканд, Узбекистан**ФАКТОРЫ РИСКА МАТЕРИНСКОЙ СМЕРТНОСТИ****For citation:** Zakirova Nodira Islamovna, Zakirova Fotima Islamovna, Abdullaeva Nigora Erkinovna, Risk factors for maternal mortality, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol 4, issue 3, pp 86-89<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8306083>**АННОТАЦИЯ**

Материнская смертность является интегрирующим показателем здоровья женщин репродуктивного возраста и отражает популяционный итог экономических, социально-гигиенических и медико-организационных факторов, является индикатором, характеризующим деятельность службы охраны здоровья женщин и детей. В статье приведены факторы риска материнской смертности, проанализирована первичная медицинская документация 70 умерших женщин в Самаркандской области РУз, проведена оценка качества и анализ ошибок, даны пути ее снижения.

Ключевые слова: материнская смертность, материнская заболеваемость, осложнения беременности, осложнения родов, риск материнской смертности, профилактика материнской смертности.

Zakirova Nodira IslamovnaSamarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan**Zakirova Fotima Islamovna**Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan**Abdullaeva Nigora Erkinovna**Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan**RISK FACTORS FOR MATERNAL MORTALITY****ABSTRACT**

Maternal mortality is an integrating indicator of the health of women of reproductive age and reflects the population outcome of economic, socio-hygienic and medico-organizational factors, is an indicator characterizing the activities of the women's and children's health service. The article presents the risk factors of maternal mortality, analyzes the primary medical documentation of 70 deceased women in the Samarkand region of the Republic of Uzbekistan, evaluates the quality and error analysis, and provides ways to reduce it.

Keywords: maternal mortality, maternal morbidity, pregnancy complications, childbirth complications, risk of maternal mortality, prevention of maternal mortality.

Zakirova Nodira IslamovnaSamarqand Davlat Tibbiyot Universiteti
Samarqand, O'zbekiston**Zakirova Fotima Islamova**

Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti
Samarqand, O'zbekiston
Abdullayeva Nigora Erkinovna
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti
Samarqand, O'zbekiston

ONALAR O'LIMI UCHUN XAVF OMILLARI

ANNOTATSIYA

Onalar o'limi reproduktiv yoshdagi ayollar sog'lig'ining ajralmas ko'rsatkichidir va iqtisodiy, ijtimoiy-gigiena va tibbiy-tashkiliy omillarning populyatsion natijalarini aks ettiradi, ayollar va bolalar salomatligini muhofaza qilish xizmati faoliyatini tavsiflovchi ko'rsatkichdir. Maqolada onalar o'limi uchun xavf omillari keltirilgan, O'zbekiston Respublikasining Samarqand viloyatida vafot etgan 70 nafar ayolning birlamchi tibbiy hujjatlari tahlil qilingan, sifatni baholash va xatolar tahlili o'tkazilgan, uni kamaytirish yo'llari berilgan.

Kalit so'zlar: onalar o'limi, onalar bilan kasallanish, homiladorlikning asoratlari, tug'ilishning asoratlari, onalar o'limi xavfi, onalar o'limining oldini olish.

Актуальность исследования. Укрепление здоровья женщин, профилактика материнской смертности (МС), уменьшение летального исхода и поиск новых направлений решения организационных, лечебно-профилактических, тактических задач – одна из актуальных проблем здравоохранения Республики Узбекистан. В стратегических документах Президент Республики Узбекистан Ш.М. Мирзиёев определил здоровье матери и ребенка главным приоритетом для настоящего и будущего развития нашей страны, указал на необходимость снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. [1,5,7,9]

Материнская смертностью (МС) – одна из основных показателей цивилизованности страны, который трудно переоценить в современном мировом сообществе. По данным ВОЗ, ежедневно 830 женщин в мире погибают от приобретаемых причин, связанных с беременностью и родами, 99% всех случаев материнской смертности происходит в развивающихся странах.[1,8,9] В 2020 г почти 287000 женщин умерли при беременности, в родах и послеродовом периоде, каждые 2 минуты происходил 1 случай МС. В развивающихся странах показатель МС составляет 100-300 на 100000 живорожденных, тогда как в развитых – 7-15 на 100000 живорожденных. Более половины случаев МС приходится на Азию, где ежегодно погибает почти треть миллиона женщин. Высоким показателям МС способствуют взаимосвязанные факторы, как экономические, социальные, так и медицинские.[2,6,10,11]

Несмотря на то, что за период с 2000 по 2020гг. показатель МС в мире снизился почти на 34%, на сегодняшний день трудно определить, какое количество и от каких причин погибают женщины от аборт, при беременности и в родах. Проблема профилактики и снижения материнской заболеваемости и смертности актуальна ввиду того, что большинство этих смертей можно предотвратить, данная проблема активно решается в нашей стране и за рубежом, ей посвящены многочисленные исследования ВОЗ. [13,14] В период с 2016-2030гг., в соответствии с Повесткой дня устойчивого развития тысячелетия, цель состоит в уменьшении глобального показателя МС до менее 70 на 100 000 живорожденных. [3,4,8,12,15] Все это обуславливает актуальность данной проблемы и требует научного анализа факторов риска МС.

Цель исследования: Углубленное изучение факторов риска МС, разработка и внедрение комплекса мероприятий по профилактике МС, обоснование резервов ее дальнейшего снижения.

Задачи исследования

1. Установить социальные и клиничко-анамнестические факторы риска МС, характерные для Самаркандской области Республики Узбекистан
2. Обосновать и внедрить систему мероприятий по снижению МС.

Материал исследования. Проанализирована первичная медицинская документация 70 умерших женщин в Самаркандской области РУз, проведена оценка качества и анализ ошибок, выявлены факторы риска МС на этапах оказания медицинской помощи, приведшие к смерти.

Результаты исследования. Проблема снижения МС и поиск новых направлений решения организационных, лечебно-

диагностических, тактических задач диктует необходимость анализа факторов риска МС.

Высоким показателям МС способствуют взаимосвязанные факторы, в том числе беременность высокого риска и нежелательная беременность, отсутствие доступа к услугам по планированию семьи, качественной ante-, intra-, и постнатальной помощи, осложнения, такие как кровотечения, инфекции, гипертензивные состояния, обструктивные роды, аборты, при которых медицинская и неотложная помощь была неадекватной.

Определение структуры МС, ее причин имеет чрезвычайно важное значение. В некоторых случаях причина МС остается невыясненной ввиду, например, перевода женщины в другое лечебное учреждение, где она погибает, а в свидетельстве о смерти может даже не упоминаться наличие беременности. Это, естественно, сказывается не только на структуре МС, но и ее показателе.

На уровень показателя МС, в определенной степени, влияют такие экономические факторы, как низкий экономический статус женщин, ее решение и способность получать антенатальный уход. Антенатальный уход чрезвычайно важен для раннего выявления женщин группы высокого риска. Хотя многие осложнения беременности и родов можно прогнозировать с помощью профилактических мер, таких как, например скрининг в антенатальном периоде, этих мер недостаточно для предотвращения материнских смертей.

Важное значение имеет также для многих женщин доступ к неотложной помощи. Акушерские кровотечения являются одной из первых причин МС, они приводят к неблагоприятному исходу в случаях нарушения гемостаза (2). Наиболее частой причиной летального исхода беременности и родов от кровотечений является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты ПОНРП (11-45%), а также кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периодах (24,2%). ДВС наблюдался в 7 случаях (10,0%), массивные кровотечения можно было прогнозировать, они возникли на определенном клиническом фоне. Следует отметить, что в большинстве случаев имелись факторы риска и возможность предотвращения кровотечений и геморрагического шока, такие как, правильная организация наблюдения за беременными с известными группами высокого риска, угрожаемых по развитию кровотечений, соблюдение этапности госпитализации, своевременность и полнота объема лечебных мероприятий, своевременное оказание экстренной хирургической помощи и др..

Анализ МС от кровотечений показал, что алгоритм остановки кровотечений, данный в национальных руководствах, актуален, система мероприятий по борьбе с кровотечениями, внедрение единого протокола лечения акушерских кровотечений, безопасные и эффективные средства в профилактике осложнений сокращают частоту полиорганной, сердечно-сосудистой, церебральной дисфункции, коагулопатии, уменьшают долю массивных кровопотерь. Профилактическое или ранее начало применения факторов, влияющих на гемостаз, в тех случаях, когда прогнозируется массивное кровотечение, позволяет в ряде случаев избежать гистерэктомии. Основными дефектами в оказании медицинской помощи явились: недооценка тяжести состояния

беременной; неправильный выбор метода родоразрешения; нарушение протокола ведения родов; неквалифицированное ведение послеоперационного периода, недооценка величины истинной кровопотери.

Районные, сельские больницы должны быть укомплектованы кадрами и полностью оснащены для оказания экстренной медицинской помощи. Ввиду нехватки врачей в определенных родовспомогательных учреждениях, следует обучить акушеров и других медицинских работников методам профилактики и неотложной помощи при акушерских осложнениях. Например, риск кровотечений можно эффективно уменьшить при акушерских кровотечениях при оценке состояния родильницы, цвета кожных покровов, А/Д, пульса, частоты дыхания, важно определение тонуса матки. Своевременный массаж матки, использование утеротонических средств, определение объема кровопотери, определение шокового индекса Альговера, катетеризация периферической вены, инфузия кристаллоидов к диагностированному объему кровопотери в соотношении 2:1 и др. способствуют профилактике массивных послеродовых кровотечений.

Гипертензивные состояния при беременности остаются одной из основных причин МС (4,5,6). Вследствие запоздалой диагностики осложнения, развития полиорганной недостаточности, неадекватной терапии и нерационально выбранного срока и метода родоразрешения умерли 17 женщин (24,3%). Гипертензивные расстройства, преэклампсию, эклампсию следует выявлять и надлежащим образом лечить во избежание судорог и других жизнеугрожающих осложнений. Особенно важно распознавание ранних, сигнальных симптомов преэклампсии. Запоздалая диагностика преэклампсии, отсутствие должного внимания генерализованным отекам, в том числе печени, стойкой артериальной гипертензии, не купирующейся медикаментозно, рост печеночных ферментов и уровня мочевины в послеродовом периоде, развитие полиорганной недостаточности и ранняя экстубация пациенток способствовали летальному исходу. Особенно тяжело протекали формы, обусловленные аутоиммунной патологией – HELLP синдромом, антифосфолипидным синдромом, гепатозом. В основе антифосфолипидного синдрома, ДВС синдрома был синдром системного воспалительного ответа, который вызвал полиорганную недостаточность.

Перитонит после кесарева сечения наблюдался в 1 (1,4%) случае, летальный исход был связан с развитием сепсиса, с ростом лейкоцитов и лейкоцитарным инфекционным индексом, прогрессированием расстройств системы гемостаза со снижением протромбинового индекса на фоне интенсивной терапии, включавшего санацию очага инфекции, антибактериальную терапию. Послеродовые инфекции можно исключить путем соблюдения надлежащей гигиены и своевременного выявления и лечения ранних признаков инфекции, воспалительных и экстрагенитальных заболеваний (правильное использование антибиотиков, назначение антианемических препаратов). Акушерскую практику необходимо строить на современных представлениях о синдроме системного воспалительного ответа, аутоиммунной патологии, генетически обусловленной и приобретенной тромбофлебии (3,6) Для профилактики инфекций важное значение имеет соблюдение чистоты во время родов, распознавание ранних признаков гнойно-септических осложнений.

В последнее время среди причин МС возросло число ЭГЗ. МС во многом зависит от состояния здоровья беременных, и в первую очередь, их соматического статуса. 72, 8% умерших сопутствовали ЭГЗ, беременность была противопоказана (4) женщинам, летальный исход наступил в 7 случаях (10,0%), доминирующими причинами смерти матерей явились вирусный гепатиты и сердечно-сосудистые заболевания.

Улучшение условий жизни и здоровья беременных – это наша задача и задача государства, при ее выполнении показатели МС уменьшатся. Следует отметить, что аутопсия произведена у 30 (42,9%), женщин. Одной из главных задач патологоанатомической

службы является обеспечение достоверности данных о причинах МС. Нами отмечены некоторые расхождения в формулировках заключительного клинического и патологоанатомического диагнозов, выяснение истинной причины смерти было в ряде случаев затруднительным что, соответственно, снижает информативную ценность структуры МС.

Анализ историй родов умерших женщин показывает, что большинство их имели ряд осложнений при беременности и в родах. Особо серьезной проблемой является то, что на каждую женщину, находящейся в тяжелом состоянии и выжившей, приходится гораздо больше осложнений, вызванных родами, таких, как, например, осложнения инфекции могут привести к заболеваниям органов малого таза, и в последующем, к бесплодию, obstructивные роды - к недержанию мочи, опущению и выпадению матки и т.д., что усугубляет хронические страдания и ухудшает качество жизни женщин. Одной из форм материнской заболеваемости является развитие мочеполовых и ректовагинальных свищей, пролапсов половых органов. Они, как правило, являются результатом травмы при длительных obstructивных родах или иногда могут быть обусловлены инструментальным родоразрешением. Эти женщины в последующем нуждаются в дорогостоящих пластических операциях, а иногда ввиду отсутствия условий для их выполнения, эти осложнения остаются скрытыми до конца жизни женщины. Таким образом, тяжелые акушерские осложнения могут оставить после себя неизгладимый мучительный след.

Анализируя факторы, приводящие к МС, можно отметить, что имеют значение следующие:

- Социально-экономические факторы (плохое здоровье женщины, отсутствие или низкое образование, тяжелая работа женщин, трудности за уходом за детьми и ведению домашней работы, недостаточная культура (запрет на питание во время беременности, и др), что приводит к хронической усталости и болезням), неудовлетворительные внутрисемейные отношения, проживание вдали от крупных лечебных учреждений, отдаленное расположение медицинских учреждений, недостаток транспорта)

- Клинико-анамнестические факторы (поздняя постановка на учет по беременности, тяжесть состояния, хроническая анемия в анамнезе, анемия беременных, сопутствующие экстрагенитальные заболевания, инфекции влагалища и половых органов и др).

- Акушерские осложнения, такие как кровотечения (аборт, внематочная беременность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, атония матки и др), гипертензивные состояния при беременности (преэклампсия тяжелой степени, эклампсия, HELLP - синдром, острый жировой гепатоз печени и др), затрудненные (obstructивные) роды, при которых распознавание ранних признаков опасности имеет неопределимое значение, в связи с чем следует обучить акушеров, врачей распознаванию ранних признаков неудовлетворительного прогресса в родах.

- Репродуктивные факторы (возраст беременной, паритет беременности и родов)

- Нежелательная беременность

- Тактические факторы (квалификация врача и среднего мед.персонала, неадекватное лечение (ошибочные действия медицинского персонала, медицинские оплошности, недостаточное лечение тяжелых акушерских осложнений).

- Организационные факторы медицинского обслуживания: отсутствие доступа услуг по охране материнства, плохое медицинское обслуживание, недостаточное количество обученного персонала, недостаточное количество материала, например, крови, наркотиков, оборудования, лекарств, а также недостаток кадров.

Таким образом, ведущие факторы риска реализуются при неполном и недостаточно качественном объеме медицинской помощи, при меньшей значимости диагностических ошибок.

Из приведенного выше данных можно рекомендовать следующие меры профилактики МС:

- Первоочередное внимание следует уделить развитию первичной медико-санитарной помощи, обеспечить эффективный антенатальный уход.

- Предгравидарная подготовка девочек, девушек- подростков и женщин с выделением в особую группу пациенток высокого риска неблагоприятного исхода беременности и родов, соблюдение интергенетического интервала между родами путем применения эффективной контрацепции, улучшение условий жизни и здоровья беременных имеет неопределимое значение.

- Важное значение имеет общественное образование, раннее выявление беременных групп высокого риска, выявление заболеваний, осложняющих беременность и роды, информирование женщин и их семей опасным симптомам беременности

- Улучшение экстренной медицинской помощи, обучение мед персонала распознавать факторы риска, связанные с возрастом, паритетом, отягаченным акушерским и гинекологическим анамнезом

-Повышение роли медицинских сестер, социальных работников, психологов, материальное стимулирование участковых врачей и средних медицинских работников за достигнутые результаты.

Все это будет способствовать профилактике и своевременному выявлению заболеваний у девочек, подростков и женщин, охвату диспансеризацией, рождению желанных здоровых детей.

Перспектива дальнейшего снижения МС состоит в использовании новых научных достижений. Таким образом, предоставление эффективного доступа к основным элементам

акушерской помощи женщинам из группы высокого риска на уровне первичной медико-санитарной помощи с использованием простых существующих технологий, своевременная диагностика, дифференцированное и патогенетическое лечение основных неотложных состояний в акушерской практике (кровотечений, преэклампсии, декомпенсации экстрагенитальных заболеваний и др.), обеспечение планового и экстренного мониторинга как средств эффективного выделения групп риска и контроля результативности и последующей медицинской помощи в учреждения III уровня, своевременное направление беременных групп высокого риска в специализированные родовспомогательные учреждения на лечение, согласно регионализации перинатальной помощи, улучшение существующих инфраструктур здравоохранения позволят снизить материнскую заболеваемость и смертность.

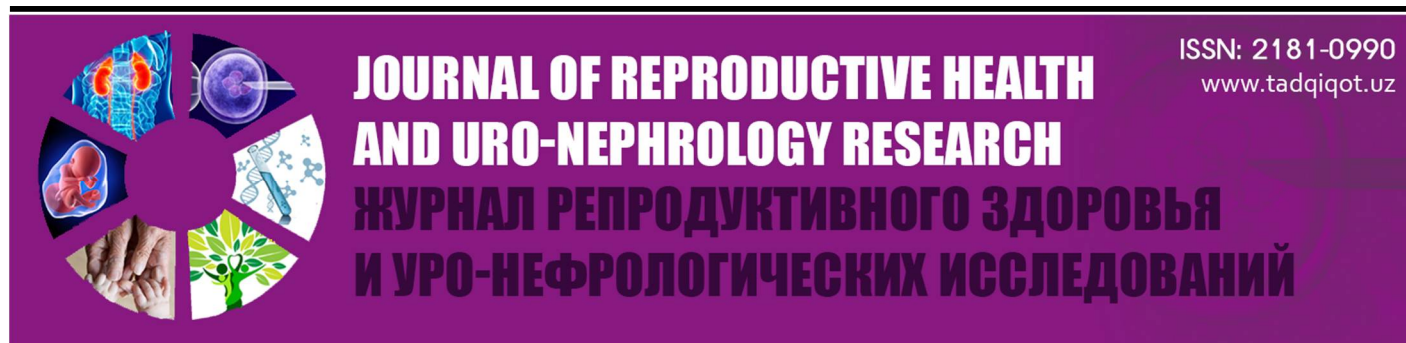
Современные достижения медицинской науки, внедрение передовых практик и технологий, соблюдение национальных стандартов и алгоритмов экстренной помощи, интенсивная терапия критических состояний и непрерывное повышение квалификации медицинского персонала вполне достаточны, чтобы не допустить случаев смерти женщин от причин класса «Осложнения беременности, родов и послеродового периода».

Выводы:

1. Женщины не должны погибать при беременности, в родах и послеродовом периоде
2. Усилия, направленные на предотвращение МС не только улучшат медицинское обслуживание всех беременных, но и укрепят здоровье всех женщин репродуктивного возраста

Использованная литература:

1. Закирова Н, Туракулова Ш., Эшматов С., Хасанова Д., Курбаниязова В.// Акушерские и перинатальные исходы беременности при артериальной гипотензии//Журнал проблемы биологии и медицины. С195-197. 2017
2. Закирова Н.И. // Материнская смертность в регионе с высокой рождаемостью// Акушерство и гинекология. С. 21-24. 1998
3. Закирова Н.И., Закирова Ф.И., Абдуллаева Н.Э.// Макросомия плода: современное состояние проблемы/ Современные подходы к стандартизации оказания медицинской помощи в акушерско-гинекологической практике/23.02.2022/ С. 144-146
4. Закирова Н.И., Закирова Ф.И.// Репродуктивное здоровье женщин Самаркандской области/ Проблемы биологии и медицины/ 2021- №1.1(126) / С. 101-103
5. Нацун Л.Н. /Здоровье женщин репродуктивного возраста//Социальные, культурные исследования и безопасность, — 2020 — №3. — С. 168-179
6. Закирова Н.И., Закирова Ф.И., Абдуллаева Н.Э.// Women's health and modern contraceptive technology after childbirth// Вестник фундаментальной и клинической медицины— 2022, — №3 (3) —Р 82-83.
7. Черненко Ю.В., Нечаев В.Н., Каткова Е.В./Врожденные пороки развития плода и новорожденного по данным перинатального центра Саратовской области//Саратовский научно-медицинский журнал— 2016, — 12(3) — С. 393-398



УДК 618.3.008.6



Джаббарова Юлдуз Касымовна
Ташкентский педиатрический медицинский институт
Ташкент, Узбекистан
Абдиева Сетора Ахмаджон кизи
Ферганский медицинский институт общественного здоровья
Фергана, Узбекистан

ФАКТОРЫ РИСКА РВОТЫ БЕРЕМЕННЫХ

For citation: Jabbarova Yulduz Kasymovna, Abdieva Setora Ahmadjon kizi, Risk factors for pregnancy vomiting, Journal of reproductive health and uro-nephrological research 2023, vol. 4, issue 3, pp. 90-94

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8303764>

АННОТАЦИЯ

По данным ACOG и других исследователей рвота встречается у 50–80% беременных и у 1,5–2% может переходить в тяжелую степень - hyperemesis gravidarum. Цель. Изучить факторы риска развития рвоты беременных у женщин Ферганской области. Материал и методы. Работа выполнена на базе Ферганского областного перинатального центра в 2022-2023гг. Проведено ретроспективное исследование историй болезни 123 женщин с рвотой беременных (РБ). Степень тяжести рвоты беременных оценивали по Г.М.Савнльевой [2018]. В работе использованы клинические, клинко-лабораторные и статистические методы исследования. Результаты. РБ проявлялась чаще в легкой (45,5%) и средней (44,7%) степени, тяжелая степень встречалась только у 9,8% пациенток. С учетом степени тяжести РБ изучены возраст, паритет, сроки обращения в стационар, акушерский анамнез, соматическая патология, особенности клиники. Выводы: К группе риска развития РБ тяжелой степени можно отнести повторнобеременных в возрасте 20-24 лет, домохозяйек, поступавших запоздало в сроки гестации 7-8 недель, что свидетельствовало об отсутствии у них знаний и/или несоблюдении режима питания, сна и отдыха - основных мер профилактики развития раннего токсикоза беременных. К факторам риска РБ относятся перенесенная неразвивающаяся беременность, железодефицитная анемия, инфекция мочевых путей.

Ключевые слова: рвота беременных, степени тяжести, факторы риска, гиперемезис гравидарум

Djabbarova Yulduz Kasymovna
Tashkent Pediatric Medical Institute
Tashkent, Uzbekistan
Abdieva Setora Ahmadjon kizi
Ferghana Melitsy Institute of Public Health
Fergana, Uzbekistan

RISK FACTORS FOR PREGNANCY VOMITING

ABSTRACT

According to ACOG and other researchers, vomiting occurs in 50-80% of pregnant women and in 1.5-2% can become severe - hyperemesis gravidarum. Purpose of the study/ To study the risk factors of vomiting of pregnant women in the Fergana region. Material and methods. The work was performed on the Ferghana Regional Perinatal Center in 2022-2023. A retrospective study of the case histories of 123 women with vomiting pregnant (VP) was carried out. The severity of vomiting in pregnant women was assessed by G.M. Savnlyeva [2018]. We used clinical, clinical-laboratory and statistical research methods. Results. VP manifested itself more often in mild (45.5%) and moderate (44.7%) degrees, a severe degree occurred only in 9.8% of patients. Taking into account the severity of VP, age, parity, terms of admission to the hospital, obstetric anamnesis, somatic pathology and clinical features were studied. Conclusions: The risk group for the development of severe VP can include multi-pregnant women aged 20-24 years, housewives who arrived late at the gestational age of 7-8 weeks, which indicated their lack of knowledge and / or non-compliance with diet, sleep and rest - the main measures to prevent the development of early toxicosis of pregnant women. Risk factors for VP include a previous non-developing pregnancy, iron deficiency anemia, urinary tract infection.

Keywords: vomiting of pregnant women, severity, risk factors, hyperemesis gravidarum**Djabbarova Yulduz Qosimovna**

Toshkent pediatriya tibbiyot instituti

Toshkent, O'zbekiston

Abdieva Setora Ahmadjon qizi

Farg'ona Melitsiy nomidagi sog'liqni saqlash instituti

Farg'ona, O'zbekiston Respublikasi

HOMILALILIKDA QISHISHNING XAVF FATORLARI**ANNOTATSIYA**

ACOG va boshqa tadqiqotchilarning ma'lumotlariga ko'ra, qusish homilador ayollarning 50-80% da uchraydi va 1,5-2% da og'ir bo'lishi mumkin - giperemesis gravidarum. Maqsad. Farg'ona viloyatida homilador ayollarda qusishning xavf omillarini o'rganish. Materiallar va usullar. Farg'ona viloyati perinatal markazida 2022-2023-yillarda olib borilgan ishlar bo'lib, 123 nafar homiladorlik qusish (HQ) bilan kasallangan ayollarning kasallik tarixi retrospektiv o'rganildi. Homilador ayollarda qusishning og'irligini G.M.Savelyevaning taklifiga binoan baholagan [2018]. Ishda klinik, klinik-laboratoriya va statistik tadqiqot usullaridan foydalanilgan. Natijalar. HQ engil (45,5%) va o'rtacha (44,7%) darajada ko'proq namoyon bo'ldi, og'ir daraja bemorlarning atigi 9,8 foizida sodir bo'ldi. HQning og'irligini hisobga olgan holda, yoshi, pariteti, kasalxonaga yotqizish muddati, akusherlik anamnezi, somatik patologiya va klinik xususiyatlar o'rganildi. Xulosa: Og'ir HQ rivojlanishi uchun xavf guruhiga 20-24 yoshdagi ko'p homilador bulgan ayollar, 7-8 haftalik homiladorlikga kech kelgan uy bekalari kirishi mumkin, bu ularning bilim etishmasligi va / yoki homilador ayollarning erta toksikozi rivojlanishining oldini olish bo'yicha asosiy chora-tadbirlarni: parhez, uyqu va dam olish rejimiga rioya qilmasligini ko'rsatadi. HQ uchun xavf omillari oldingi rivojlanmagan homiladorlik, temir tanqisligi anemiyasi, siydik yo'llari infeksiyasini o'z ichiga oladi.

Kalit so'zlar: homilador ayollarning qusishi, og'irlik darajalari, xavf omillari

Актуальность. В акушерской практике среди ранних токсикозов беременных наиболее часто встречается рвота беременных (РБ). По данным различных авторов частота этого осложнения беременности составляет 40% -70% [13,14]. По данным ACOG и других исследователей «50–80% беременных пациенток жалуются на тошноту, при этом в 50% случаев тошнота сопровождается многократной рвотой» [16,23]. Тошнота и рвота, как правило, начинаются с 4-5-ой недели беременности и заканчиваются к 10-12 недели. Среди населения распространено мнение, что утренняя рвота беременных является ранним признаком наступления беременности и не требует лечения, так как сама пройдет к 3 месяцам. По данным литературы у 35% беременных РБ хотя и не приводит к госпитализации, но значительно ухудшают качество жизни, работоспособность и семейные взаимоотношения [3]. Кроме того легкая степень рвоты у 1,5–2% беременных, может прогрессировать и переходить в тяжелую степень - hyperemesis gravidarum, сопровождающаяся дегидратацией, нарушением питания и обмена, [2,9,10], гипохлоремическим алкалозом электролитными нарушениями, вплоть до поражения печени, полинейропатии, энцефалопатии и др. [7], может приводить к мышечным судорогам, кетонурии [20]. M.S. Fejzo et al. сообщают о том, что гиперемезис гравидарум составляет 0,3–10,8% [19] В редких случаях может приводить к материнской смертности [17].

Что касается причин развития РБ, то О.А. Кутузова [6] отмечает, что “токсикоз первой половины беременности является ранним проявлением гестационной дезадаптации”. В литературе существует множество теорий, в частности, выделяют гормональную, неврогенную, иммунологическую, кортиковисцеральную, рефлексорную, но, по мнению Э.К. Айламазян [1] в патогенезе развития токсикоза может находиться несколько причин одновременно.

РБ отрицательно влияет на исход беременности и родов. Осложнения могут воздействовать на женщину, на плод или на обоих, а также могут развиваться на разных сроках беременности. Нарушается баланс электролитов, необходимый для поддержания нормального функционирования организма. Может развиваться тяжелое поражение печени, приводящее к желтухе и разрушению ткани печени. Выделяют ряд серьезных осложнений, таких как разрыв пищевода, кровоизлияния в сетчатку, пневмоторакс, повреждение почек и энцефалопатию Вернике [24]. При рвоте беременных, развившейся во втором

триместре, преэклампсия наблюдается в 2 раза чаще, а риск отслойки плаценты повышается в 3 раза [8,4]. В. Keskinliç в своей статье упоминает о том, что гиперемезис гравидарум выделен как транзиторный фактор риска тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [18, 22, 25, 21]. Е.Ю. Юпатов, А.В. Филишина [15] и другие авторы [18,22,25] отмечают, что рвота беременных нередко способствует развитию осложнений у пациенток во втором триместре и в более поздние сроки гестации, таких как преждевременные роды, преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, случаи отслойки плаценты. При этом, новорожденные дети с большей вероятностью угрожаемы по возникновению перинатальной патологии – гипотрофии, поражению центральной нервной системы преимущественно гипоксически-ишемического генеза, асфиксии новорожденных и др. [7]. Другие наблюдения продемонстрировали увеличение числа детей с низким весом при рождении, [18,22,25]. Осложнения первой половины беременности являются зеркалом более глубоких и специфических для гестации нарушений на этапе инвазии цитотрофобласта первой волны и предиктором тяжелых гестационных осложнений второй половины беременности (плацентарной недостаточности, преждевременных родов, преэклампсии и др.) [11,13,14].

Всё вышеуказанное свидетельствует об актуальности изучаемой темы и обусловило выбор цели.

Цель. Изучить факторы риска развития рвоты беременных у женщин Ферганской области.

Материал и методы. Работа выполнена на кафедре акушерства, гинекологии (зав.каф.- дмн Суяркулова М.Э.) в Ферганском медицинском институте общественного здоровья на базе Ферганского областного перинатального центра. Осуществлено ретроспективное исследование историй болезни 123 беременных за 2022-2023гг.

Критериями включения в исследование были: прогрессирующая беременность, наступившая естественным путем; срок беременности – 1 триместр. Критериями исключения являлись: наследственные заболевания, тяжелая соматическая патология и хронические заболевания женщины в стадии декомпенсации, наличие эпилепсии, сахарного диабета 1 и 2 типа, артериальной гипертензии хромосомные аномалии и врожденные пороки развития плода.

Степень тяжести рвоты беременных оценивали по Г.М. Савнлевой [12] (табл.1).

Таблица 1.

Степени тяжести рвоты беременных [Савельева Г.М, 2018]

Симптом.Л Симптомы	Степень тяжести		
	Легкая	ТяСредняя	Тяжелая
Частота рвоты, раз в сутки	От 3 до 5	От 6 до 10	От 11 и выше
ЧСС	80–90	90–100	Более 100
САД, мм рт. ст.	110–120	100–110	Ниже 100
Снижение массы тела в неделю от исходной массы	До 5%	До 6–10%	Свыше 10%
Субфебрильная температура	Нет	Редко	Часто
Желтушность склер и кожного покрова	Нет	5–7%	20–30%
Гипербилирубинемия, мкмоль/л	Нет	21–40	21–60
Сухость кожного покрова	+	++	+++
Стул	Ежедневно	1 раз в 3 дня	Задержка > 3 дней
Диурез, мл	900–800	800–700	Менее 700
Кетонурия	+, ++	+, +++ (периодически у 20–50%)	+++, ++++ (периодически у 70–100%)

С учетом степени тяжести 123 беременные разделены на группы. 1 группу составили 56 (45,5%) беременных с рвотой легкой степени, 2-ую - 55 (44,7%) пациенток с рвотой средней тяжести и 3-ью - 12 (9,8%) женщин с рвотой тяжелой степени. Контрольную группу составили 30 относительно здоровых беременных без рвоты беременных. Наши данные аналогичны данным, полученным И. И. Зданкевич [5]: рвота беременных проявлялась чаще в легкой (46,67%) и средней (40%) степени, тяжелая степень встречалась только 13,33% пациенток.

В работе использованы клинические, клинико-лабораторные и статистические методы исследования. использовали показатели: среднее значение, стандартную ошибку средней, стандартное

отклонение, проценты и частоты. Достоверность отличий сравниваемых показателей оценивались по t-критерию Стьюдента. За статистически значимые изменения принимали уровень достоверности $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Возрастной состав по группам представлен на рис.1. Беременные основной группы были в возрасте 20-24 лет 48,8% (60), 25-29 лет несколько меньше - 29,3% (36) и 30 лет и старше - 28,0% (27). По возрастной структуре беременные контрольной группы не отличались от основной ($p < 0,05$). Средний возраст пациенток основной группы составил $26,3 \pm 3,8$ года, контрольной группы - $24,8 \pm 2,9$ года ($p > 0,05$).

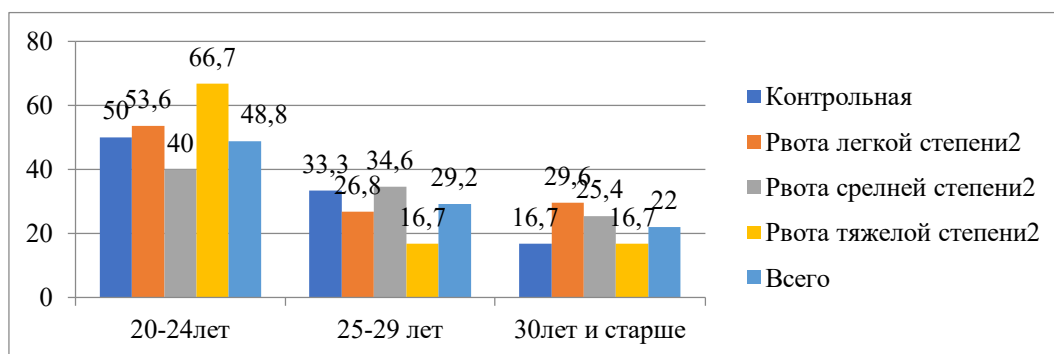


Рис.1. Возрастной состав беременных, страдающих рвотой, по группам

Паритет по группам представлен на рис.2.

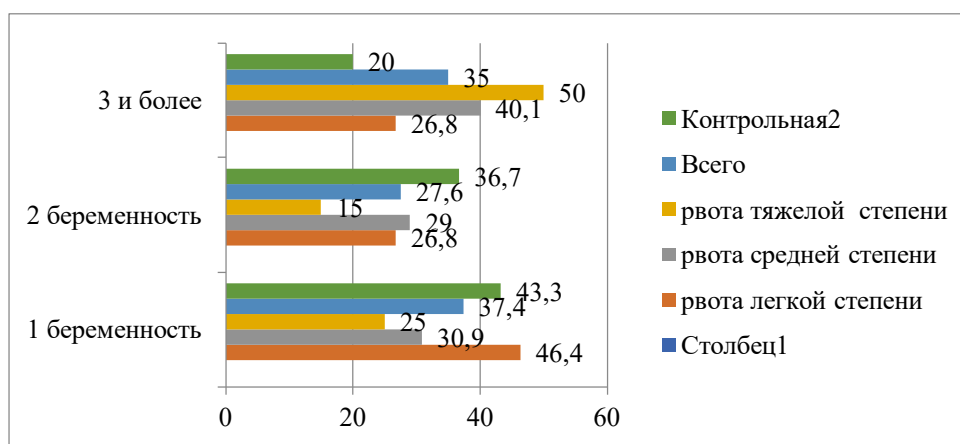


Рис.2. Паритет беременных, страдающих рвотой, по группам

1-ая беременность была у 37,4% (46), 2-ая – у 27,6% (34) и 3-ья и более – у 35,0% (43) женщин, то есть преобладали повторно беременные – 62,6% (67). Однако, следует отметить, что среди беременных с легкой рвотой первобеременных было 46,4%, тогда как при РБ средней степени они составили 1/3, а при тяжелой РБ- 1/4.

Сроки госпитализации женщин с рвотой беременных по группам представлен на рис.3.

В стационар 1/3 (33,3%) беременных поступила в сроки гестации 4-6 недель, еще 1/3 - в сроки (31,7%) - в 7-8 недель, в 9-12

недель - 21,6% (26) и в 12 недель и более – 13,8% (17). При этом 32,1% беременных 1 группы поступали в стационар в сроки 9-12 недель, а 2-ой группы – в 4-6 недель 48,9% и 3 группы – преимущественно в сроки гестации 7-8 недель 50,0%.

Из акушерского анамнеза установлено, что роды перенесли 40,7% (50) женщин, аборт – 23,6% (28), из них по поводу неразвивающейся беременности 55,2% (16). Указание на прерывание беременности по медицинским показаниям – неукротимая рвота было в 1 случае (0,8%). По группам акушерский анамнез представлен в табл. 2.

Таблица 2

Акушерский анамнез женщин с рвотой беременных по группам

Исход предыдущей беременности	Рвота легкой степени, n=56		Рвота средней степени, n=55		Рвота тяжелой степени, n=12		Всего, n=123		Контрольная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Роды	20	35,7	25	45,4	5	41,7	50	40,7	14	46,7
Аборт:	11	19,6	15	27,3	3	25,0	29	23,6	3	10,0
самопроизвольные	7	12,5	5	9,1	0	0	12	9,8	2	6,7
неразвивающаяся беременность	4	7,1	10	18,2	2	16,7	16	13,0	1	3,3
По мед. показаниям (неукротимая рвота)	0	0	0	0	1	8,3	1	0,8	0	0

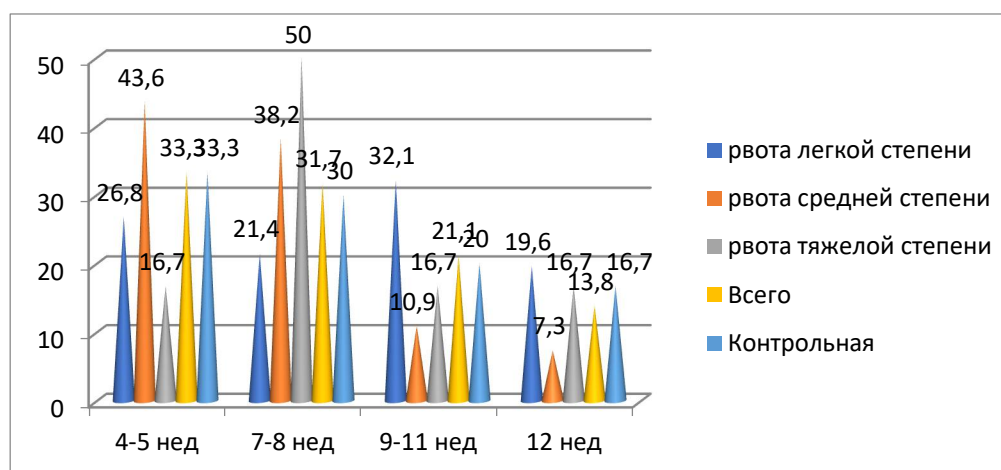


Рис.3. Сроки госпитализации женщин с рвотой беременных по группам

По социальному статусу подавляющее большинство составили домохозяйки (83/67,4%, $p < 0,05$), служащих было 35/28,5%, учащихся – 5/4,1%. Клинически помимо тошноты и рвоты у беременных отмечалось формирование отрицательного естественного рефлекса на голод: потеря аппетита, отвращение к пище, приему жидкости. Характерными для РБ были общая слабость, апатия, потеря интереса к окружающему, артериальная гипотония (84,6%) и угроза прерывания (26,0%), которая при РБ легкой степени составила 42,9%, а при средней степени тяжести – 17,0%. Среди соматической патологии наиболее часто диагностирован эндемический зоб (60%), ЖДА (67,5%), ИМТ (17,0%). Указание на перенесенную вирусную инфекцию COVID-19 имелось лишь у 1,3% беременных.

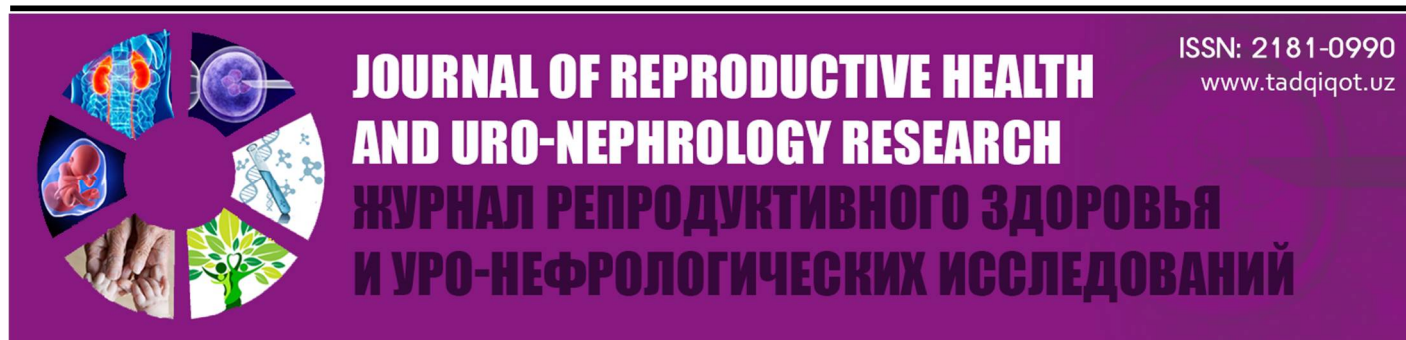
Выводы. К группе риска развития РБ тяжелой степени можно отнести повторнобеременных в возрасте 20-24 лет, домохозяек,

поступавших запоздало в сроки гестации 7-8 недель, что свидетельствовало об отсутствии у них знаний и/или несоблюдении режима питания, сна и отдыха – основных мер профилактики развития раннего токсикоза беременных. К факторам риска РБ относятся перенесенная неразвивающаяся беременность, железодефицитная анемия, инфекция мочевыводящего тракта. На основании полученных данных можно предположить, что в генезе рвоты беременных имеют место такие факторы, как хроническая инфекция, гормональные нарушения и иммунологический дисбаланс. В связи с указанным, представляет научный и практический интерес оценить состояние плацентарных гормонов и иммунной системы при рвоте беременных, что является объектом наших дальнейших исследований.

Использованная литература:

1. Айламазян Э.К. Акушерство. 9-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа;2015. (704): <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970433164.html>.
2. Давыдова Ю.В., Волошина Т.В., Лиманская А.Ю., Тудай В.Н., Дзулит М.П., Баранова В.В.. Ранний токсикоз беременности: оценка риска и тактика// Здоровье женщины. 2014; 92 (6):.62-66/ http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2014_6_15.
3. Давыдова Ю. В., Лиманская А. Ю., Тудай В. Н., Мокрик А. Н. Клинический случай применения Ксилата в комплексной терапии тяжелого раннего токсикоза беременных [Электронный ресурс]: _1_10//Здоровье женщины.2015;(1):.45-48 http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdzh_2015.

4. Жуковская И.Г., Сандакова Е.А., Хлынова О.В., Садовниченко Е.А. Особенности течения и исходы беременности у женщин с различными видами диспептических расстройств. // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018; (7): 146–150. <https://www.nogr.org/jour/article/view/967>.
5. Зданкевич И. И. Влияние рвоты беременных на течение и исход беременности // Актуальные проблемы современной медицины и фармации. - 2017. (50-55). <http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/4.pdf>.
6. Кутузова О. А. Оптимизация ведения беременных с ранним токсикозом путем выделения предикторов тяжелого течения // Аспирантский вестник Поволжья. 2015; (5-6): 21-27.
7. Можейко Л. Ф., Поух М. А. Применение комплексного препарата прегинор в лечении рвоты беременных // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2020; 10 (5): 638-646.
8. Мравян С. Р., Петрухин В. А. "Терапевтический нигилизм", патогенез и исходы рвоты беременных // РМЖ. Мать и дитя. 2016; (15): 966-970.
9. Павлова К.С. Токсикоз первой половины беременности. Физиотерапевтическая коррекция. В: Мечниковские чтения – 2020: материалы 93й Всероссийской научнопрактической студенческой конференции с международным участием. Санкт-Петербург. 29–30 апреля, 2020 г. СПб.: Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; <https://elibrary.ru/item.asp?id=42961395&>
10. Рахманова Т.Х., Исенова С.Ш., Святова Г.С., Эгле М. Современный взгляд на вопрос этиологии чрезмерной рвоты беременных. // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2020; (3): 7–12. <https://elibrary.ru/item.asp?id=44838706>.
11. Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Результаты клинической апробации комплексной балльной шкалы оценки степени тяжести хронической плацентарной недостаточности // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015; 17(2-2): 371-375.
12. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинский В.Е. (ред.). Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018: (1088). <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970433652.html>.
13. Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Предикторные индексы тяжелых форм хронической плацентарной недостаточности // Медицинский альманах. 2011; (6): 60-63.
14. Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Агаркова И.А. Факторы риска декомпенсации плацентарной недостаточности / Казанский медицинский журнал. 2011; 92 (3): 372-375.
15. Юпатов Е.Ю., Филюшина А.В. Ранний токсикоз: обзор современных данных. // Медицинский совет. 2022; 16(5): 96–103. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-5-96-103>.
16. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin no. 189 Summary: nausea and vomiting of pregnancy. Obstet Gynecol, 2018; 131 (1): 190–3. doi: 10.1097/AOG.0000000000002450 Boelig R.C., 2018
17. Boelig R.C., Barton SJ, Saccone G, Kelly AJ, Edwards SJ, Berghella V. Interventions for treating hyperemesis gravidarum: a Cochrane systematic review and meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2018 Sep; 31(18): 2492-2505. doi: 10.1080/14767058.2017.1342805. Epub 2017 Jul 11. PMID: 28614956.
18. Dean C., Bannigan K., O'Hara M. et al. Recurrence rates of hyperemesis gravidarum in pregnancy: a systematic review protocol. JBI Database System Rev Implement Rep, 2017; 15 (11): 2659–2665. doi: 10.11124/ JBISIR-2016–003271
19. Fejzo M.S., Trovik J., Grooten I.J., Sridharan K., Roseboom T.J., Vikanes Å. et al. Nausea and vomiting of pregnancy and hyperemesis gravidarum. Nat Rev Dis Primers. 2019; 5(1): 62. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0110-3>
20. Garcia Saborio O.E., Hines B.K., Wesselman J. Safe Management of Nausea and Vomiting During Pregnancy in the Emergency Department. Adv Emerg Nurs J. 2019; 41(4): 336–347. <https://doi.org/10.1097/tme.0000000000000258>
21. Keskinçelik B., Uygur D., Ozcan A., Üstün Y., Keskin H., Karaahmetoğlu S. et al. Pulmonary Embolism Associated with Hyperemesis Gravidarum Two Case Reports. Gynecol Obstet Reprod Med. 2016; 23(3): 169–170. <https://doi.org/10.21613/GORM.2016.490>.



УДК: 618.33 - 06 - 053.31 07: 612.017.1



Ильясов Азизбек Бахтиярович
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский
центр Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан

ЦИТОКИНЫ – КЛЮЧЕВАЯ ДОМИНАНТА В ДИАГНОСТИКЕ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА

For citation: Ilyasov Azizbek Bakhtiyarovich, Cytokines are a key dominant in the diagnosis of intrauterine infection of the fetus, Journal of reproductive health and uro-nephrological research 2023, vol. 4, issue 3 pp 95-99



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8304958>

АННОТАЦИЯ

Внутриутробное инфицирование плода является одной из наиболее актуальных проблем современного акушерства и перинатологии. Цель исследования заключается в сравнительной оценке уровня цитокинов по венозной крови матери, крови из пуповины плода и одновременно с этим по околоплодным водам. Забор материала проводилось с применением инвазивных методов, таких как кордоцентез и амниоцентез у беременных женщин группы высокого инфекционного риска. Увеличенный уровень цитокина интерлейкин-1 β служит диагностическим тестом имеющейся внутриутробной инфекции. Снижение уровня противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в плазме крови беременной интерпретируется как неблагоприятный признак, свидетельствующий на наличие внутриутробной инфекции и в довольно повышенной степени ее реализации у внутриутробного плода. Особенно важным и показательным маркером внутриутробного инфицирования плода выступает значение уровня цитокина интерлейкин-1 β .

Ключевые слова: внутриутробное инфицирование плода, диагностика, цитокины.

Ilyasov Azizbek Bakhtiyarovich
Republican specialized
scientific and practical
medical center for
Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan

CYTOKINES ARE A KEY DOMINANT IN THE DIAGNOSIS OF INTRAUTERINE INFECTION OF THE FETUS

ABSTRACT

Intrauterine infection of the fetus is one of the most urgent problems of modern obstetrics and perinatology. The purpose of the study is to compare the level of cytokines in the venous blood of the mother, blood from the umbilical cord of the fetus, and at the same time in the amniotic fluid. Material sampling was carried out using invasive methods, such as cordocentesis and amniocentesis in pregnant women of a high infectious risk group. An increased level of the cytokine interleukin-1 β serves as a diagnostic test for an existing intrauterine infection. A decrease in the level of the anti-inflammatory cytokine IL-10 in the blood plasma of a pregnant woman is interpreted as an unfavorable sign indicating the presence of intrauterine infection and a rather increased degree of its implementation in the intrauterine fetus. A particularly important marker of intrauterine infection of the fetus is the level of the cytokine interleukin-1 β .

Key words: intrauterine infection (IUI) of fetus, diagnosis, cytokines.

Ilyasov Azizbek Bakhtiyarovich
Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi

SITOKINLAR - BACHADON ICHI HOMILA INFEKTSIYA TASHHISIDA ASOSIY DOMINANTASI

ANNOTATSIYA

Bachadon ichi homila infektsiyasi bu zamonaviy akusherlik va perinatologiyaning eng dolzarb muammolaridan biridir. Tadqiqotning maqsadi venoz va homila kindigi qonida, shuningdek, amniotik suyuqlikda sitokinlar darajasini solishtirishdir. Materiallardan namuna olish invaziv usullar, masalan, yuqori yuqumli xavf guruhidagi homilador ayollarda kordosentez va amniyosentez yordamida amalga oshirildi. Interleikin -1 β sitokinining yuqori darajasi homilada infektsiya mavjudligining diagnostik mezonini hisoblanadi. Homilador ayolning venoz qon plazmasida yallig'lanishga qarshi interleikin-10ning past darajasi bachadon ichi homila infektsiyaning mavjudligini va uning homila va yangi tug'ilgan chaqaloqlarda yuqori darajada amalga oshirilishini ko'rsatadigan salbiy belgisidir. Bachadon ichi homila infektsiyasining eng muhim belgisi interleikin-1 β sitokinining kontsentratsiyasidir.

Kalit so'zlar: bachadon ichi homila infektsiyasi, diagnostika, sitokinlar.

Актуальность. Одной из ведущих проблем в сфере акушерства, перинатологии и неонатологии является внутриутробное инфицирование и внутриутробная инфекция у плода (ВУИ), так как существует высокий уровень заражения беременных, рожениц и родильниц, опасностью нарушения развития плода и рождения больного ребенка. Наличие инфекции у матери является фактором риска ВУИ плода, но не всегда обуславливает его заболевание [2, 9, 10].

Учитывая тот факт, что развитие инфекционного процесса основывается патогенностью возбудителей инфекции и соотношением защитных сил организма, особенное и важное значение отводится определению изменений уровня показателей клеточного и гуморального иммунитета. За последние годы особое внимание в содействии клеток специфического и неспецифического иммунитета, к тому же и гемостаза отводится цитокинам [1,3,4,5,6]. Из числа про- (интерлейкин-1, 2, 6, 8, 15, фактор некроза опухоли (ФНО- α) и др.) и противовоспалительных (трансформирующий фактор роста, интерлейкин -4, 10, 13 и др.) цитокинов значимыми диагностическими критериями, в тоже время высокочувствительными маркерами, воспалительного процесса в структурах организма человека выступают интерлейкин - 1, интерлейкин - 6, интерлейкин - 10, фактор некроза опухоли - α [3, 7, 8].

Цель. Сравнительная анализ количественного показателя цитокина интерлейкин-1 β , интерлейкин -10 и фактор некроза опухоли- α у беременных женщин в группе большого риска внутриутробного инфицирования плода и вероятность её реализации.

Материал и методы. В данной публикации освещены итоги целостного клинического и лабораторного обследования, проведенного в Республиканском специализированном научно-

практическом медицинском центре Акушерства и Гинекологии, г. Ташкент в период 2021-2022 гг.

В амбулаторных и стационарных условиях центра Акушерства и Гинекологии обследовано 285 беременных женщин в сроках беременности 18-32 недели, включенные в состав как лица с большой вероятностью внутриутробного инфицирования. Критериями исключения явились те беременные, у которых была тяжелая соматическая патология, болезнь аутоиммунной системы, эндокринная патология, артериальная гипертензия средней и тяжелой степени. Проспективно обследование проведено 45 беременным, из них 30 женщин вошли в группу риска внутриутробного инфицирования плода. С учётом вероятности развития внутриутробной инфекции у новорожденного на раннем неонатальном этапе, беременные условно разделены на отдельные группы: I группа (основная) – 27 беременных в группе риска с реализованной внутриутробной инфекцией у плода; II (основная) – 10 беременных в группе риска без реализованной внутриутробной инфекцией у плода; III группа (контрольная) – 8 условно здоровых беременных, которые родили здоровых детей.

Все обследуемые женщины прошли полное совокупное клиническое и лабораторное исследование с применением молекулярных и биологических способов обнаружения возбудителей инфекции. Определение показателей цитокинов осуществляли путём иммуноферментного анализа, с использованием таких реагентов как ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск). Для исследования были предназначены следующие биоматериалы: сыворотка периферической крови беременной, кровь из пуповины плода, а также В качестве исследуемых образцов использовались сыворотки венозной крови матери, пуповинной крови и амниотическая жидкость.

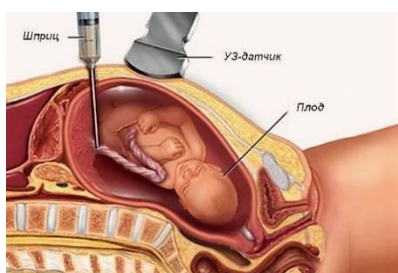


Рисунок № 1



Рисунок № 2

Пункция и забор крови из пуповины плода и околоплодных вод осуществляли внутриутробно в асептических условиях, применяя методы кордо- и амниоцентез в стационарных условиях. Использованы стерильные инструменты и одноразовые стерильные биопсийные иглы (18 G 160 mm и 22 G 200 mm) с мандреном,

имеющий срез QUINKE, эхогенный наконечник, скользящий ограничитель глубины, сантиметровые метки и коннектор для присоединения шприца (пр-во Италия), под контролем УЗ аппарата (Philips 2008 г, секторного датчика 5 МГц).

Таблица № 1

Группа женщин	Срок беременности (неделя)		
	16-18	18-20	20-22

	n = 10	%	n = 25	%	n = 1	%
I группа (n=27)	8	29,6	12	44,4	7	25,
II группа (n=10)	1	10	7	70	3	30
III группа (n=8)	1	12,5	6	75	1	12,5
Всего (n=45)	10	22,2	25	55,5	10	22,

Статистическую обработку клинического материала проводили при помощи статистических программ Microsoft Excel 2013 (Microsoft Corp., США) и Statistica 6.0 for Windows (Stat Soft Inc., США) с соблюдением общих рекомендаций для медицинских и биологических исследований.

Результаты и обсуждение. Все обследуемые женщины по первоначальным клиническим параметрам были аналогичны. В I

группе обследуемых беременных усреднённый возраст равнялся $26,2 \pm 0,5$ лет, во II группе (основной) – $23,8 \pm 0,5$ года, и соответственно в контрольной (III группе) – $22,1 \pm 0,5$ года. Также был вычислен усреднённый период наступления менархе у беременных. В I основной группе он приравнялся $14,5 \pm 0,1$ лет, во II (основная) группе возраст наступления составил $14,0 \pm 0,2$ лет, а в III группе – $13,8 \pm 0,2$ лет.

Таблица № 2

Возраст обследованных женщин, (%)

Группа женщин	Возраст беременных женщин (лет)			
	18-34		35-49	
	n = 27	%	n = 18	%
I группа (n=27)	18	66,6	9	33,3
II группа (n=10)	4	40	6	60
III группа (n=8)	5	62,5	3	37,5
Всего (n=45)	27	60	18	40

Приведены результаты анализа, отягощенного акушерского и гинекологического анамнеза. По этим данным, у первобеременных с I группы он соответствовал 46,4%, во II группе – 53,8%, в контрольной группе – 19,1%. Также следует отметить, что анамнез у повторнобеременных отягощен в 69%, 18% и 23%

соответственно. Наиболее частыми причинами отягощения анамнестических данных являются хронические и воспалительные патологии женских половых органов. Они составили 28% в I группе, 59% во II группе и 16 % в III контрольной группе.

Таблица № 3

Отягощённый акушерский и гинекологический анамнез, (%)

Группа женщин	Анамнез женщины			
	Гинекологический анамнез		Соматический анамнез	
	n = 16	%	n = 19	%
I группа (n=27)	8	28	12	46,4
II группа (n=10)	6	59	5	53,8
III группа (n=8)	2	16	2	19,1
Всего (n=45)	16	35,5	19	42,2

Достоверным оказался тот факт, что значительное воздействие на развитие внутриутробного инфицирования оказывают хронические заболевания половых путей ($p=0,000012$), а также подтверждено, что минимальное действие оказывают воспалительные заболевания других органов и систем ($p=0,00405$). Острая респираторная инфекция как результат развития внутриутробного инфицирования у плода исходя из данных проведенного исследования оказалась нерелевантной.

В результате проведенного нами исследования было обнаружено, что наиболее частыми возбудителями развития внутриутробной инфекции у плода явились: хламидийная инфекция, микоплазменная и уреаплазменная инфекция составляют 6%, вирус простого герпеса (ВПГ) 42%, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВ) 23%, микст инфекции 69%,

и грибковые инфекции 2%. При изучении числа выявленных случаев внутриутробного инфицирования плода выделены наиболее частые возбудители, такие как вирус простого герпеса, микоплазма, хламидии, которые составили по 35 %, ЦМВ выявлена в 48 %, с меньшей частотой встречались такие возбудители как уреаплазма и кандиды по 14 и 9 % соответственно.

Согласно результатам, проведенной нами работы, анализ показал высокую приверженность наличия выявленных возбудителей на реализацию внутриутробной инфекции у плода ($p=0,01132$). При этом стоит отметить, что в особенности весомое воздействие оказывала микоплазменная и хламидийная инфекция ($p=0,00137$). При исследовании амниотической жидкости в группе беременных с вероятным развитием внутриутробной инфекции у плода обнаружены вирус цитомегаловируса и вирус простого

герпеса 63% и 18% соответственно. Во время изучения полученных нами результатов исследования амниотической жидкости на инфекцию методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) обнаружено, что наибольшее воздействие на плод оказывает цитомегаловирусная инфекция ($p=0,000011$).

Сравнительная оценка уровня содержания цитокинов в крови пуповины плода, а также в амниотической жидкости и периферической крови беременной представлен в следующей таблице.

Таблица 4

Сравнительный анализ уровня цитокинов в пуповинной крови плода

Показатель	I группа (N=22)		II группа (N=12)		III группа (N=13)		Уровень значимости (p)
	M±σ	Me	M±σ	Me	M±σ	Me	
ИЛ-1β	89,34±39,3	82,5 (61-102)	51,0±13,45	71,3 (48-69)	69,6±19,74	58,7 (51-87)	P1,4=0,03491 P1,2 =1,05
ИЛ-10	57,35±22,1	58,4 (39-77)	71,1±19,41	58,6 (47,7-79,3)	68,42±18,1	69,3 (49-88)	P1,3=1,1 P1,2 =0,8
ФНО-α	47±13,16	41,1 (37-51,9)	39,17±12,9	38,4 (29,9-49,1)	35,25±17,2	41,1 (29-39)	P1,1=0,72 P1,2 =0,037
ИЛ-1β/ ИЛ-10	1,82±0,58	1,49 (1,53-3,27)	1,87±0,52	1,74 (0,59-1,37)	1,16±0,85	1,64 (0,82-1,41)	P1, =0,18 P1,2 =0,0012

Результат исследования сыворотки крови из пуповины плода у беременных II (основной) группы на показатель интерлейкина -1β указал на то, что в соотношении с тем же цитокином из группы с реализованной внутриутробной инфекцией он существенно ниже. Однако в сравнении с группой здоровых женщин уровень интерлейкина-1β практически не отличался. Во время анализа показателей интерлейкина 10 весомых изменений в соотношении данного цитокина не обнаружено. Следует обратить внимание, что уровни показателей ФНО-α I и II групп не имели существенного

различия, но в тоже время значение ФНО-α в III группе оказался существенно ниже по сравнению с I (основной) группы ($p=0,0038$).

В ходе проведенного исследования отмечено, что соотношение показателей интерлейкина-1β к интерлейкину-10 в группе условно здоровых женщин оказались меньше чем у той категории беременных, которые родили детей с признаками внутриутробного инфицирования ($p=0,00341$).

Таблица 5

Сравнительный анализ уровня цитокинов по периферической (венозной) крови беременных

Показатель	I группа (N=35)		II группа (N=33)		III группа (N=11)		Уровень значимости (p)
	M±σ	Me	M±σ	Me	M±σ	Me	
ИЛ-1β	103,67±19,13	94 (87-123)	81,97±23,74	75 (76-110)	80,39±21,72	73 (82-142)	P1,1= 0,0008 P1,2 =0,0024
ИЛ-10	60,74±25,74	52 (53-67)	72,33±21,25	77,6 (63-82)	86,13±22,34	78 (72-108)	P1,1=0,000652 P1,2= 0,00002
ФНО-α	43,51±16,21	41,3 (31-54)	24,32±9,19	23,7 (17,2-29,1)	29,76±12,17	27,3 (19-45)	P1,1= 0,000123 P1,2 =0,05245
ИЛ-1β/ ИЛ-10	1,79±0,81	1,84 (1,62-2,13)	1,22±0,54	0,89 (0,68-1,52)	1,19±0,65	0,95 (0,62-1,22)	P1,1= 0,000025 P1,2=0,000014

В ходе изучения сравнительного анализа уровня цитокинов по периферической крови беременной удалось установить, что показатель интерлейкина-1β в группе женщин с развившейся внутриутробной инфекцией у плода истинно выше, чем у лиц без реализованной внутриутробной инфекции ($p=0,0053$) и в группе относительно здоровых женщин имеющих здоровых детей ($p=0,0246$).

Следует отметить, что показатель интерлейкина-10 в сыворотке периферической крови беременных в группе с развившейся внутриутробной инфекцией истинно ниже, чем без реализованной инфекции ($p=0,0000726$) и в группе условно здоровых женщин соответственно ($p=0,00000679$). Значение фактора некроза опухоли (ФНО-α) в сыворотке периферической крови беременных с развившейся внутриутробной инфекцией истинно выше, нежели в группе без реализованного инфицирования ($p=0,00000147$), а также в группе контроля ($p=0,00423617$). Соотношение показателей интерлейкина-1β и интерлейкина-10 в основной группе (группа I), представленных в таблице 2, истинно выше, чем во II и контрольной группе соответственно ($p=0,0000521$) и контрольной ($p=0,0000083$).

В результате изучения уровня цитокинов по амниотической жидкости во всех группах сравнения было определено, что в группе беременных с реализованной внутриутробной инфекцией показатель интерлейкина-1β вышел достоверно выше,

относительно сравниваемых остальных групп – без реализованной внутриутробной инфекции ($p=0,000361$) и в контрольной группе ($p=0,0000726$). Значение цитокина интерлейкин-10 амниотической жидкости в сравниваемых группах особо не отличался. Показатель фактора некроза опухоли в первой группе выше, чем в группе условно здоровых беременных, родивших здоровых детей ($p=0,0036217$), и не имел особого отличия по сравнению с группой беременных, у которых внутриутробная инфекция не реализовалась. Анализируя соотношение показателей цитокинов интерлейкина-1β с интерлейкином-10, установлено, что полученные значения в основной группе значимо выше, чем у беременных во II группе ($p=0,0000543$) и в группе условно здоровых женщин ($p=0,0000746$).

Выводы. Подводя итоги, в ходе проводимого нами анализа отмечено, что высокий показатель провоспалительных цитокинов, а именно интерлейкин-1β, достоверно точно следует отнести к высокоспецифичному диагностическому критерию имеющейся внутриутробной инфекции. Истинное высокое значение коэффициента соотношения провоспалительных и противовоспалительных цитокинов во всех 3-х исследуемых биологических средах говорит о наличии внутриутробной инфекции с высокой вероятностью её реализации у плода. Истинно малый показатель цитокина интерлейкин-10 в сыворотке периферической крови беременной женщины следует отнести к

диагностическому критерию неблагоприятного прогноза, указывающего на имеющуюся внутриутробную инфекцию и высокую вероятность её реализации у плода.

Использованная литература:

1. Галимов А.И. Инфекционно-воспалительные осложнения после экстренного кесарева сечения и принципы их профилактики//Медицинский вестник Башкортостана, 2010. №3. С.48-50.
2. Заплатников А.Л., Корнева М.Ю., Коровина Н.А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // Рус. мед. журн. 2015. № 13 (1). С. 45–47.
3. Кулаков В.И., Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией. / В.И. Кулаков. Г.Т. Сухих. Н.Е. //Акушерство и гинекология, 2018. №5. – С.14-17.
4. Макаров О.В., Современные представления о диагностике внутриутробной инфекции /О.В. Макаров, И.В. Бахарева, Л.В. Ганковская, Л.С. Идрисова //Российский вестник акушера-гинеколога. – 2016. -№1. - С.11-15
5. Орджоникидзе Н.В., Диагностика внутриутробной инфекции//Е.К. Ушницкая //Акушерство и гинекология, 2012 №5. – С.12-14.
6. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внутриутробные инфекции. – М., перер-е 2016, С. 124-129
7. Хамадянов У.Р. Д.Ф.Абсалямова. Перспективы применения сорбционно-пробиотических технологий в комплексной терапии у женщин с угрозой невынашивания беременности//У.Р. Хамадянов, Д.Ф. Абсалямова //Медицинский вестник Башкортостана. 2017.- №3.-С.43-48.
8. Greig P.C., Amniotic fluid interleukin-10 concentrations increase through pregnancy and are elevated in patients with preterm labor associated with intrauterine infection. / P.C. Greig, W.N. Herbert, B.L. Robinette, L.A. Teot// American Journal Obstetrics and Gynecology, rep-d 2011 № 4.- p.1223-1227.
9. Greenough A., Osborne J., Sutherland S. Congenital, perinatal and neonatal infections// Medicine, 2014. 139 p.
10. Petersen E.E., Infections in obstetrics and gynecology//exp-d, rep-d 2017, 253 p.



УДК: 618.33: 616.9 -053.1



Ильясов Азизбек Бахтиярович
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский
центр Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан

ВЕДУЩИЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ВНУТРИУТРОБНОГО ИНФИЦИРОВАНИЯ ПЛОДА

For citation: Ilyasov Azizbek Bakhtiyarovich, Leading aspects of the problem of intrauterine infection of the fetus, Journal of reproductive health and uro-nephrological research 2023, vol. 4, issue 3 pp 100-107



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8305015>

АННОТАЦИЯ

Внутриутробные инфекции плода — это группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые особенно в настоящий момент имеют большое практическое значение в связи с высокой смертностью и развитием глубокой инвалидности. В представленном материале подробно изложены патогенез, клиника, дифференциальная диагностика и лечение различных внутриутробных инфекций.

Ключевые слова: внутриутробная инфекция, кордоцентез, амниоцентез клинические проявления.

Ilyasov Azizbek Bakhtiyarovich
Republican specialized
scientific and practical
medical center for
Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan

LEADING ASPECTS OF THE PROBLEM OF INTRAUTERINE INFECTION OF THE FETUS

ABSTRACT

Intrauterine infection of the fetus — a group of infectious and inflammatory diseases of the fetus and infants, which are of great practical importance, particularly at this time, in view of the high mortality and development of severe disability. This work details the pathogenesis, clinical features, differential diagnosis and treatment of various intrauterine infections.

Key words: intrauterine infection, cordocentesis, amniocentesis, clinical symptoms, treatment.

Ilyasov Azizbek Bakhtiyarovich
Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

BACHADON ICHI XOMILA INFEKTSIYASI. MUAMMONING MUHIM ASPEKTLAR

ANNOTATSIYA

Bachadon ichi xomila infeksiyalari - homila va yosh bolalarning yuqumli va yallig'lanish kasalliklari guruhi bo'lib, ular, ayniqsa hozirgi vaqtda, o'lim darajasi yuqori bo'lganligi va chuqur nogironlikning rivojlanishi tufayli katta amaliy ahamiyatga ega. Taqdim etilgan materialda turli xil bachadon ichi xomila infeksiyalarning patogenezi, klinikasi, differentsial diagnostikasi va davolash usullari batafsil tavsiflangan.

Kalit so'zlar: bachadon ichi xomila infeksiya, kordocentez, amniocentez klinik ko'rinish.

Внутриутробные инфекции (ВУИ) - группа инфекционно-воспалительных заболеваний плода и детей раннего возраста, которые вызываются различными возбудителями, но характеризуются сходными эпидемиологическими параметрами и нередко имеют однотипные клинические проявления. Врожденные инфекции развиваются в результате внутриутробного (анте- и/или интранатального) инфицирования плода. При этом, в подавляющем большинстве случаев, источником инфекции для плода является мать. Применение инвазивных методов наблюдения за женщинами в период беременности (амниоцентез, кордоцентез и др.) и внутриматочное введение (через сосуды пуповины) препаратов крови плоду (эритроцитарная масса, плазма, иммуноглобулины) могут дать достоверную оценку внутриутробному состоянию плода, диагностировать и провести этиотропную терапию. Истинная частота врожденных инфекций до настоящего времени не установлена, но, по данным ряда авторов, распространенность данной патологии в человеческой популяции может достигать 10 %. Внутриутробная инфекция относится к тяжелым заболеваниям и во многом определяет уровень младенческой смертности. При этом актуальность проблемы внутриутробной инфекции обусловлена не только существенными пери- и постнатальными потерями, но и тем, что у детей, перенесших тяжелые формы врожденной инфекции, очень часто развиваются серьезные нарушения здоровья, нередко приводящие к инвалидизации и снижению качества жизни в целом. Принимая во внимание широкое распространение и серьезность прогноза, можно сделать вывод, что разработка высокоточных методов ранней диагностики, эффективного лечения и действенной профилактики врожденных инфекций является одной из первоочередных задач современной медицины [1, 2, 8, 10–14, 18].

Эпидемиология, этиология, патогенез. Основным источником инфекции при ВУИ, как уже было отмечено, является мать ребенка, от которой возбудитель в анте- и/или интранатальный период проникает в организм плода (вертикальный механизм передачи). При этом вертикальная передача инфекции может быть осуществлена восходящим, трансплацентарным и трансовариальным путями в антенатальный период, а также контактным и аспирационным — непосредственно во время родов [1, 10, 18]. Антенатальное инфицирование в большей степени характерно для агентов вирусной природы (вирусы цитомегалии (ЦМВ), краснухи, Коксаки и др.) и внутриклеточных возбудителей (токсоплазма, реже — представители семейства микоплазм). Интранатальная контаминация более характерна для агентов бактериальной природы. При этом спектр потенциальных возбудителей индивидуален и зависит от особенностей микробного пейзажа слизистых родовых путей матери. Наиболее часто в этот период плод инфицируется такими микроорганизмами, как стрептококки (группы В), энтеробактерии, а также вирусы простого герпеса (ВПГ) типов 1 и 2, микоплазмы, уреаплазмы, хламидии и др. [1, 10, 11, 18]. До недавнего времени считалось, что наиболее частыми возбудителями ВУИ являются ЦМВ, ВПГ типов 1 и 2 и токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*). Однако результаты исследований, проведенных в последнее десятилетие, во многом изменили наши представления как об этиологической структуре ВУИ, так и о частоте внутриутробного инфицирования в целом. Так, показано, что распространенность внутриутробного инфицирования среди новорожденных детей значительно выше, чем считалось ранее, и в ряде случаев может превышать 10 %. При этом установлено, что этиология внутриутробного инфицирования представлена более широким спектром микроорганизмов, среди которых, кроме традиционных возбудителей, определенную роль играют энтеровирусы, хламидии (*Chlamydia trachomatis*), некоторые представители семейства *Mycoplasmataceae* (*Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*), а также вирусы гриппа и целый ряд других инфекционных агентов. Результаты наших собственных исследований свидетельствуют о высоком уровне внутриутробного инфицирования (22,6 %). При этом наиболее часто мы отмечаем внутриутробную трансмиссию *Ureaplasma urealyticum*, в то время как вертикальное инфицирование ЦМВ выявляли лишь в единичных случаях [3, 5]. Кроме того, в последние годы, показана

возможность внутриутробного инфицирования герпес-вирусами типа 4 (Human Herpes Virus IV (Epstein — Barr virus)) и типа 6 (Human Herpes Virus VI) [3, 5, 17].

Следует особо отметить, что потенциальная угроза внутриутробной трансмиссии инфекционных агентов от матери к ее будущему ребенку существенно возрастает в тех случаях, когда женщина имеет отягощенный соматический, акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез. При этом факторами риска внутриутробного инфицирования являются воспалительные заболевания урогенитального тракта у матери, неблагоприятное течение беременности (тяжелые гестозы, угроза прерывания, патологическое состояние маточно-плацентарного барьера, инфекционные заболевания).

Однако внутриутробное инфицирование не всегда приводит к развитию манифестных форм заболевания и во многом зависит от особенностей состояния плода и новорожденного. Так, риск реализации врожденной инфекции значительно возрастает [1, 3, 5, 8, 10, 18]:

- при недоношенности;
- задержке пренатального развития;
- перинатальном поражении центральной нервной системы (ЦНС);
- патологическом течении интра- и/или раннего неонатального периода.

Помимо этого, прогноз внутриутробной трансмиссии зависит от срока гестации, в котором произошло инфицирование, особенностей возбудителя (патогенных и иммуногенных его свойств), типа материнской инфекции (первичная или вторичная), функционального состояния иммунной системы матери, целостности маточно-плацентарного барьера и др.

Характер повреждений эмбриона и плода, степень выраженности воспалительных изменений, а также особенности клинической симптоматики при врожденных инфекциях зависят от целого ряда факторов: свойств возбудителя, массивности инфицирования, зрелости плода, состояния его защитных систем, особенностей иммунитета матери и др. При этом определяющими факторами считают срок гестационного периода, в котором произошло инфицирование, и характер инфекционного процесса у матери (первичная инфекция или реактивация латентной инфекции). Инфекция называется первичной в том случае, если организм инфицируется данным возбудителем впервые, т.е. развитие инфекционного процесса происходит у ранее серонегативного пациента. Если же инфекционный процесс развивается в результате активизации возбудителя, находившегося до этого в организме в латентном состоянии (реактивация), или из-за повторного инфицирования (реинфекция), то такую инфекцию классифицируют как вторичную.

Установлено, что наиболее часто инфицирование плода и развитие тяжелых вариантов ВУИ отмечаются в тех случаях, когда во время беременности женщина переносит первичную инфекцию.

В тех случаях, когда инфицирование происходит в эмбриональный период, чаще отмечают самопроизвольные выкидыши или возникают тяжелые, несовместимые с жизнью пороки развития. Проникновение возбудителя в организм плода в ранний фетальный период может приводить к развитию инфекционно-воспалительного процесса, характеризующегося преобладанием альтеративного компонента с формированием в поврежденных органах фиброзно-склеротических деформаций. Инфицирование плода в поздний фетальный период может сопровождаться воспалительным повреждением как отдельных органов и систем (гепатит, кардит, менингит или менингоэнцефалит, хориоретинит, поражение кроветворных органов с развитием тромбоцитопении, анемии и др.), так и генерализованным поражением. В целом при антенатальном инфицировании клинические симптомы заболевания, как правило, проявляются уже при рождении.

В то же время при интранатальном заражении сроки реализации инфекционно-воспалительного процесса могут существенно отодвигаться, в результате чего клиническая манифестация ВУИ может дебютировать не только в первые недели жизни, но даже и в постнеонатальный период [1, 10, 18].

Классификация и клинические проявления. Учитывая тот факт, что эффективное лечение инфекций, в том числе и внутриутробных, возможно только при адекватной этиотропной терапии, на практике наиболее приемлемой следует считать классификацию, построенную по этиологическому принципу. Данный подход нашел отражение в Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра (МКБ10), рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения и утвержденной Минздравом Узбекистана (2003). В соответствии с МКБ-10 врожденные инфекции представлены в классе XVI «Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде» в блоках P35–P39 «Инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода». При этом в таких рубриках, как P36 («Бактериальный сепсис новорожденного»), P38 («Омфалит новорожденного с небольшим кровотечением или без него»), P39 («Другие инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода»), среди представленных нозологических форм врожденные варианты инфекции выделяют в тех случаях, если заболевание манифестирует в течение первых 3 суток жизни.

Следует обратить также внимание на наличие разделов, указывающих на возможность постановки диагноза неуточненной вирусной (P35.9), бактериальной (P36.9) и паразитарной (P37.9) внутриутробной инфекции.

Установлено, что в подавляющем большинстве случаев ВУИ различной этиологии у новорожденных детей имеют сходные клинические проявления. Наиболее типичными симптомами ВУИ, выявляемыми в раннем неонатальном периоде, являются задержка внутриутробного развития, гепато-, спленоmegалия, желтуха, экзантемы, дыхательные расстройства, сердечно-сосудистая недостаточность и тяжелые неврологические нарушения, тромбоцитопения. При этом попытки верификации этиологии врожденной инфекции только на основании клинических симптомов, как правило, редко бывают удачными [10, 14, 18]. Учитывая низкую специфичность клинических проявлений врожденных инфекций, в англоязычной литературе для обозначения ВУИ неустановленной этиологии используется термин «TORCH-синдром», включающий первые буквы латинских названий наиболее часто верифицируемых врожденных инфекций: Т обозначает токсоплазмоз (*Toxoplasmosis*), R — краснуху (*Rubella*), С — цитомегалию (*Cytomegalia*), Н — герпес (*Herpes*) и О — другие инфекции (*Other*), т.е. те, которые также могут передаваться вертикально и приводят к развитию внутриутробных инфекционно-воспалительных процессов (сифилис, листериоз, вирусные гепатиты, хламидиоз, ВИЧ-инфекция, микоплазмоз и др.) [1, 10, 14, 18].

Диагностика. Отсутствие специфических симптомов и однотипность клинических проявлений врожденных инфекций обосновывают необходимость своевременного использования специальных лабораторных методов, направленных на достоверную верификацию этиологии ВУИ. При этом обследование новорожденных и детей первых месяцев должно обязательно включать методы, направленные как на непосредственное выявление возбудителя заболевания, его генома или антигенов (прямые методы диагностики), так и на обнаружение маркеров специфического иммунного ответа (непрямые методы диагностики). К прямым методам диагностики относятся классические микробиологические (вирусологический, бактериологический), а также современные методы — молекулярно-биологические (полимеразная цепная реакция (ПЦР), ДНК-гибридизация) и иммунофлюоресценция. При помощи непрямых методов диагностики проводят выявление в сыворотке крови ребенка специфических антител к антигенам возбудителя. В последние годы для этого наиболее широко используют иммуноферментный анализ (ИФА). Для того, чтобы получить достоверные результаты серологического обследования новорожденных и детей первого месяца жизни и адекватно трактовать эти данные, необходимо соблюдать определенные правила.

- Серологическое обследование должно проводиться до введения препаратов крови (плазмы, иммуноглобулинов и др.).

- Серологическое обследование новорожденных и детей первых месяцев жизни должно проводиться с одновременным серологическим обследованием матерей (для уточнения происхождения антител: материнские или собственные).

- Серологическое обследование должно проводиться методом парных сывороток с интервалом в 2–3 нед. При этом исследование необходимо выполнять с использованием одной и той же методики в одной и той же лаборатории. Следует особо отметить, что в тех случаях, когда после первоначального серологического обследования ребенку вводились препараты крови (иммуноглобулин, плазма и др.), исследование парных сывороток не проводят.

- Оценка результатов серологических исследований должна проводиться с учетом возможных особенностей характера и фазы иммунного ответа.

Особо следует подчеркнуть, что сероконверсия (появление специфических антител у ранее серонегативного пациента или нарастание титров антител в динамике) появляется позже дебюта клинических проявлений инфекции.

Таким образом, при наличии клинико-анамнестических данных, указывающих на вероятность ВУИ у новорожденного ребенка, верификацию заболевания необходимо проводить с использованием комплекса прямых и непрямых методов исследования. При этом идентификация возбудителя может быть проведена любым из доступных методов. В последние годы для детекции возбудителя все чаще используется ПЦР. Материалом при этом может служить любая биологическая среда организма (пуповинная кровь, околоплодные воды и т.д.). Однако в тех случаях, когда этиология заболевания связана с вирусными агентами, критерием активного периода ВУИ считается обнаружение возбудителя именно в пуповинной крови, околоплодных водах или ликворе (если имеет место поражение ЦНС). В тех случаях, когда геном вируса обнаруживается в клетках других биологических сред, однозначно определить период заболевания очень трудно.

В данном случае необходима параллельная оценка характера специфического иммунного ответа.

При этом для уточнения активности инфекционного процесса показано проведение серологического исследования методом ИФА с количественным определением специфических антител классов IgM, IgG и оценкой уровня их авидности. Авидность — понятие, характеризующее скорость и прочность связывания антигена с антителом (АТ + АГВ). Авидность является косвенным признаком функциональной активности антител. В острый период развития инфекции сначала образуются специфические IgM-антитела, а чуть позже — специфические низкоавидные IgG-антитела. Таким образом, их можно считать маркером активного периода заболевания. По мере стихания остроты процесса авидность IgG-антител нарастает, образуются высокоавидные иммуноглобулины, которые практически полностью заменяют синтез IgM. Таким образом, серологическими маркерами острой фазы инфекционного процесса являются IgM и низкоавидные IgG.

Выявление специфических IgM в пуповинной крови, а также в крови ребенка первых недель жизни является одним из важных критериев диагностики ВУИ. Подтверждением активного периода врожденной инфекции служит также выявление низкоавидных специфических антител IgG с нарастанием их титров в динамике. Следует подчеркнуть, что повторное серологическое исследование должно осуществляться через 2–3 нед. (парные сыворотки). При этом обязательно проводится сопоставление с результатами параллельно проведенного серологического обследования матери.

Особо следует отметить, что изолированное выявление антител класса IgG в сыворотке крови новорожденного без уточнения индекса авидности и сопоставления с материнскими титрами не позволяет однозначно трактовать полученные данные, так как антитела могут иметь материнское происхождение (поступление в организм плода за счет трансплацентарного их переноса). Только при динамическом (с интервалом в 14–21 день) сравнении уровней специфических IgG-антител новорожденного ребенка и матери можно судить об их природе. Если титры специфических IgG-антител у ребенка при рождении равны материнским, а при

повторном обследовании отмечается их снижение, то высока вероятность того, что они имеют материнское происхождение.

Совокупность результатов прямых и непрямых методов исследования позволяет установить этиологию заболевания, а также определить его остроту и стадию. В качестве основного способа этиологической верификации инфекционного заболевания в настоящее время используется молекулярно-биологический метод — ПЦР. Многочисленные исследования подтвердили достоверность результатов ПЦР при поиске возбудителя ВУИ. Возможности, заложенные в методе ПЦР, позволяют добиваться максимальной специфичности анализа. Речь идет об отсутствии перекрестных реакций со сходными микроорганизмами, а также о способности выявлять типичные нуклеотидные последовательности конкретного инфекционного агента в присутствии других микроорганизмов. Достоинствами метода ПЦР являются возможность раннего обнаружения возбудителя в организме пациента еще до начала формирования иммунного ответа, а также детекции инфекционных агентов при латентных формах инфекционного процесса. Эти преимущества метода ПЦР перед непрямыми способами диагностики инфекционного процесса (ИФА) особенно очевидны у новорожденных детей, что связано со спецификой их иммунной системы. При этом наиболее значимы наличие в сыроворотке крови новорожденных материнских антител, переданных трансплацентарно, иммунологическая толерантность и транзиторная незрелость иммунитета. Последнее особенно характерно для недоношенных детей, у которых выраженная незрелость иммунитета обуславливает неадекватность иммунного реагирования. Кроме того, внутриутробное инфицирование плода может создавать предпосылки для развития иммунологической толерантности к этому возбудителю с формированием длительной его персистенции и реактивации в постнатальном периоде. Некоторые авторы указывают также на способность возбудителей TORCH-группы подавлять иммунный ответ [19].

Среди наиболее хорошо изученных ВУИ можно выделить такие заболевания, как краснуха, цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ), герпес-инфекция и токсоплазмоз.

Синдром врожденной краснухи. Вирус краснухи относится к семейству *Togaviridae*, роду *Rubivirus*. Геном вируса представлен однонитчатой плюс-нитевой РНК. Вирус краснухи относится к факультативным возбудителям медленных вирусных инфекций. Врожденная краснуха — это медленная вирусная инфекция, развивающаяся в результате трансплацентарного заражения плода [1, 8, 9, 18]. Рубеолярная инфекция, перенесенная женщиной в первые месяцы беременности, особенно до 14–16-й недель гестации, приводит к выкидышам, тяжелым поражениям плода, мертворождению, недоношенности и различным нарушениям здоровья в постнатальный период. У детей, родившихся живыми, нередко выявляются тяжелые пороки развития и эмбриофетопатии, приводящие к неблагоприятному исходу уже в неонатальный период. Так, Л.Л. Нисевич (2000) отмечает, что антигены вируса краснухи выявляются у 63 % плодов и умерших новорожденных детей с признаками эмбриофетопатий [9]. При этом установлено, что наиболее распространенными клиническими признаками манифестных форм врожденной краснухи у новорожденных являются врожденный порок сердца (75 %), недоношенность и/или пренатальная гипотрофия (62–66 %), гепатоспленомегалия (59–66 %), тромбоцитопеническая пурпура (58 %) и поражения органов зрения (50–59 %). Следует особо отметить, что при манифестных формах заболевания высокий уровень неблагоприятного исхода сохраняется и в постнеонатальном периоде. Так, общая летальность среди этих пациентов на протяжении первых 18 месяцев жизни достигает 13 % [9].

Манифестное течение врожденной краснухи в неонатальный период имеет место только у 15–25 % детей с внутриутробным инфицированием. При этом наличие у ребенка врожденных пороков сердца, аномалий органов зрения (катаракта, реже — микрофтальмия, глаукома) и нарушений слуха, описанных как триада Грегга, позволяет с высокой долей вероятности предположить, что причиной данных поражений является врожденная рубеолярная инфекция. Однако следует обратить

внимание на то, что классическая триада Грегга встречается крайне редко. В большинстве случаев имеет место развитие других — неспецифических клинических проявлений TORCH-синдрома (задержка внутриутробного роста и развития, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, желтуха и др.). Верификация этиологии врожденной инфекции при этом возможна только на основании результатов лабораторного обследования (вирусологические, иммунологические, молекулярно-биологические методы).

Еще более трудная задача — диагностика субклинических форм врожденной краснухи. Следует отметить, что данный вариант течения врожденной рубеолярной инфекции отмечается у подавляющего большинства детей (75–85 %).

У новорожденных при этом отсутствует симптоматика TORCH-синдрома, а различные нарушения здоровья проявляются лишь на дальнейших этапах постнатального развития. Проспективное наблюдение за данным контингентом детей позволяет в последующие месяцы и годы жизни выявить серьезные поражения различных органов и систем в 70–90 % случаев. Препараты для специфического лечения краснухи не разработаны.

Первоочередной задачей профилактики является защита женщин детородного возраста. При этом краснуха — одна из немногих перинатальных инфекций, которые можно предупредить с помощью плановой вакцинации. Беременные женщины, особенно в ранние сроки беременности, должны избегать контактов с больными краснухой, а также с детьми первого года жизни, у которых при рождении имелись признаки врожденной рубеолярной инфекции.

Цитомегаловирусная инфекция. Возбудитель *Cytomegalovirus hominis* — ДНК-содержащий вирус семейства *Herpesviridae*, подсемейства *Betaherpesviridae*. Согласно классификации, предложенной Международным комитетом по таксономии вирусов (1995), ЦМВ относится к группе *Human Herpesvirus-5*. Частота врожденной ЦМВИ колеблется от 0,21 до 3,0 % в зависимости от типа исследуемой популяции.

При внутриутробном инфицировании ЦМВ, происходящем на ранних сроках беременности, возможны тератогенные эффекты действия вируса с развитием дис- и гипоплазии органов плода. Однако следует отметить, что по сравнению с другими вирусами (энтеровирусы, вирус краснухи и др.) ЦМВ характеризуется менее выраженным тератогенным эффектом. Врожденная ЦМВИ может протекать в клинической и субклинической формах [1–3, 6, 16, 19–22]. Симптоматические формы ЦМВИ наблюдаются редко и не превышают 10 % от общего числа всех случаев внутриутробного инфицирования ЦМВ. Манифестные формы внутриутробной ЦМВИ характеризуются выраженной симптоматикой и тяжелым течением. При этом наиболее часто отмечаются желтуха, гепатоспленомегалия, поражения нервной системы, геморрагический синдром, тромбоцитопения [6, 19, 22]. Тяжелые варианты манифестных форм врожденной ЦМВИ характеризуются высоким уровнем летальности (более 30 %) [1, 18]. У выживших детей часто наблюдаются серьезные нарушения здоровья в виде грубой задержки психического развития, нейросенсорная тугоухость, хориоретиниты и т.д. Факторы, обуславливающие неблагоприятный психоневрологический прогноз: наличие микроцефалии, хориоретинита, внутричерепных кальцификатов, гидроцефалии. Установлено, что тяжелые формы ЦМВИ развиваются, как правило, в тех случаях, когда мать во время беременности перенесла первичную инфекцию. Значительно реже внутриутробное инфицирование происходит, если мать во время беременности переносит рекуррентную ЦМВИ. Отмечено, что дети с бессимптомной формой внутриутробной ЦМВИ также могут иметь нарушения здоровья. Так, например, K.W. Fowler и соавт. (1999) у 15 % детей с бессимптомными вариантами внутриутробной ЦМВИ выявляли нейросенсорную тугоухость [16].

Лечение врожденной ЦМВИ складывается из этиотропной и синдромальной терапии. Показанием к проведению этиотропной терапии врожденной ЦМВИ является активный период клинически манифестной формы заболевания. Критерии активности ЦМВ-инфекционного процесса — лабораторные маркеры активной

репликации вируса (виремия, ДНКемия, АГемия). Серологические маркеры активности ЦМВИ (сероконверсия, антиЦМВ-IgM и/или нарастание в динамике концентрации низкоавидных анти-ЦМВ-IgG) менее надежны [6, 10]. Это связано с тем, что результаты серологического обследования нередко оказываются как ложноположительными (например, антиЦМВ-IgG, выявленные у ребенка, могут быть материнскими, переданными трансплацентарно и др.), так и ложноотрицательными (например, отсутствие в сыворотке крови ребенка специфических антител к ЦМВ за счет иммунологической толерантности или из-за низкой концентрации антител к ЦМВ (за пределом чувствительности тест-систем) в начальный период иммунного ответа и др.).

Препаратом выбора для этиотропного лечения врожденной ЦМВИ является цитотект. Цитотект — специфический гипериммунный антицитомегаловирусный иммуноглобулин для внутривенного введения. Терапевтическая эффективность цитотека обусловлена активной нейтрализацией вируса цитомегалии специфическими анти-ЦМВ-антителами класса IgG, содержащимися в препарате, а также активацией процессов антителозависимой цитотоксичности.

Цитотект выпускается в виде 10% раствора, готового к применению. Новорожденным цитотект вводится внутривенно при помощи перфузионного насоса со скоростью не более 5–7 мл/ч. При манифестных формах ЦМВИ цитотект назначается по 2 мл/кг/сут с введением через 1 день, на курс — 3–5 введений, или по 4 мл/кг/сут — введение через каждые 3 дня — в 1-й день терапии, на 5-й и 9-й день терапии. В дальнейшем суточная доза снижается до 2 мл/кг/сут, и в зависимости от клинической симптоматики и активности инфекционного процесса цитотект вводится еще 1–3 раза с тем же интервалом.

Кроме того, в качестве противовирусной и иммуномодулирующей терапии используют рекомбинантный интерферон альфа-2b (виферон и др.). Виферон выпускается в виде ректальных суппозиторий, содержащих 150 000 МЕ интерферона альфа-2b (виферон-1) или 500 000 МЕ интерферона альфа-2b (виферон-2). Способ применения: ректально. Режим дозирования: по 1 свече 2 раза в сутки ежедневно в течение 7–10 дней, с последующим введением по 1 свече 2 раза в сутки через 1 день в течение 2–3 нед.

Из-за высокой токсичности анти-ЦМВ-препаратов (ганцикловир, фоскарнет натрия) они не применяются для лечения неонатальной ЦМВИ. Вопрос о необходимости этиотропного лечения новорожденных с бессимптомным течением врожденной ЦМВИ окончательно не решен. Целесообразность назначения при этом различных иммуномодуляторов также признается не всеми.

Профилактика врожденной ЦМВИ базируется на выявлении серонегативной прослойки среди женщин детородного возраста. Профилактические меры включают ограничение контакта серонегативных беременных женщин с потенциальными источниками ЦМВИ. Так как наиболее высокий уровень заболеваемости ЦМВИ отмечается у детей раннего и дошкольного возраста, таких женщин не допускают к работе с детьми (в детских садах, школах, больницах и пр.). К уходу за детьми с врожденной ЦМВИ серонегативные беременные также не должны допускаться из-за высокого риска их инфицирования.

Эффективных способов активной специфической иммунопрофилактики ЦМВИ до настоящего времени не разработано.

Врожденная и неонатальная герпетическая инфекция. Термины «врожденный» и «неонатальный герпес» употребляются только применительно к заболеваниям, вызванным ВПГ типов 1 и 2, хотя в настоящее время доказана возможность вертикальной трансмиссии и других представителей семейства *Herpesviridae* (типы 4 и 6) [3, 15, 17]. Внутритробный и неонатальный герпес чаще вызывается ВПГ типа 2 (75 % всех случаев), хотя оба типа возбудителя могут приводить к формированию схожей патологии плода и новорожденного.

Частота неонатального герпеса существенно отличается в различных регионах и в зависимости от исследуемой популяции составляет от 1,65 до 50 случаев на 100 000 населения. Несмотря на невысокую распространенность неонатального герпеса, он

представляет серьезную проблему в связи с повышенным риском развития неблагоприятных исходов. Установлено, что серьезные неврологические осложнения при этом могут возникать в дальнейшем даже при назначении противовирусной терапии. Так же, как и в случае ЦМВИ, неонатальная ВПГ-инфекция чаще встречается у детей, матери которых перенесли первичную инфекцию во время беременности. В тех случаях, когда женщина во время беременности переносит рекуррентную герпес-инфекцию, риск антенатального инфицирования значительно ниже. Уровень внутриутробного инфицирования при первичном генитальном герпесе у матери в период гестации составляет от 30 до 80 %, тогда как при рецидивирующем — не более 3–5 %. В то же время установлено, что в тех случаях, когда рецидив генитального герпеса отмечается в конце беременности, а роды происходят естественным путем, риск интранатального инфицирования достигает 50 %. Особо следует подчеркнуть, что даже наличие специфических антител не предотвращает развития тяжелых форм заболевания. Так, у 60–80 % инфицированных новорожденных при этом развивается герпетический энцефалит. Среди факторов риска развития герпетической инфекции у новорожденного: первый эпизод материнской инфекции в третьем триместре беременности, инвазивные мероприятия при ведении беременности, роды до 38-й недели гестации, возраст матери до 21 года [1, 18, 24].

Выделяют три клинические формы неонатального герпеса: локализованная форма с поражением кожи, слизистых ротовой полости и глаз; генерализованная форма с полиорганным поражением и герпетическое поражение ЦНС в виде энцефалитов и менингоэнцефалитов. В тех случаях, когда имела место пренатальная трансмиссия возбудителя, клинические проявления герпетической инфекции могут быть обнаружены уже при рождении. В то же время при интранатальном инфицировании клиническая манифестация возникает не сразу, а через 5–14 дней. При этом локализованные и генерализованные формы неонатального герпеса, как правило, дебютируют в конце первой, реже — в начале второй недели жизни. Наиболее тяжело неонатальный герпес протекает в виде генерализованных форм и особенно неблагоприятно в тех случаях, когда при этом присоединяются герпетические поражения ЦНС. Следует отметить, что в отличие от локализованных форм, при которых всегда имеются типичные кожные или кожно-слизистые проявления герпес-инфекции, генерализованные формы нередко скрываются под маской септического процесса, устойчивого к традиционной терапии. Изолированные герпетические поражения ЦНС (менингит, менингоэнцефалит) чаще развиваются на 2–3-й неделях жизни. При этом в клинической картине преобладают неврологические изменения (судорожный синдром, нарушение сознания и т.д.), а при исследовании ликвора выявляют высокий уровень белка и лимфоцитоз.

Следует отметить, что у значительной части детей с генерализованными формами неонатального герпеса, а также при изолированном герпетическом поражении ЦНС кожно-слизистые проявления отмечаются крайне редко, а материнский анамнез у большинства из них не имеет указаний на перенесенную герпетическую инфекцию. В свете вышесказанного становится понятна роль современных диагностических технологий, позволяющих в кратчайшие сроки и с высокой степенью достоверности верифицировать этиологию заболевания.

Герпетическая этиология заболевания подтверждается обнаружением вируса (классический или ускоренный вирусологические методы), его генома (ПЦР) или антигенов методом ИФА в крови, ликворе, моче, содержимом носоглотки. Обнаружение специфических антител, относящихся к IgM, свидетельствует о наличии герпетической инфекции у новорожденного, однако сроки их появления в сыворотке крови нередко отстают от клинических проявлений заболевания.

Лечение. При всех формах неонатальной герпетической инфекции показана специфическая противовирусная терапия ацикловиром, при этом препарат должен вводиться внутривенно. Ацикловир во всех случаях, даже при локализованной форме,

вводится внутривенно, так как при этом имеется высокий риск генерализации герпетической инфекции.

При локализованных формах заболевания ацикловир применяют в суточной дозе 45 мг/кг/сут, при генерализованной инфекции и менингоэнцефалите — в дозе 60 мг/кг/сут. Препарат вводится в три приема внутривенной инфузией. Длительность лечения ацикловиром зависит от формы неонатального герпеса: локализованная форма требует проведения терапии в течение 10–14 дней, генерализованная форма и менингоэнцефалит — не менее 21 дня.

Кроме того, для лечения генерализованной формы в комплексную терапию новорожденных могут быть включены стандартные внутривенные иммуноглобулины и иммуноглобулины с высоким титром антител к ВПГ, а также виферон в свечах в дозе 150 000 МЕ 1 раз в сутки в течение 5 дней.

Профилактика. В профилактике неонатального герпеса существенная роль принадлежит раннему выявлению беременных высокого риска, их своевременному и адекватному лечению, а также родоразрешению. При этом необходимо придерживаться следующих рекомендаций [10, 18]:

- при возникновении у женщины первичной герпес-инфекции менее чем за 6 нед. до предполагаемых родов ее необходимо готовить к плановому кесареву сечению;
- если первичная герпес-инфекция имела место более чем за 6 нед. до родов, то возможно родоразрешение через естественные родовые пути. При этом для снижения риска обострения заболевания к моменту родов целесообразно применение ацикловира с 36-й недели беременности;
- диссеминированная и тяжелая первичная материнская инфекции требуют терапии ацикловиром независимо от срока беременности;
- в тех случаях, когда женщина рожала естественным путем и у нее в этот период был обнаружен генитальный герпес, новорожденному назначается профилактическая терапия ацикловиром и проводится дополнительное обследование на герпетическую инфекцию. При получении отрицательного результата лабораторного обследования и на фоне отсутствия клинических проявлений заболевания противовирусная терапия прекращается.

Врожденная токсоплазменная инфекция. Это инфекционное заболевание, вызываемое внутриклеточным паразитом *Toxoplasma gondii*, который относится к типу простейших. Основным хозяином возбудителя являются животные семейства кошачьих. В клетках кишечника кошек происходит половое размножение паразита с образованием ооцист, которые после созревания в земле (при благоприятных условиях в теплое время года — около недели) попадают алиментарным путем в кишечник промежуточных хозяев — различных млекопитающих, в том числе человека. По данным серологических исследований, распространенность токсоплазмоза среди населения и животных разных районов мира колеблется в очень широких пределах (5–80 %) [7, 10]. Инфицирование и паразитизм у детей и взрослых, включая беременных женщин, в большинстве случаев бессимптомны, и только у 10 % инфицированных людей отмечается малосимптомная картина заболевания: головная боль, небольшая лихорадка, локальный лимфаденит, легкий миозит. В редких случаях встречаются генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени, селезенки, экзантема. Довольно часто отмечающееся поражение глаз (хориоретинит, увеит) связано, по-видимому, с тропизмом возбудителя и особенностями местного иммунитета [18].

Очень тяжелые варианты заболевания (диффузная энцефалопатия, энцефалит, пневмония, миокардит) встречаются только у взрослых с иммунодефицитами (СПИД) и у внутриутробно инфицированных недоношенных детей.

Плод заражается только в случае, если женщина инфицировалась в период беременности [10, 22]. Типичными признаками врожденной инфекции служат хориоретинит, очаги обызвествления в головном мозге, грубая задержка психомоторного развития, гидро- или микроцефалия и судорожный синдром. При этом существует взаимосвязь между тяжестью заболевания у плода и сроком беременности, в котором произошло

заражение [7]. При тяжелых формах заболевания плод погибает или рождается преждевременно. Признаки заболевания могут проявляться при рождении или оставаться незаметными в течение многих дней после родов. Клиническая симптоматика может заключаться в задержке внутриутробного развития, генерализованной лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, желтухе, гидроцефалии, микрофтальмии и судорогах изолированно или в комбинации. Внутричерепные обызвествления и хориоретинит могут быть обнаружены уже к моменту рождения ребенка, но часто появляются позднее.

По результатам исследований G. Desmonts и J. Couvreur, 63 % женщин, заболевших во время беременности токсоплазмозом, родили здоровых детей. Клинические проявления заболевания у большинства новорожденных были минимальными или отсутствовали. Всего лишь у 16 % инфицированных новорожденных заболевание было тяжелым, у 20 % — средней тяжести, а у 64 % симптоматика отсутствовала. Для подтверждения диагноза используют метод ПЦР, определение антигенов токсоплазмы (*Toxoplasma gondii*) в крови методом реакции иммунофлюоресценции, а также серологические способы определения титра антител к токсоплазме, индекс авидности этих антител [22].

Лечение. Наиболее эффективны препараты пириметамин (тиндури́н, дарапри́м, хлоридин) в комбинации с сульфаниламидами; препараты блокируют функцию ферментов (редуктазы и синтазы), участвующих в синтезе фолиевой кислоты паразита. Суточная доза тиндурина — 1 мг/кг (в два приема), сульфаниамидов короткого действия — 0,1 мг/кг (в три-четыре приема).

Оправдала себя схема применения лекарственных средств циклами: тиндури́н — 5 дней, сульфаниамид — на 2 дня больше (7 дней); проводят три таких цикла с перерывами между ними в 7–14 дней.

По показаниям (хроническая рецидивирующая форма при иммунодефицитном состоянии, обострении хориоретинита) такой курс терапии повторяют через 1–2 мес.

Противопаразитарный эффект препаратов котримоксазола (бисептол, бактрим и др.) также обусловлен действием на метаболизм фолиевой кислоты возбудителя. Суспензию бисептола, например, назначают детям 3–6 мес. по 2,5 мл 2 раза в день, а детям 7 мес. — 3 лет — по 2,5–5 мл 2 раза в день в течение 5–7 дней. Кроме того, существует бисептол в таблетках (120 мг), доза которого рассчитывается соответственно возрасту ребенка.

Побочные действия всех антифолатов устраняют назначением фолиевой кислоты, активны и производные фолиевой кислоты; препарат восполняет дефицит фолиевой кислоты больного и способствует восстановлению биосинтеза нуклеиновых кислот. Официальный препарат лейковорин (кальция фолинат) назначают в дозе 1–5 мг в 3 дня (в таблетках 0,005) в течение всего курса терапии.

На втором месте по эффективности стоят макролиды, тормозящие синтез белка на рибосомах возбудителя; учитывают также их меньшую токсичность и действие на внутриклеточные формы паразита.

Спирамицин назначают в два приема в течение 10 дней: при массе тела до 10 кг — 2 пакетика гранул по 0,375 млн МЕ; рокситромицин (рулид) — 5–8 мг/кг/сут в течение 7–10 дней.

Имеются данные об эффективности клиндамицина (при хориоретините в позднем его проявлении); у детей в возрасте старше 8 лет может быть использован препарат тетрациклинового ряда — доксициклина моногидрат (юнидокс соллютаб): в первые 2 сут. 4 мг/кг на прием, затем 2 мг/кг 1 раз в день в течение 7–8 дней. Есть рекомендации, касающиеся применения таких антикоксидийных препаратов, как аминохинол, химикокцид, однако степень их эффективности и побочные действия проверены недостаточно.

Профилактика врожденного токсоплазмоза направлена на выявление групп высокого риска — серонегативных девушек и молодых женщин, с последующим их клинико-серологическим наблюдением до и во время беременности. Кроме того, вопросы профилактики поднимаются при плановой санпросвет работе. При

этом особое внимание обращается на необходимость соблюдения гигиенических правил (не пробовать сырой мясной фарш при приготовлении блюд, употреблять в пищу только термически обработанное мясо, хорошо вымытые фрукты и овощи, санировать кошачьи испражнения и т.д.). Активная специфическая иммунопрофилактика токсоплазмоза не разработана.

Таким образом, врожденные инфекции по-прежнему остаются одними из наиболее серьезных заболеваний у новорожденных и детей раннего возраста. Разнообразная этиология и однотипность симптомов затрудняют клиническую верификацию ВУИ, чем и определяется необходимость своевременного проведения специальных исследований. При этом целенаправленное обследование на ВУИ должно проводиться у детей из группы риска по внутриутробному инфицированию и реализации врожденной инфекции. К группе риска по внутриутробному инфицированию

относят новорожденных, родившихся от матерей с отягощенным урологическим и гинекологическим анамнезом, патологическим течением беременности. В свою очередь, выявление у новорожденных детей таких состояний, как недоношенность, задержка пренатального развития, тяжелое течение интра- и/или раннего неонатального периода, должны рассматриваться в качестве факторов риска реализации ВУИ. В этих случаях показано незамедлительное обследование новорожденных на ВУИ для своевременной верификации этиологии заболевания. Выбор методов обследования новорожденных детей на ВУИ должен основываться на комплексной оценке клинических и лабораторных показателей. При этом для лабораторной диагностики ВУИ оптимальным является сочетание молекулярных (ПЦР) и иммунологических (ИФА) методов диагностики.

Использованная литература:

1. Амбулаторно-поликлиническая помощь в акушерстве и гинекологии: практ. рук. / под ред. И.С. Сидоровой, Т.В. Овсянниковой, И.О. Макарова. М. : МЕДпресс-информ, 2009. 720 с.
2. Врожденные, перинатальные и неонатальные инфекции: пер. с англ. / под ред. А. Гриноу, Дж. Осборна, Ш. Сазерленд. М. : Медицина, 2000. 288 с.
3. Внутриутробные инфекции и патология новорожденных / под ред. К.В. Орехова. М. : Медпрактика-М, 2002. 252 с.
4. Заплатников А.Л. Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики инфекционно-воспалительных заболеваний у детей: Автореф. дис... д-ра мед. наук. — М., 2003.
5. Заплатников А.Л., Корнева М.Ю., Коровина Н.А. и др. Риск вертикального инфицирования и особенности течения неонатального периода у детей с внутриутробной инфекцией // Рус. мед. журн. — 2005. — № 13(1). — С. 45-47.
6. Ковтун И.Ю., Володин Н.Н., Дегтярев Д.Н. Результаты раннего и отдаленного катамнеза у детей, родившихся от матерей с герпесвирусной инфекцией // Проблемы внутриутробной инфекции плода и новорожденного. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2000. — С. 273-275.
7. Корнева М.Ю., Коровина Н.А., Заплатников А.Л. и др. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2005. — № 2. — С. 48-52.
8. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Чебуркин А.В., Захарова И.Н. Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста (клиника, диагностика, современные возможности терапии): Пособие для врачей. — М.: Посад, 1999.
9. Кузьмин В.Н., Адамян Л.В., Пустовалов Д.А.; Инфекции, передаваемые половым путем и охрана репродуктивного здоровья женщин. М., 2010 год, 123 с.
10. Кузьмин В.Н., Гусейнзаде М.И. Современные представления о роли микоплазменной инфекции в структуре воспалительных заболеваний органов малого таза // Consilium Medicum. 2011. Т. 13, № 6. С. 40–45.
11. Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. 3-е изд., испр. и доп. / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 320 с.
12. Лобзин Ю.В., Васильев В.В. Токсоплазмоз у беременных: клинические проявления, терапия и медикаментозная профилактика врожденного токсоплазмоза // Рос. мед. журн. — 2001. — № 5. — С. 40-41.
13. Нисевич Л.Л., Талалаев А.Г., Каск Л.Н., Миронюк О.В. и др. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети // Вопросы современной педиатрии. — 2002. — Т. 1, № 4. — С. 9-13.
14. Нисевич Л.Л. Современные проблемы диагностики и профилактики врожденной краснухи // Детский доктор. — 2000. — № 5. — С. 26-30.
15. Петерсен Э.Э. Инфекции в акушерстве и гинекологии / пер. с англ. ; под общ. ред. В.Н. Прилепской. М. : МЕДпресс-информ, 2007. 352 с.
16. Протоколы диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей / Под ред. Н.Н. Володиной. — М.: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2002. — 100 с.
17. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens, 2011. 688 с.
18. Ранние сроки беременности / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М. : StatusPraesens, 2009. 480 с.
19. Самсыгина Г.А. Современные проблемы внутриутробных инфекций // Педиатрия. — 1997. — № 5. — С. 34-35.
20. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: рук. для практикующих врачей. М. : Медицинское информационное агентство, 2010. 536 с.
21. Царегородцев А.Д., Рюмина И.И. Заболеваемость новорожденных внутриутробными инфекциями и задачи по ее снижению в Российской Федерации // Рос. вестн. перинатол. и педиатрии. — 2001. — Т. 46, № 2. — С. 4-7.
22. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений : практ. рук. СПб. : Элби-СПб, 2002. 352 с.
23. Чебуркин А.В., Чебуркин А.А. Перинатальная инфекция: Пособие для врачей. — М., 1999. — 49 с.
24. Шабалов Н.П. Проблемы классификации внутриутробных инфекций // Педиатрия. — 2000. — № 1. — С. 87-91.
25. Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome // J. Med. Virol. — 2003 Aug. — 70(4). — 628-632.
26. Fowler K.W., Stagno S., Pass R.F. et al. The outcome of congenital cytomegalic virus infection in relation to maternal antibody status // N. Engl. J. Med. — 1992. — 326. — 663-667.
27. Hall C.B., Caserta M.T., Schnabel K.C., Boettlich C. et al. Congenital infections with human herpesvirus 6 (HHV6) and human herpesvirus 7 (HHV7) // J. Pediatr. — 2004 Oct. — 145(4). — 472-477.
28. Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant / Remington J.S., Klein J.O., eds. — 5th ed. — Philadelphia, PA: WB Saunders Co, 2001. — 389-424.
29. Istaas A.S., Demmler G.J., Dobbins J.G. et al. Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: A Report from the National Cytomegalovirus Disease Registry // Clin. Inf. Dis. — 1995. — 20. — С. 665-670.

30. Lanari M., Papa I., Venturi V., Lazzarotto T. et al. Congenital infection with human herpesvirus 6 variant B associated with neonatal seizures and poor neurological outcome // J. Med. Virol. 2003. Vol. 70, N 4. P. 628–632.
31. Liberek A., Rytlevska M., Szlagatys-Sidorkiewicz A. et al. Cytomegalovirus disease in neonates and infants - clinical presentation, diagnostic and therapeutic problems — own experience // Med. Sci. Monit. — 2002. — 8(12). — 815-820.
32. Noyola D.E., Demmler G.J., Nelson C.T. et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection // J. Pediatr. — 2001. — 38. — 3. — 325-331.
33. Numazaki K., Fujikawa T., Asanuma H. Immunological evaluation and clinical aspects of children with congenital cytomegalovirus infection // Congenit. Anom. (Kyoto). — 2002 Sep. — 42(3). — 181-186.
34. Remington J.S., Thulliez P., Montoya J.G. Recent Developments for Diagnosis of Toxoplasmosis // Journal of Clinical Microbiology. — 2004. — 42. — 3. — 941-945.
35. Whitley R. Neonatal herpes simplex virus infection // Curr. Opin. Infect. Dis. — 2004 Jun. — 17(3). — 243-246



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ISSN: 2181-0990

www.tadqiqot.uz

УДК: 618.146-006.6-039-073 (575.172)

**Иноятова Нодира Миранваровна**

Кандидат медицинских наук

Центр развития профессиональной квалификации

медицинских работников

Ташкент, Узбекистан

Ахмедова Мухаббат Пулатовна

Центр здоровья женщин

Ташкент, Узбекистан

Арифджанова Диёра Буриевна

Консультант ЮНФПА, г.Ташкент, Узбекистан

Зарипова Шахризода Хакимбековна

Семейная поликлиника №9

Ташкент, Узбекистан

ИТОГИ ПЕРВОГО ТУРА ПИЛОТНОГО ПРОЕКТА ПО СКРИНИНГУ НА РАК ШЕЙКИ МАТКИ В РЕСПУБЛИКЕ КАРАКАЛПАКСТАН

For citation: Inoyatova Nodira Miranvarovna, Ahmedova Muhabbat Pulatovna, Arifdjanova Diyora Burievna, Zaripova Shahrizoda Hakimbekovna. Results of the first round of the pilot project on screening for cervical cancer in the Republic of Karakalpakstan. Journal of reproductive health and uro-nephrological research 2023, vol. 4, issue 3 pp 108-112


<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8305101>

АННОТАЦИЯ

Рак шейки матки занимает 2 место по причине заболеваемости и смертности среди женщин, как в мировом, так и в региональном масштабе. На сегодняшний день существуют реальные технологии по предотвращению рака шейки матки (РШМ), а именно, вакцинация, скрининг и лечение предраковых состояний шейки матки (ШМ). Наиболее эффективным скринингом на РШМ является тестирование женщин 30–49 лет на онкогенные типы вируса папилломы человека (ВПЧ). Нами проведено ВПЧ-тестирование 49002 женщин РК в возрасте 30–55 лет, из которых у 3307 женщин (6,8%) был выявлен ВПЧ против 45695 женщин (93,2%) с отрицательным результатом теста. Типирование показало встречаемость P1 (16 тип) в 33,6% случаев среди всех ВПЧ+, P3 (31, 33, 35, 52 типы) – в 24,2%, P5 (39, 56, 66 типы) – в 18,6%, P4 (51, 59 типы) – в 11,6%, P2 (18, 45 типы) – в 7,6%, сочетание вирусов в 9,4%. Наиболее часто встречающимся типом ВПЧ в РК является 16 тип. Всем ВПЧ-положительным женщинам была проведена расширенная кольпоскопия и лечение выявленных предраковых состояний ШМ. Надо отметить, что все ВПЧ+ и пролеченные женщины не имели каких-либо жалоб и клинических проявлений заболеваний ШМ. Таким образом, результаты тестирования на ВПЧ являются репрезентативными для Республики Узбекистан. ВПЧ-тестирование является эффективным методом скрининга в ранней диагностике предраковых состояний и РШМ.

Ключевые слова: скрининг, рак шейки матки, типы вируса папилломы человека, кольпоскопия

Inoyatova Nodira Miranvarovna

Sog'liqni saqlash vazirligining "Tibbiyot xodimlarining

kasbiy malakasini rivojlantirish markazi"

Toshkent, O'zbekiston

Ahmedova Muhabbat Pulatovna,

Ayollar salomatligi markazi

Toshkent, O'zbekiston

Arifdjanova Diyora Burievna,

UNFPA maslahatchisi, Toshkent, O'zbekiston

Zaripova Shahrizoda Hakimbekovna,

Oilaviy poliklinika № 9

Toshkent, O'zbekiston

QORAQALPOG'ISTON RESPUBLIKASIDA BACHJDON BO'YINI SARATONINI SKRINING BO'YICHA PILOT LOYIHASINING BIRINCHI TUR NATIJALARI

ANNOTATSIYA

Bachadon bo'yni saratoni ayollar o'rtasidagi kasallanish va o'lim darajasi bo'yicha ham global, ham mintaqaviy miqyosda 2-o'rinda turadi. Bugungi kunga kelib, bachadon bo'yni saratonini oldini olish borasida amaldagi texnologiyalar mavjud, ya'ni odam papillomavirusga qarshi emlash, bachadon bo'ynining saraton oldi holatlarni erta aniklash va davolash. Bachadon bo'yni saratonini erta aniqlash uchun eng samarali skrining bu 30-49 yoshdagi ayollarni odam papillomavirusining (HPV) onkogen turlariga tekshirishdir. Qoraqalpog'iston Respublikasida 30-55 yoshdagi 49 002 nafar ayollarda HPV testini o'tkazdik, shundan 3307 nafar ayolda (6,8 %) test natijasi musbat (HPV+) bulib, 45 695 nafar ayolda (93,2 %) HPV aniklanmadi. (test natijasi – manfiy). Barcha HPV+ orasida 33,6% hollarda P1 (virusni 16- turi), 24,2%da - P3 (31, 33, 35, 52-turlari), 18,6%da - P5 (39, 56, 66-turlari), 11,6% da - P4 (51,59 turlari), 7,6% da - P2 (18,45-turlari) va 9,4% da viruslar birikmasi bulib, Qoraqalpog'istonda eng keng tarqalgan turi HPV16 ligi aniklandi. HPV musbat ayollarga kengaytirilgan kolposkopiya va aniqlangan saraton-oldi holatlarni davolash amaliyoti bajarildi. Shuni ta'kidlash kerakki, barcha HPV+ va davolanagan ayollarda hech qanday shikoyat va klinik ko'rinishlar bo'lmagan. Shunday qilib, HPV- testi yordamida utkazilgan skrining natijalari O'zbekiston Respublikasi uchun vakillidir. HPV testi bachadon bуйни saraton-oldi va saraton kasalliklarini erta tashxislashda samarali skrining usuli hisoblanadi.

Kalit so'zlar: skrining, bachadon bo'yni saratoni, inson papillomavirusi turlari, kolposkopiya

Inoyatova Nodira Miranvarovna

«Center for the development of professional skills of medical staff»
of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan

Tashkent, Uzbekistan

Ahmedova Muhabbat Pulatovna

Women's health center

Tashkent, Uzbekistan

Arifdjanova Diyora Burievna

UNFPA consultant

Tashkent, Uzbekistan

Zaripova Shahrizoda Xakimbekovna

Family polyclinic № 9

Tashkent, Uzbekistan

RESULTS OF THE FIRST ROUND OF THE PILOT PROJECT ON SCREENING FOR CERVICAL CANCER IN THE REPUBLIC OF KARAKALPAKSTAN

ABSTRACT

Cervical cancer ranks 2nd in terms of morbidity and mortality among women, both globally and regionally. To date, there are real technologies for the prevention of cervical cancer, namely, vaccination, screening, and treatment of precancerous conditions of the cervix. The most effective screening for cervical cancer is testing women 30-49 years old for oncogenic types of human papillomavirus (HPV). We conducted HPV testing of 49,002 women of the RK aged 30-55 years, of which 3,307 women (6.8%) were HPV-positive against 45,695 women (93.2%) with a negative test result. Typing showed the occurrence of P1 (type 16) in 33.6% of cases among all HPV+, P3 (31, 33, 35, 52 types) in 24.2%, P5 (39, 56, 66 types) in 18.6%, P4 (51, 59 types) in 11.6%, P2 (18,45 types) in 7.6%, a combination of viruses in 9.4%. The most common type in RK is HPV 16. All HPV-positive women underwent extended colposcopy and treatment of identified precancerous conditions. It should be noted that all HPV+ and treated women did not have any complaints and clinical signs of cervical cancer. Thus, the results of testing for HPV are representative for the Republic of Uzbekistan. HPV testing is an effective screening method for early detection of precancerous conditions and cervical cancer.

Key words: screening, cervical cancer, human papillomavirus types, colposcopy

Актуальность. Рак шейки матки (РШМ) занимает лидирующие позиции в мире среди онкологических заболеваний женщин [2, 10]. Согласно статистическим данным, в Узбекистане РШМ стоит на втором месте по заболеваемости и смертности: так, в 2021 году 1827 женщин заболели и 997 женщин умерли от РШМ [4]. Заболеваемость и смертность от РШМ неуклонно растут и, по прогнозам экспертов, могут достигнуть к 2030 году более 2100 новых случаев и 1300 смертей в год [6]. Для снижения частоты РШМ необходимо широкое внедрение скрининговых программ по ранней диагностике и своевременному лечению предраковых заболеваний ШМ на уровне первичного звена здравоохранения. Согласно рекомендациям ВОЗ, для элиминации РШМ одной из ключевых стратегий является охват не менее 70% женщин группы риска (30-49 лет) тем или иным методом скрининга: цитологический анализ мазка с ШМ (Пап-тест), визуальный осмотр ШМ после аппликации 5% уксусной кислоты (ВУК) или определение ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ) в клетках ШМ [1,3,5,9]. Чувствительность скрининговых тестов в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии 2+ (ЦИН 2+) вариabельна: от 42 до 85% (ВУК), от 68 до 85% (Пап-тест), от 95 до 98% (ВПЧ-тест) [3,7]. Таким образом, ВПЧ-тест обладает более высокой по сравнению с ВУК и Пап-тестом чувствительностью в выявлении ЦИН 2+ и является самым высокопроизводительным методом скрининга на РШМ [3,12]. Отсутствие ВПЧ в клетках ШМ имеет высокую отрицательную прогностическую ценность (NPV - negative predictive value), и, вследствие этого, интервал между повторными раундами скрининга может быть 5 и более лет. Для

стран с низким и средним уровнем доходов возможно ВПЧ-тестирование 1 раз в 10 лет или всего 2 раза в жизни женщины [11, 12].

В связи с этим, в рамках совместной программы ПРООН-ЮНФПА «Укрепление жизнестойчивости местных сообществ в регионе Приаралья к экологическим, экономическим уязвимостям, а также в вопросах здоровья населения» при поддержке Японского правительства в 2021 году был инициирован пилотный проект по скринингу на РШМ в 11 регионах Республики Каракалпакстан (РК) и г.Чирчике Ташкентской области. Для реализации проекта было выделено 56000 тестов на ВПЧ (50 000 и 6000 тестов для РК и г.Чирчик соответственно).

Соответственно, целью данного исследования явилось изучение в регионах РК частоты встречаемости онкогенных типов ВПЧ (скрининговое ВПЧ тестирование) среди женщины возрастной категории 30–55 лет. Обязательными условиями для участия в пилотном проекте были: возраст женщины, информированное согласие для проведения ВПЧ-тестирования, а также отсутствие в анамнезе данных о перенесенном РШМ. Критериями исключения явились следующие: беременность на период тестирования; кровотечение, возможно, связанное с РШМ, отсутствие ШМ; выраженные воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), н-р, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП), а также стационарное лечение по поводу соматической патологии. Женщины через 3 месяца после родов, по завершении лечения ВЗОМТ и выписки из стационара, допускались к тестированию.

Материалы и методы. Для проведения исследования были определены этапы реализации пилотного проекта. Первоочередной задачей было обучение медицинского персонала – от патронажных медсестёр до семейных врачей – информированию и привлечению женского населения к осознанному и добровольному прохождению скрининга; обучение акушеров – правильному взятию мазка; акушеров-гинекологов – проведению первичной кольпоскопии, биопсии и лечения предраковых заболеваний ШМ, а также своевременному направлению пациентов в Онкоцентр для лечения РШМ. Для информирования населения были разработаны и напечатаны раздаточные материалы (лифлеты, брошюры) по профилактике РШМ на каракалпакском, узбекском и русском языках.

В каждом пилотном регионе нами определены женщины для проведения скрининга согласно критериям включения и исключения. В качестве скринингового теста использовали тестирование на ВПЧ. Обнаруженные высокоонкогенные типы вирусов классифицировали по группам, где P1 – 16 тип ВПЧ, P2 – 18, 45 типы, P3 – 31,33,35,52,58 типы, P4 – 51,59 типы, P5 – 39,56,66, 68 типы, а также смешанные группы ВПЧ-инфекции.

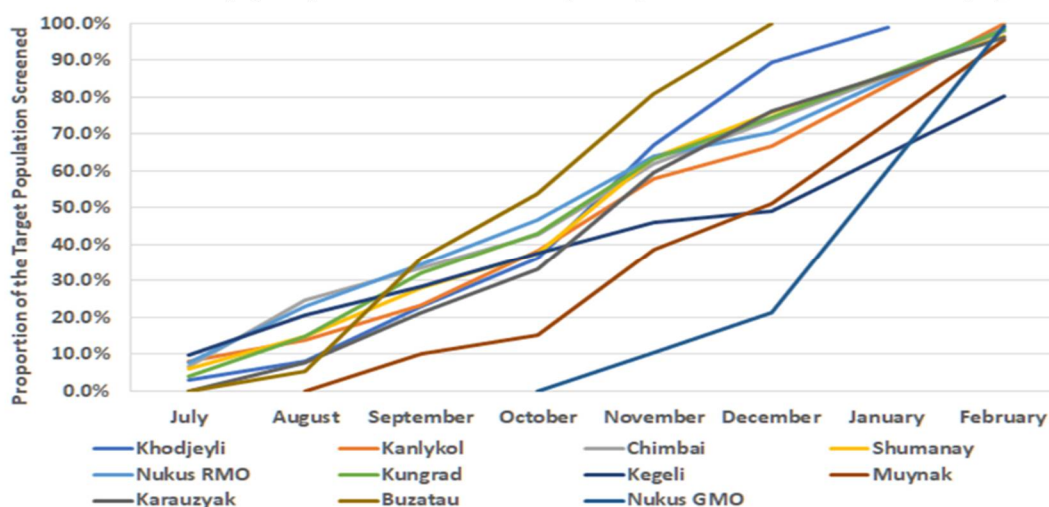
Исследование полученных в мазке клеток ШМ проводилось на системе Cepheid GeneXpert методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для определения ДНК ВПЧ. Для работы с системой использовали одноразовые картриджи GeneXpert, содержащие реактивы для ПЦР. Картриджи представляют собой закрытые автоматизированные системы для проведения реакции с наименьшей вероятностью перекрестной контаминации между образцами (вероятность перекрестной контаминации между образцами сведена к минимуму). Также закрытая система

позволяет привести к минимуму субъективные ошибки и снизить количество ложноположительных результатов анализа. В тесте выполнялась мультиплексная амплификация целевой ДНК в ПЦР реального времени для обнаружения 14 типов ВПЧ высокого онкогенного риска в одном анализе. Тест Xpert HPV осуществляет специфическую идентификацию типов HPV 16 и HPV 18/45 в двух отдельных каналах детекции и выявляет наличие других 11 типов вируса высокого онкогенного риска (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68) в виде объединенного результата.

Результаты и их обсуждение. Согласно протоколу пилотного проекта 11 районам РК было выделено 50 000 тестов; в результате проведенного тестирования был получен результат анализов у 49002 женщин. Охват женщин скринингом по пилотным районам РК в среднем составил 98%. Из общего числа тестов 995 (2%) были признаны недействительными в связи с ошибкой или отсутствием результата; соответственно эти данные не были включены в исследование.

Изначально процесс вовлечения женщин в проект протекал медленно (см.график). Мониторинг реализации проекта показал, что в силу недостаточного информирования населения охват женщин скринингом первые 2 месяца составил не более 20%. Группа мониторинга провела встречи и информировала представителей районных хокимиятов, заместителей хокимов по женским вопросам, главных врачей районных медицинских объединений о важности более активной работы по привлечению женщин к прохождению скрининга, а также принимала активное участие в передачах в СМИ, радио, социальных сетях по пропаганде скрининга на РШМ.

График привлечения женщин к скринингу на РШМ с июля 2021 года до февраль 2022 года.



Результаты исследования показали, что из 49002 обследованных женщин у 3307 был выявлен ВПЧ, что составило 6,8% всех тестируемых. Отрицательный ВПЧ-тест был зарегистрирован у 45698 среди всех, прошедших скрининг, что составило 93,2% (таблица №1). Всем ВПЧ+ женщинам провели медицинскую сортировку с помощью кольпоскопии. Результаты расширенной кольпоскопии показали, что ВПЧ может находиться в слизистой оболочке зоны трансформации ШМ в латентной, транзитной фазе или стадии продуктивного воспаления, когда риск развития РШМ в ближайшие 5 лет практически равен нулю. А также у ряда ВПЧ+ пациенток расширенная кольпоскопия выявила предраковое заболевание

и/или РШМ, когда персистирующая ВПЧ-инфекция оказывает трансформирующее воздействие на слизистую оболочку ШМ [1, 2].

Обращает на себя внимание тот факт, что диапазон выявления ВПЧ варьировал от 4,7% (Муинакский район) до 8,5% (г.Нукус), при среднем соотношении 6,8% (таблица №1). Частота встречаемости ВПЧ в сельских регионах варьировала от 4,7% до 6,8%, исключение составил только Канлыкский район, где ВПЧ был зарегистрирован у 7,6% женщин. Чем ближе к городскому региону, тем выше была встречаемость вируса среди женского населения и варьировала от 8,0% (Нукусский район) до 8,5% (г.Нукус).

Таблица №1.

Количество обследованных в пилотном проекте женщин с результатами ВПЧ тестирования

№	Районы	Количество тестируемых	ВПЧ отриц	%	ВПЧ положит	%
1	Чимбайский	5895	5494	93,2	401	6,8
2	Кегейлийский	4286	4007	93,5	279	6,5
3	Караозекский	3837	3620	94,3	217	5,7

4	Нукусский район	3989	3670	92,0	319	8,0
5	Кунградский	7874	7373	93,6	501	6,4
6	Шуманайский	3835	3598	93,8	237	6,2
7	Канлыккольский	3454	3191	92,4	263	7,6
8	Ходжейлийский	8419	7876	93,6	543	6,4
9	Муйнакский	1436	1368	95,3	68	4,7
10	Бузатаузский	995	940	94,5	55	5,5
11	Г.Нукус	4982	4558	91,5	424	8,5
	Итого	49002	45695	93,2	3307	6,8

Согласно данным ВОЗ, в рамках глобальной стратегии элиминации РШМ, одним из направлений эффективной вторичной профилактики является охват скринингом не менее 70% женщин в возрасте от 30 до 49 лет. При этом организованный цервикальный скрининг может снизить заболеваемость РШМ на 75–80%, тогда как оппортунистический скрининг таких результатов не даст [2, 5, 7, 12]. В пилотном проекте из запланированных 50 000 женщин, 49002 прошли скрининг и получили результат ВПЧ-теста, у 3307 обнаружен тот или иной онкогенный тип ВПЧ (6,8%). Проект демонстрирует очень высокий охват ВПЧ тестированием (98%), однако он охватил лишь 32,3 % женщин в возрасте 30-55 лет северной зоны РК (общее количество женщин 151834). Простое математическое моделирование предполагает, что еще более 6,5 тысяч женщин могут быть ВПЧ + и иметь различные степени ЦИН и РШМ. То есть в каждом регионе остается определенный процент женщин, которые тоже нуждаются в скрининге на РШМ. Все это является

весомым основанием для дальнейшего продолжения скрининга на РШМ.

Мы рассчитали долю женщин, задействованных в пилотном проекте, среди общего количества женщин в возрасте 30-55 лет в разрезе регионов северной зоны РК, который представлен в таблице №2. Результаты анализа показали, что к 70% охвату оказались близки следующие районы - Муйнакский и Кунградский районы протестировали на ВПЧ и охватили скринингом в 66,4% и 66,2% соответственно. В Чимбайском (57,9%), Ходжейлинском (60%), Шуманайском (53,5%) районах, показатель охвата скринингом составил около 60%, что приближает их к рекомендуемым цифрам. Такие районы, как Кегейлийский, Караузакский, Бузатаузский и Нукусский районы достигли средних значений и охватили 35,9%, 38,7%, 35,2% и 44,4% соответственно. Учитывая, что город Нукус был подключен к проекту значительно позже, охват городского женского населения был низким и составил всего лишь 7,6%, в связи с чем, общий охват по проектным районам составил 32,3%.

Таблица №2

Охват организованным скринингом женского населения в проектных районах РК.

№	Районы	Общее количество женского населения в возрасте 30–55 лет	Количество тестированных женщин в рамках проекта	Охват скринингом в разрезе района, в %
1	Чимбайский	10200	5895	57,8
2	Кегейлийский	11932	4286	35,9
3	Караозекский	9924	3837	38,7
4	Нукусский	9024	3989	44,4
5	Кунградский	11900	7874	66,2
6	Шуманайский	7173	3835	53,5
7	Канлыккольский	6937	3454	49,8
8	Ходжейлийский	14041	8419	60,0
9	Муйнакский	2162	1436	66,4
10	Бузатаузский	2828	995	35,2
11	Г.Нукус	65714	4982	7,6
	Итого	151834	49002	32,3

Согласно алгоритму, представленному в проекте, женщинам с отрицательным результатом на ВПЧ был рекомендован следующий раунд скрининга на РШМ через 7 лет, желательно с применением ВПЧ тестирования. Женщинам с положительным результатом на ВПЧ была проведена медицинская сортировка с помощью расширенной кольпоскопии или ВУК. Дальнейшая тактика зависела от результатов кольпоскопии или ВУК: при выявлении патологических изменений рекомендована биопсия пораженного участка ШМ; при отсутствии изменений - повторное проведение скрининга на РШМ через 1 год, например, тестирование на ВПЧ или кольпоскопия [4].

Следующим этапом нами был проведен анализ результатов ВПЧ типирования. Как было указано выше, выделено 5 групп типов ВПЧ: P1 - тип 16, P2 – типы 18,45, P3 – типы 31,33,35,52 или 58, P4 - типы 51 или 59, P5 – типы 39,56,66 или 68. Генотипирование показало превалирование ВПЧ 16 типа и, согласно данным, частота встречаемости наблюдалась в 33,6%, причем сочетание данного типа вируса с другими встречалось в 5,1%. Таким образом, каждая третья ВПЧ+ женщина имела ВПЧ 16 типа и, согласно данным литературы, наличие данного вируса повышает частоту предраковых заболеваний шейки матки в 2

раза [12,13]. На втором месте по частоте встречаемости, что составило 24,2%, были вирусы из группы P3 – 31,33,35,52 или 58 типы, далее в 18,6% выявили P5 – 39,56,66 или 68 типы, в 11,6% P4 – 51 или 59 типы, в 7,6% были обнаружены 18, 45 типы ВПЧ. При этом сочетание различных групп вирусов (от одного до пяти типов) встречалось в 9,4%, из них в 5,1%, как было сказано выше, выявлен был ВПЧ 16 типа. Сочетание 18 типа с другими типами ВПЧ не превышает 9%. Согласно данным мировой литературы, более 50% предраковых и раковых поражений ШМ вызывают два типа ВПЧ (16 и 18 тип) [12, 13]. По нашим данным частота встречаемости ВПЧ 16 и 18 типов составляет 42,6%, данный факт диктует необходимость проведения корреляции серьезных поражений ШМ с типами ВПЧ.

Выводы. Показатели тестирования на ВПЧ являются репрезентативными для Республики Узбекистан. Скрининг, основанный на ВПЧ тестировании, является эффективным; рекомендуется включить ВПЧ-тестирование в нормативную базу для скрининга на РШМ. РШМ является проблемой общественного здравоохранения; имеет длительный период развития от преинвазивной до инвазивной стадии рака, надежно распознается в преклинической стадии и подвергается

эффективным методам лечения [5, 7]. В связи с этим правильная мотивация и широкое информирование женского населения определенной возрастной группы позволит охватить 95–98% женщин группы риска высокоэффективным скрининговым ВПЧ-

тестированием. Наиболее часто встречающимся типом ВПЧ является 16 тип; с учетом данного факта необходимо провести корреляционную связь типов ВПЧ с тяжестью поражений шейки матки.

Использованная литература:

1. Всемирная организация здравоохранения. Вирус папилломы человека и рак шейки матки. ВОЗ; 2022. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-\(hpv\)-and-cervical-cancer](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/human-papillomavirus-(hpv)-and-cervical-cancer)
2. Коннон С.Р.Д., Союнов М.А. Рак шейки матки: профилактика и скрининг (новые данные). Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучения. 2018. Т.6, №3. С.72-82.
3. Минкин Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного Пап-теста к компьютерным технологиям. Акушерство, гинекология и репродукция. 2017; 11 (1): 56–63.
4. Протокол пилотной программы скрининга рака шейки матки в Узбекистане. Ташкент. Октябрь 2020г. стр. 22
5. AGO-ASCCP Use of Primary High-Risk HPV-Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance, 2015;
6. Philip Davies. HPV Primary Cervical Screening Pilot in the Republic of Uzbekistan Analysis of Outcomes and Recommendations to Maximise the Collection of Data Required to Design and Implement a National Cervical Cancer Screening Program. 2022.
7. Lei et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. N Engl J Med 2020; 383:1340-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1917338
8. SOGC/SCG. Colposcopic Management of abnormal cervical cancer screening and histology. Clinical Practice Guideline/ 2015. -P. 34
9. S. Arrossi, S. Temin, S. Garland, L. Eckert and et. Primary Prevention of cervical cancer: American Society of clinical oncology resource-stratified Guideline// Journal of Global Oncology. - 2017.-Volume 5, issue 3. P.1-24
10. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021;71:209–49. doi:10.3322/caac.21660.
11. T.Terasawa, S.Hosono, S.Sasaki, K.Hoshi et all. Comparative accuracy of cervical cancer screening strategies in healthy asymptomatic women a systematic review and network meta-analysis. Scientific Reports. Nature portfolio. 2022
12. World Health Organization. Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem <https://www.who.int/publications/i/item/9789240014107>
13. WHO guidance note: comprehensive cervical cancer prevention and control: a healthier future for girls and women. 2014. 16 p.



УДК:618.173/615.272

**Иргашева Севара Уткуровна**Республиканский специализированный
научно – практический медицинский центр
Акушерства и Гинекологии
Ташкент Узбекистан**Азамкулова Нозима Одилжоновна**Республиканский специализированный
научно – практический медицинский центр
Акушерства и Гинекологии
Ташкент Узбекистан**ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОЭКДИСТЕРОИДОВ В ЛЕЧЕНИИ ПЕРИМЕНОПАУЗАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО COVID-19****For citation:** Irgasheva Sevara Utkurovna, Azamkulova Nozima Odiljonovna Possibilities of phytoecdysteroids in the treatment of perimenopausal disorders in post-covid-19 women, Journal of reproductive health and uro-nephrological research 2023, vol. 4, issue 3 pp 113-117<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8305144>**АННОТАЦИЯ**

Проведено проспективное клиническое наблюдательное исследование в поликлинике РСНПМЦ АиГ МЗ РУз и семейной поликлинике № 52 г. Ташкента. Целью исследования явилась оценка возможности применения фитоэктистероидов, разработанных в Республике Узбекистан, у женщин в периоде перименопаузы с климактерическим синдромом после перенесенного COVID-19. В исследование было включено 66 женщин в возрасте от 45 до 54 лет с симптомами перименопаузальных нарушений. Из них 46 (основная группа) проходили лечение от COVID-19 в Зангиатинской государственной специальной больнице №1, контрольную группу составили 20 женщин, не перенёвшие SARS CoV-2. Проведена оценка клинко-лабораторных показателей через 3 месяца после лечения фитоэктистероидами по результатам клинических и лабораторных исследований. Сделан вывод о возможности применения фитоэктистероидов у женщин с перименопаузальными нарушениями, имеющих противопоказания к МГТ.

Ключевые слова: Перименопауза, климактерический синдром, COVID-19, Шкала Грина, фитоэктистероиды.**Irgasheva Sevara Utkurovna**Republican specialized
Scientific and Practical Medical Center
Obstetrics and Gynecology
Tashkent Uzbekistan**Azamkulova Nozima Odiljonovna**Republican specialized
Scientific and Practical Medical Center
Obstetrics and Gynecology
Tashkent Uzbekistan**POSSIBILITIES OF PHYTOECDYSTEROIDS IN THE TREATMENT OF PERIMENOPAUSAL DISORDERS IN POST-COVID-19 WOMEN****ABSTRACT**

A prospective clinical observational study was conducted in the polyclinic of the RSSPMC for Obstetrics and Gynecology of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan and the family polyclinic No. 52 of Tashkent. The aim of the study was to assess the possibility of using phytoecdysteroids developed in the Republic of Uzbekistan, in perimenopausal women with menopausal syndrome after suffering COVID-19. Of these, 46 (the main group) were treated for COVID-19 in the Zangiata State Special Hospital No. 1, the control group consisted of 20 women who

had not undergone SARS-CoV-2. Clinical and laboratory parameters were evaluated 3 months after phytoecdysteroids treatment based on the results of clinical and laboratory tests. It was concluded that phytoecdysteroids can be used in perimenopausal women with contraindications to MHT.

Keywords: Perimenopause, menopausal syndrome, COVID-19, Green's Scale, phytoecdysteroids.

Irgasheva Sevara Utkurovna,
Respublika ixtisoslashtirilgan
Akusherlik va Ginekologiya ilmiy-amaliy
tibbiyot markazi Toshkent O'zbekiston
Azamkulova Nozima Odiljonovna
Respublika ixtisoslashtirilgan
Akusherlik va Ginekologiya ilmiy-amaliy
tibbiyot markazi Toshkent O'zbekiston

COVID-19 BILAN KASALLANIB O'TGAN AYOLLARDA PERIMENOPAUZAL BUZILISHLARNI DAVOLASHDA FITOEKDISTEROIDLARDAN FOYDALANISH IMKONIYATLARI

ANNOTATSIYA

Respublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya ilmiy-amaliy tibbiyot markazi poliklinikasi va Toshkent shahrining 52-oilaviy poliklinikasida prospektiv klinik kuzatuv tadqiqoti o'tkazildi. Tadqiqotning maqsadi, O'zbekiston Respublikasida ishlab chiqilgan fitoekdisteroidlardan COVID-19 kasalligi bilan da'volangan perimenopauza davridagi klimakterik sindromli ayollarda, foydalanish imkoniyatini baholash. Tadqiqotga perimenopauza davrida buzilish belgilari bo'lgan 45 yoshdan 54 yoshgacha bo'lgan 66 ayol kiritildi. Ulardan 46 nafari (asosiy guruh) davlat maxsus kasalxonasi Zangiota №1 da COVID-19 bilan da'volangan, nazorat guruhi, SARS CoV-2 kasalligini o'tqazmagan 20 nafar ayol ishtirokchilar tashkil etadi. Klinik va laboratoriya ko'rsatkichlari klinik va laboratoriya tadqiqotlari natijalariga ko'ra fitoekdisteroidlardan foydalanish imkoniyati to'g'risida xulosa chiqarildi.

Kalit so'zlar: Perimenopauza, klimakterik sindrom, COVID-19, Grin shkalasi, fitoekdisteroidlardan.

Актуальность. Перименопауза – переходный период, когда в организме женщины происходит гормональная перестройка, связанная с угасанием функции яичников. Уменьшается продукция женских половых гормонов, в особенности эстрогенов. Несколькими крупными научными исследованиями доказана важная функция эстрогенов в формировании иммунного ответа при заражении Sars-Cov-2, а также общей резистентности организма [1,2]. Клинические опыты и эксперименты на животных показали что рецепторы, чувствительные к эстрогену имеются практически во всех органах и системах, что доказывает важное влияние женских половых гормонов на все элементы жизнедеятельности [3,4]. Соответственно в перименопаузе отмечается не только снижение уровня гормонов, но и адаптационных резервов организма.

Климатерические симптомы вызывают физическое и психосоциальные затруднения и большинство женщин испытывает их от двух до десяти лет. Симптомы нарастающего дефицита эстрогенов являлись одним из основных причин, требующих назначения менопаузальной гормональной терапии. К сожалению, не всегда имеется возможность назначать гормональные препараты с целью коррекции нарушений, вызванных дефицитом эстрогенов. Имеется ряд противопоказаний к их назначению, когда приходится искать другие альтернативные методы лечения. Одним из противопоказаний к применению МГТ являются состояния, связанные с повышенным риском тромбозомболических осложнений, современные исследования свидетельствуют о повышенных тромботических рисках в ближайший период после перенесённого COVID-19 [5,6]. В таких случаях, несомненно актуальным является поиск альтернативных вариантов МГТ с целью снижения климатерических симптомов и улучшения качества жизни. Ряд исследований, в том числе и отечественных [7,8], показывает, что некоторые препараты растительного происхождения, относящиеся к группе фитоэктоидов, способны выступать в качестве адаптогенов и значительно снижают симптомы усталости после физической нагрузки, повышают адаптационные возможности организма, а также положительно влияют на ряд биохимических процессов и показатели иммунитета. На основе одного из широко распространенных в природе эктоидов - эктоидов, выделенного из *Rhaponticum Carthamoides* (Willd) Pjin (Leuzeae carthamoides PC), семейство астровых Asteraceae, был разработан отечественный препарат Эксумид.

Цель. Оценить возможности применения фитоэктоидов «Эксумид» у женщин в период перименопаузы с климатерическим синдромом после перенесенного COVID-19.

Материал и методы. Проведено проспективное клиническое наблюдательное исследование в поликлинике РСНПМЦ АиГ МЗ РУз и семейной поликлинике № 52 г. Ташкента. В исследование было включено 66 женщин в возрасте от 45 до 54 лет в перименопаузе с симптомами перименопаузальных нарушений. Средний возраст пациенток на момент обследования составил 47,4±3,1 года. Из них 46 (основная группа) проходили лечение от COVID-19 в Зангиатинской государственной специальной больнице №1 и были приглашены к участию в проводимом исследовании. Ретроспективный анализ медицинских записей был проведен после получения разрешения от учреждения. Дата первичного обследования составила 12-16 недель после пребывания в больнице. Все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Контрольную группу составили 20 женщин, не перенёвшие SARS CoV-2.

Критерии включения:

- Женщины в возрасте 45-54 года
- Перенесенная и верифицированная серологически COVID-19 в анамнезе, сроком от 12 до 16 недель.
- Отсутствие психических расстройств и заболеваний, требующих госпитализации в период наблюдения;
- Согласие женщины на обследование и лечение.

Критерии исключения:

- Возраст менее 45 и более 54 лет;
- Отсутствие достоверных данных о перенесенной COVID-19;
- Женщины с преждевременным угасанием функции яичников (POF);
- Женщины, принимающие менопаузальную гормональную терапию (МГТ) или комбинированные оральные контрацептивы (КОК) последние 6 мес.
- Наличие психических расстройств и заболеваний, требующих госпитализации в период наблюдения.
- С наличием онкологических заболеваний в настоящее время или в прошлом.

У всех исследуемых женщин собран общий и акушерско-гинекологический анамнез, проведен общий и гинекологический осмотр. Для оценки тяжести и характера перименопаузальных нарушений использована климатерическая шкала Грина (Greene Climacteric Scale (GCS)). Данная шкала включает в себя 21 симптом – вопросы содержащие оценку эмоционально-психического состояния (1-11 вопросы), соматических проявлений (с 12 по 18 вопрос), вазомоторного статуса (19 и 20 вопросы) и сексуального статуса (21ый вопрос). На каждый вопрос имеется 4 варианта

ответа, результаты которых суммируются. Показатели, характерные для наличия тревожности или депрессии — 10 баллов и более; наличие соматических расстройств — 6 и более баллов; нарушение вазомоторной функции — 4 и более балла.

Лабораторные исследования. Всем пациенткам определяли концентрацию глюкозы и инсулина плазмы натощак, СРБ, липидный спектр крови. Рассчитан индекс НОМА-IR по формуле: уровень глюкозы натощак (ммоль/л) $\times$ уровень инсулина натощак (мкЕд/л) / 22,5. Для оценки обмена липидов проведены исследования по определению в сыворотке крови уровня общего холестерина (ХС), ХС ЛПВП (липопротеины высокой плотности), ХС ЛПНП (липопротеины низкой плотности), триглицеридов (ТГ) с использованием наборов фирм “Boehringer Mannheim” и “Bicon” (Германия).

Содержание общего ХС, ХС ЛПВП, ТГ определяли прямым методом, ХС ЛПНП рассчитывали по формуле W Friedwald.

$\text{ХС ЛПНП} = \text{Общий ХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ХС ЛПОНП})$; $\text{ХС ЛПОНП} = \text{ТГ} / 2,2$;

В качестве контрольного материала использовались сыворотки Precinorm L, Precipath L фирмы “Bicon”. Исследования проводили на иммуноферментном аппарате “Human” (Германия).

Инструментальные исследования: всем женщинам проводили ультразвуковое исследование матки и придатков.

Пациентки основной группы получали препарат Эксумид по 1 таблетке 3 раза в день в течение трех месяцев. Оценка клинико-лабораторных показателей проведена до- и через 3 месяца после лечения.

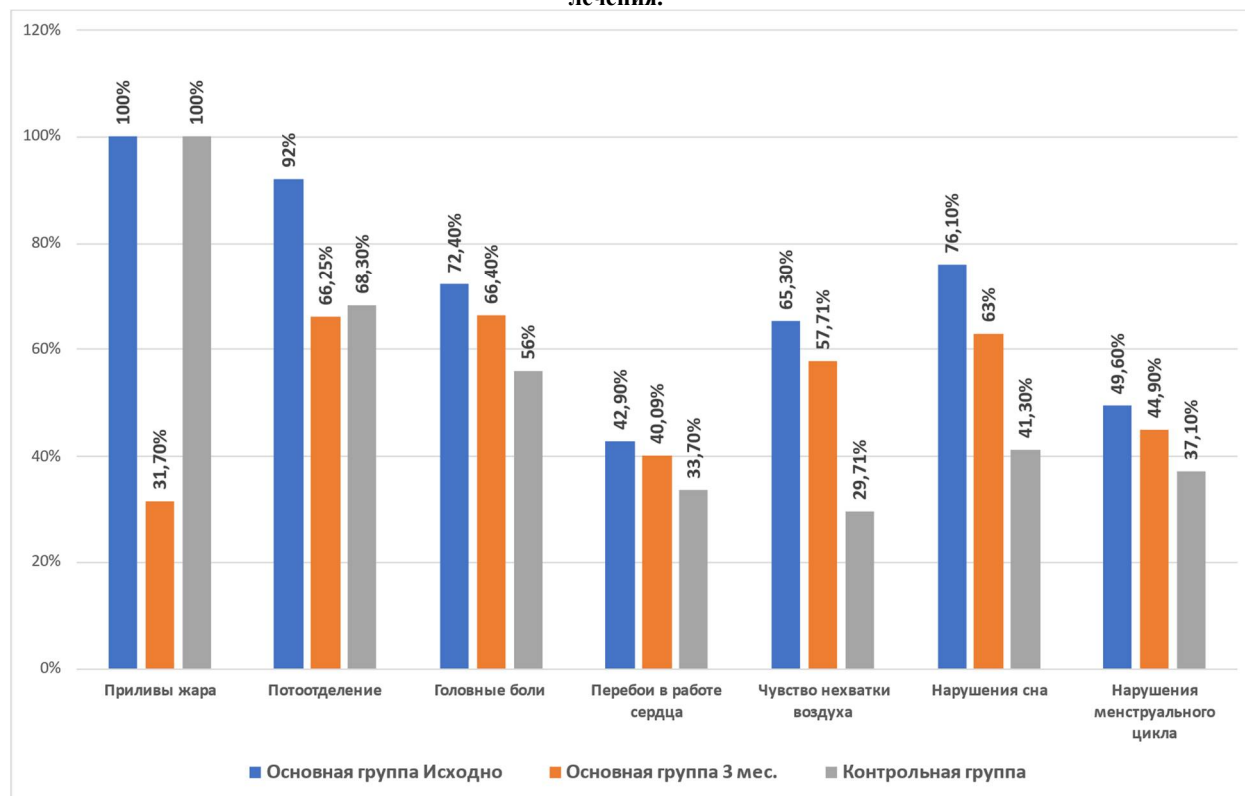
Эксумид - препарат, полученный из побегов маловетвистого дикорастущего полукустарника живучки туркестанской *Ajuga*

turkestanika Rgl.. Синтезирован в «Институт химии растительных веществ им. акад. С. Ю. Юнусова АН РУз» (ИХРВ АН РУз). Регистрационный номер TS 03535440-015:2015. Адаптоген, способствует биосинтезу белка в организме. По белково-анаболическому действию сходен с синтетическими анаболическими стероидными препаратами, но не проявляет свойственных им специфических гормональных эффектов: тимолитического, антигонадотропного, андрогенного и утеротропного.

Статистика. Для обработки данных использовали статистический программный пакет (SPSS 10.0). Количественные данные, имеющие нормальное распределение, применялись: n , $M \pm SD$, m , t , где n — число наблюдений, M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, стандартной ошибки (m), относительных значений (частота%), критерия Стьюдента (t) с использованием вычисления вероятности ошибки (P).

Результаты. Использование климактерической шкалы Грина позволило разделить рассматриваемые симптомы на три группы, а также рассчитать баллы по каждому показателю и суммировать их общее значение. Обобщение и анализ полученных данных позволили заключить, что в основной группе вазомоторные, нейровегетативные, соматические проявления были значительно выше по сравнению с контрольной группой (рисунок №1). Среднее значение шкалы Грина указывало на тяжелую степень климактерического синдрома у пациенток, перенесших COVID-19, в то время как в контрольной группе среднее значение шкалы Грина находилось на границе легкой и среднетяжелой степени тяжести.

Рисунок №1. Изменение клинических симптомов по шкале Грина у пациенток после перенесенного COVID-19 до- и после лечения.



Среди клинических симптомов приливы жара отмечались у всех пациенток в обеих клинических группах, потливость у 92% пациенток в I группе и у 68,3% женщин во II клинической группе. Головные боли фиксировались у 72,4% пациенток в I и у 56% во II

группах. Перебои в работе сердца (42,9% в I группе и 33,7% во II группах) отмечались в более чем трети случаев. Чувство нехватки воздуха (65,3% и 29,71% соответственно) также часто встречались в исследовании.

Таблица №1

Показатели шкалы Грина у обследованных женщин до- и после лечения

Группы	Периоды	Показатели М±m				
		Суммарное значение	Психо-эмоциональные с-мы.	Соматич. проявл.	Вазомот. явления	Половой Статус
Основная группа n=46	до лечения	49,21±3,80*	27,23±1,54*	13,84±0,44*	5,54±0,09*	2,54±0,14*
	после лечения	37,41±2,89*^	22,26±1,63*	11,13±0,43*	2,83±0,21^	1,58±0,13^
Контроль n=20		25,6±1,94	12,8±1,56	8,5±0,90	3,05±0,29	1,25±0,23

p<0,05* по сравнению с контролем

p<0,05^ по сравнению с данными до лечения

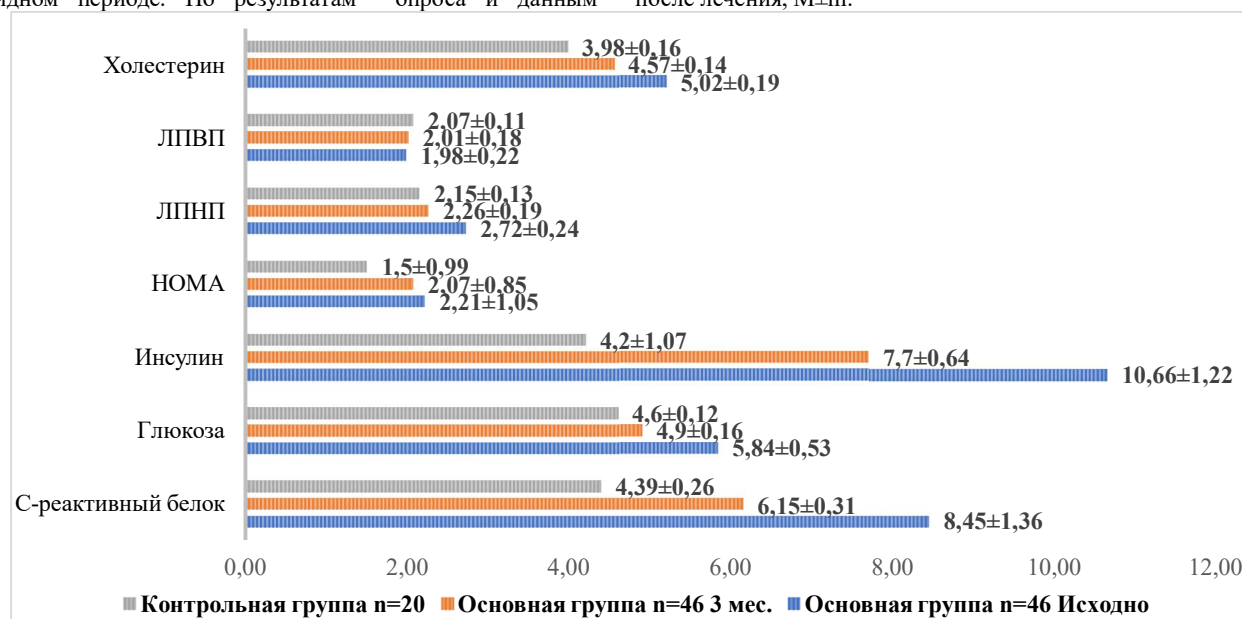
Психоэмоциональные нарушения отмечались у пациенток в обеих группах. На нарушение сна предъявляли жалобы почти вдвое чаще женщины после перенесенной коронавирусной инфекции - 76,1% и 41,3% соответственно. 49,6 % женщин, перенесших COVID-19, сообщили о нарушениях менструальных циклов, характеризующийся задержкой или отсутствием менструаций. Также пациентки основной группы более чем в половине случаев отмечали увеличение длительности и объема кровопотерь во время менструаций, наступивших после болезни.

Динамическое наблюдение и обобщение полученных данных после проведенного лечения выявило, что через 3 месяца качество жизни, связанное с самочувствием женщин, заметно улучшилось. У 31 (68%) пациенток снизились приливы жара, ночные потоотделения - у 16 (34,7%), улучшился сон у 17 (37%), исчезли головные боли у 16 (34,7%). В основной группе отмечалось снижение клинических жалоб. Если в начале наблюдения вазомоторные явления составили 5,54±0,09 баллов, то после лечения снизилась до 2,43±0,21, показатели психо-эмоциональных расстройств с 27,23±0,54 на 3 месяце - до 22,26±0,63, соматические проявления с 13,84±0,44 - до 11,13±0,43; сексуальный статус первоначально составил 2,54±0,14, повторно - 1,58±0,13 балла (p<0,05, по сравнению с исходными данными). Следует особо отметить гипогликемический эффект, наблюдаемый при применении «Эксумиды», что особенно важно у пациенток в постковидном периоде. По результатам опроса и данным

медицинской документации после перенесенной коронавирусной инфекции у 21 (45,7%) пациенток отмечалось увеличение уровня глюкозы в крови. Средние значения уровня глюкозы крови в основной группе в начале исследования составили 5,84±0,53 Ммоль/л, после повторного исследования снизились до 4,9±0,16 Ммоль/л (p<0,05). В группе контроля этот показатель составил - 4,6±0,12 Ммоль/л. Снижение отмечалось и в лабораторных показателях липидного обмена, уровень общего холестерина и С-реактивного белка. Если в начале исследования уровень общего холестерина в крови пациенток основной группы составил 5,02±0,19 Ммоль/л, после лечения - 4,57±0,14 Ммоль/л. Наблюдалось изменение концентрации ЛПВП: от 1,9±0,22 Ммоль/л до 2,01±0,18 Ммоль/л, а значения ЛПНП снижались от 2,72±0,24 Ммоль/л до 2,26±0,19 Ммоль/л. Выявлено достоверно значимое снижение концентрации СРБ в динамике терапии: первоначально 9,45±1,36 mg/l, через 3 месяца 6,15±0,31 mg/l, (p<0,05).

Снижение артериального давления было установлено у 9 из 46 женщин основной группы (19,6%): средний уровень систолического АД снизился до <30% и диастолического АД <10%. Следует отметить, что эффективность препарата снижалась при тяжелой форме климактерического синдрома, хотя в целом, женщины отмечали улучшение общего самочувствия.

Рисунок №2. Биохимические показатели крови у участниц до и после лечения, М±m.



Полученные в ходе исследования данные демонстрируют определенную эффективность фитоэкдистероидов в улучшении самочувствия и снижении симптомов КС у женщин после COVID-19. В результате 3хмесячного лечения установлены статистически

значимые изменения по отношению к исходным данным как в клинических, так и лабораторных показателях. Тем не менее, усредненные показатели шкалы Грина к концу лечения оставались по ряду показателей достоверно значимо выше контрольных данных.

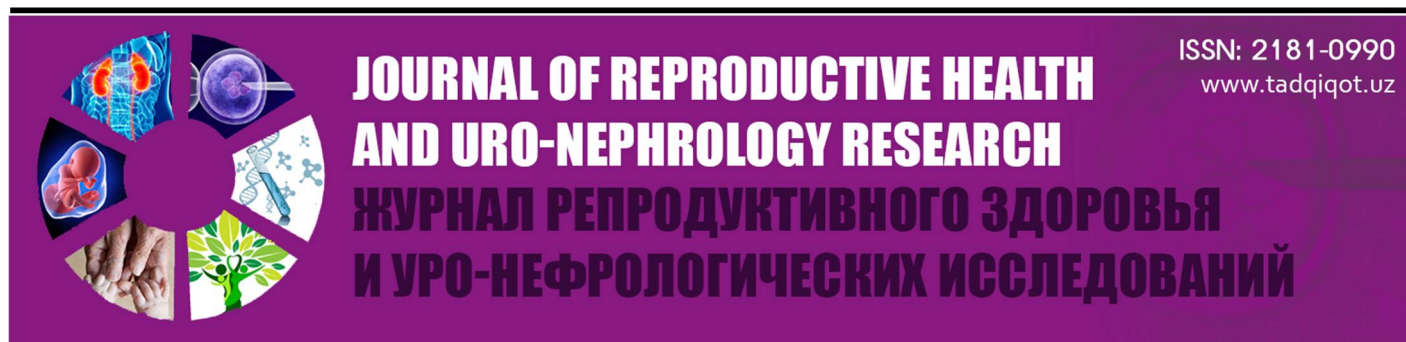
Экдистероиды представляют обширную группу полигидроксированных стероидных соединений, широко распространенных в растительном мире. Являясь лигандами для внутриклеточных и мембранных рецепторов, экдистероиды обладают способностью изменять гомеостаз организма, воздействуя на рост, дифференциацию и апоптоз [11]. Роль экдистероидов как лигандов состоит в переключении между двумя состояниями транскрипционного механизма генов по принципу включено-выключено, и/или в трансмембранной передаче сигналов внутриклеточным мишеням через каскад вторичных мессенджеров [12]. В практической медицине экдистероиды используются для профилактики болезней и поддержания иммунного статуса у здорового человека, занимают важное место в спортивной, косметической и военной медицине, нашли применение в трансплантологии. Однако, прежде всего эти вещества интересны своей способностью активировать процессы белкового синтеза в организме высших животных аналогично

стероидным анаболическим средствам [13,14]. Учитывая, что при коронавирусной инфекции активизируются процессы белкового катаболизма, указанные свойства Эксумида, вероятно, обуславливают его эффективность в данной клинической ситуации. Улучшение вазомоторных симптомов и психо-эмоционального состояния больных демонстрирует адаптогенные свойства препарата, подтвержденные многочисленными исследованиями [15,16,17].

Выводы. Таким образом, проведенное исследование показало, что женщины в перименопаузе, перенесшие коронавирусную инфекцию, испытывают более тяжелые симптомы, ассоциирующиеся с климактерическим синдромом. Фитоэкдистероиды умеренно снижают клинические проявления КС и способствуют нормализации ряда лабораторных показателей. Учитывая их клинико-лабораторные свойства, следует возможным рассматривать их в качестве альтернативного метода терапии у женщин в перименопаузе, перенесших коронавирусную инфекцию и имеющих противопоказания к МГТ. Одновременно, поиск альтернативных методов терапии КС у женщин с противопоказаниями к гормональной терапии, сохраняет свою востребованность.

Использованная литература:

1. Фитоэкдистероиды в лечении сопутствующих паразитозов и герпетической инфекции у вич-инфицированных / З. Джурсева и др. // Журнал проблемы биологии и медицины. – 2014. – №. 3 (79). – С. 23-24.
2. Турсунов Н. Б. Эффективность применения препарата "Эксумид" в спортивной практике / Н. Б. Турсунов, Ш. Х. Худайкулов // Научное знание современности. – 2017. – №. 5. – С. 323-327.
3. Сравнительная эффективность стимулирующего действия нативного экдистерона и экдистерона в составе липосомальной композиции в период восстановления после интенсивной мышечной нагрузки / В. Н. Сыров и др. // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – №. 3. – С. 18-21.
4. Сагдуллаев Ш. Ш. Ценные лекарственные растения флоры Узбекистана и способы их сохранения / Ш. Ш. Сагдуллаев // Биология клеток растений in vitro и биотехнология. – 2018. – №1. – С. 192-193.
5. Шахмурова Г. А. Иммуномодулирующие свойства фитоэкдистероидов / Г. А. Шахмурова, В. Н. Сыров, А. А. Батырбеков // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – №. 2. – С. 17-21.
6. Рахматова М. Х., Махмуров А. М., Рахматов А. А. Состав клеточных популяций красного костного мозга и периферической крови при оптимизации посттравматической репаративной регенерации костной ткани // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2020. – №. 3. – С. 14-17.
7. Применение гормональной терапии, содержащей низкодозированный эстроген и дроспиренон, у женщин в перименопаузе и ранней постменопаузе / В. Б. Мычка и др. // Эффективная фармакотерапия. – 2011. – №. 15. – С. 30-39.
8. Could estrogen protect women from COVID-19? / R. Pirhadi et al. // Journal of clinical medicine research. – 2020. – Т. 12, №. 10. – P. 634.
9. Current possibilities of using natural nonhormonal agents for climacteric syndrome / O. A. Mubarakshina et al. // Obstetrics and Gynecology. – 2020. – №. 3. – P. 212-216.
10. Depression among Peri-and Post-Menopausal women during COVID-19 pandemic in Chandigarh, North India: A study from community / S. Khatak et al. // Journal of Mid-life Health. – 2022. – Т. 13, №. 3. – P. 233.
11. Kucharova S., Farkas R. Hormone nuclear receptors and their ligands: role in programmed cell death (review) // Endocr. Regul., 2002, V.36-№1 P.37-60.
12. Исследования по экдистероидам: использование в медицине, интернет ресурсы, источники и биологическая активность Н.П.Тимофеев КХ "БИО"; г. Коряжма, Россия
13. Адаптогенный эффект экдистероидов серпухи венценосной Л. Пчеленко <https://ib.komisc.ru/add/old/t/ru/ir/vt/02-51/01.html>
14. Адаптогенный эффект экдистероидсодержащей фракции *Serratula coronata* L. Л.Д.Пчеленко, Л.Г.Метелкина, С.О.Володина Химия растительного сырья 2002 №1 С. 69-80.
15. Falkenstein E., Tillmann H.C., Christ M., Feuring M., Wehling M. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects // Pharmacol. Rev., 2000. – V. 52; N. 4. – P. 513-56.
16. Тимофеев Н.П. Левзея сафлоровидная: Проблемы интродукции и перспективы использования в качестве биологически активных добавок // Нетрадиционные природные ресурсы, инновационные технологии и продукты. Сб. трудов. Вып. 5. – М., РАЕН, 2001. – С. 108-134.
17. А.С. 1312774 А 1SU. МКИЗ А 61 К 35/78. Тонизирующее средство / Н.К. Абубакиров, М.Б. Султанов, В.Н. Сыров и др.; № 295016028/14; Заявл. 04.07.80; Опубл. 07.05.88.Б.И. № 17.



УДК: 616.379-008.64



Ихтиярова Гульчехра Акмаловна
Бухарский государственный медицинский институт
Кафедра акушерства и гинекологии
Бухара, Узбекистан
Каримова Гулрух Комиловна
Бухарский государственный медицинский институт
Кафедра акушерства и гинекологии
Бухара, Узбекистан

ЛАБОРАТОР-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БЕРЕМЕННЫХ С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

For citation: Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna, Karimova Gulrux Komilovna Laboratory and instrumental indicators of pregnant women with gestational diabetes, Journal of reproductive health and uro-nephrological research 2023, vol. 4, issue 3 pp 118-125



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8305749>

АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные о причинах, ГСД (Гестационный сахарный диабет) и ранней диагностике, прогнозировании риска развития ГСД у женщин с ожирением. Несмотря на многочисленные научно-практические исследования, частота ГСД не снижается, а в некоторых странах даже увеличивается, что требует дальнейшего всестороннего изучения и совершенствования диагностических и лечебных мероприятий. В данной статье представлены результаты клинико-анамнестических данных и показатели репродуктивного здоровья женщин с гипергликемией в крови. Стало известно, что из проанализированных данных 68 беременных с осложнениями ГСД всем диагноз был поставлен на основании клинико-анамнестических (ожирение, крупный плод, антенатальная гибель плода, многоводие, порок плода), инструментальных и диагностических данных. У беременных в Бухарской и Навоийской областях в 2017-2022 г. Полученные результаты свидетельствуют о значительной роли ГСД в развитии акушерских осложнений, особенно у женщин с отягощенным соматическим, наследственным и акушерским анамнезом.

Ключевые слова: ожирение, лептин, С-пептид, крупный плод, антенатальная гибель плода, беременные с сахарным диабетом, глюкоза в крови, 25(ОН)Д.

Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna
Bukhara State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology
Bukhara, Uzbekistan
Karimova Gulrux Komilovna
Bukhara State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology
Bukhara, Uzbekistan

LABORATORY-INSTRUMENTAL INDICATORS OF PREGNANT WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

ABSTRACT

The article presents data on the causes, GDM (Gestational Diabetes Mellitus) and early diagnosis, predicting the risk of developing GDM in obese women. Despite numerous scientific and practical studies, the frequency of GDM does not decrease, and in some countries even increases, which requires further comprehensive study and improvement of diagnostic and therapeutic measures. This article presents the results of clinical and anamnestic data and indicators of reproductive health of women with hyperglycemia in the blood. It became known that out of the analyzed data of 68 pregnant women with GDM complications, all of them were diagnosed on the basis of clinical and anamnestic (obesity, large fetus, antenatal fetal death, polyhydramnios, fetal malformation), instrumental and diagnostic data. In pregnant women in Bukhara and Navoi regions in

2017-2022. The results obtained indicate a significant role of GDM in the development of obstetric complications, especially in women with a burdened somatic, hereditary and obstetric history.

Key words: obesity, leptin, C-peptide, large fetus, antenatal fetal death, pregnant women with diabetes mellitus, blood glucose, 25(OH)D.

Ixtiyarova Gulchexra Akmalovna
Buxoro davlat tibbiyot instituti
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Buxoro, Uzbekiston
Karimova Gulrux Komilovna
Buxoro davlat tibbiyot instituti
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Buxoro, Uzbekiston

GESTATION QANDLI DIABRTGA CHALINGAN HOMILADOR AYOLLARNING LABORATORIYA VA INSTRUMENTAL KO'RSATKICHLARI

ANNOTATSIYA

Maqolada semizligi bor bo'lgan ayollarda GQD (Gestation qandli diabet) rivojlanish xavfini bashorat qiluvchi sabablar, GQD va erta tashxislash haqida ma'lumotlar keltirilgan. Olib borilgan ko'pgina ilmiy va amaliy tadqiqotlarga qaramay, GQD chastotasi kamaymadi va ba'zi mamlakatlarda hatto ortib bormoqda, bu esa diagnostika va davolash choralari yanada kompleks o'rganish va takomillashtirishni talab qiladi. Ushbu maqolada klinik va anamnestik ma'lumotlarning natijalari va qonda giperglikemiya bo'lgan ayollarning reproduktiv salomatligi ko'rsatkichlari keltirilgan. Ma'lum bo'lishicha, GQD asoratlari bo'lgan 68 homilador ayolning tahlil qilingan ma'lumotlaridan ularning barchasiga klinik va anamnestik (semizlik, yirik homila, antenatal homila o'limi, ko'p suvlilik, homilaning anomaliyalari), instrumental va diagnostika ma'lumotlari asosida 2017-2022 yillarda Buxoro va Navoiy viloyatlarida homilador ayollarda tashxis qo'yilgan. Olingan natijalar akusherlik asoratlari rivojlanishida, ayniqsa, og'ir somatik, irsiy va akusherlik tarixi bo'lgan ayollarda GQD uchrashi darajasi yuqori ekanligini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: semizlik, leptin, C-peptid, yirik homila, antenatal homila o'limi, qandli diabet bilan og'rigan homilador ayollar, qon glyukoza, 25(OH)D.

Сахарный диабет по всему миру стал глобальной проблемой среди беременных, особенно во время пандемии, и является одной из патологий, способствующих резкому увеличению акушерских и перинатальных осложнений и распространению заболевания в молодом возрасте.

Гестационный сахарный диабет (ГСД) неразрывно связан с метаболическими нарушениями и наблюдением акушерских, перинатальных осложнений [3,6,18]. По оценкам Международной федерации диабета, распространенность ГСД в мире составляет до 14%, при этом страдает каждый седьмой младенец, включая 18 миллионов родов с неблагоприятными осложнениями, такими как материнская и внутриутробная смертность и будет зависеть от используемых методов и факторов окружающей среды [1,22]. Отсутствие лечения ГСД может представлять серьезную угрозу для жизни как матери, так и ребенка [2,5,19], например, риск преэклампсии или эклампсии для матери увеличивается в 8 раз [20,21]. Частота факторов риска таких как гипертония, связанная с беременностью, также увеличивается из-за адаптивных аномалий, макросомии младенцев, что заставляет специалистов применять хирургические вмешательства: кесарева сечения и т.д. [4,7,16]. У большинство женщин с ГСД, почти 50%, заболевают диабетом 2 типа в более старшем возрасте, а у предков матерей с ГСД наблюдалось повышение уровня глюкозы в крови и изменения липидного профиля аминокислот, которые стимулируют секрецию инсулина и факторы роста [15]. В результате данных нарушений развитие диабета 2 типа у детей и подростков увеличивается в 6 раз [14].

В большинстве случаев у беременных заболевание сопровождается легкой гипергликемией и отсутствием явных клинических симптомов, поэтому особенность ГСД в том что его трудно диагностировать с поздним проявлением. В ряде случаев диагноз ГСД у младенцев выявляется ретроспективно или вообще не определяется по фенотипическим симптомам диабетической фетопатии. По этой причине во многих странах (особенно среди населения, где распространен СД 2-го типа) проводится массовый активный скрининг для выявления этого осложнения беременности [12].

В нашей стране на сегодняшний день нет стандартов раннего скрининга на ГСД, которые могли бы полностью себя оправдать, а такие текущие вопросы, как раннее выявление и прогноз, полностью не решены. В настоящее время механизмы

происхождения ГСД изучены недостаточно, в связи с чем ведутся научные исследования по выявлению ранних скрининговых биомаркеров, ассоциированных с ГСД. Однако взаимодействие идентифицированных маркеров с явными и латентными клиническими признаками ГСД не было четко продемонстрировано. По этой причине актуален поиск предикторов ГСД и осложнений [10,11].

Также необходимо разработать модели для эффективного выявления женщин с гестационным диабетом, своевременного скрининга и методов профилактики, которые имеют особое значение при лечении гестационного диабета и помогают улучшить показатели здоровья. ГСД - это не лечение, но профилактика является приоритетом как с точки зрения здоровья, так и с экономической точки зрения. У женщины, не страдающей диабетом, но с наличием риска ГСД, даже небольшое снижение уровня глюкозы может быть важным фактором для беременности и здоровья будущих поколений.

Цель исследования: внедрение методов скрининга на основе клинико-лабораторных (биохимических, гормональных) и инструментальных маркеров в раннюю диагностику гестационного диабета.

Методы исследования: В исследование включены общеклинические, биохимические (С-реактивный белок, ферритин, Д-димер, АЧТВ, кетон, гомоцистеин, глюкоза, креатинин, ЛДГ, ЛИИ, ПГТТ, гликированный гемоглобин), гормональные (лептин, С-пептид, 25(OH)Д, НОМА -IRCP, НОМА-Islet, методы корреляционного и статистического исследования.

Проанализированы клинико-анамнестические данные и показатели репродуктивного здоровья женщин с гипергликемией в крови. Стало известно, что из проанализированных данных 68 беременных с осложнениями ГСД всем диагноз был поставлен на основании клинико-анамнестических (ожирение, крупный плод, антенатальная гибель плода, многоводие, порок плода), инструментальных и диагностических данных (УЗИ). У беременных в Бухарской и Навоийской областях в 2016 г. наблюдалась в 0,58/0,8% случаев ГСД, в 2017 г. - в 0,67/0,9% случаев ГСД, в 2018 г. - в 0,83/0,96% случаев ГСД, в 2019 г. - в 0,97/1,2% случаев ГСД и в 2020 г. - в 1,02/1,5% случаев ГСД (рис.1). Как видно из рисунка, частота выявления ГСД чаще диагностируется и встречается в Навоийской области в сравнении с Бухарской.

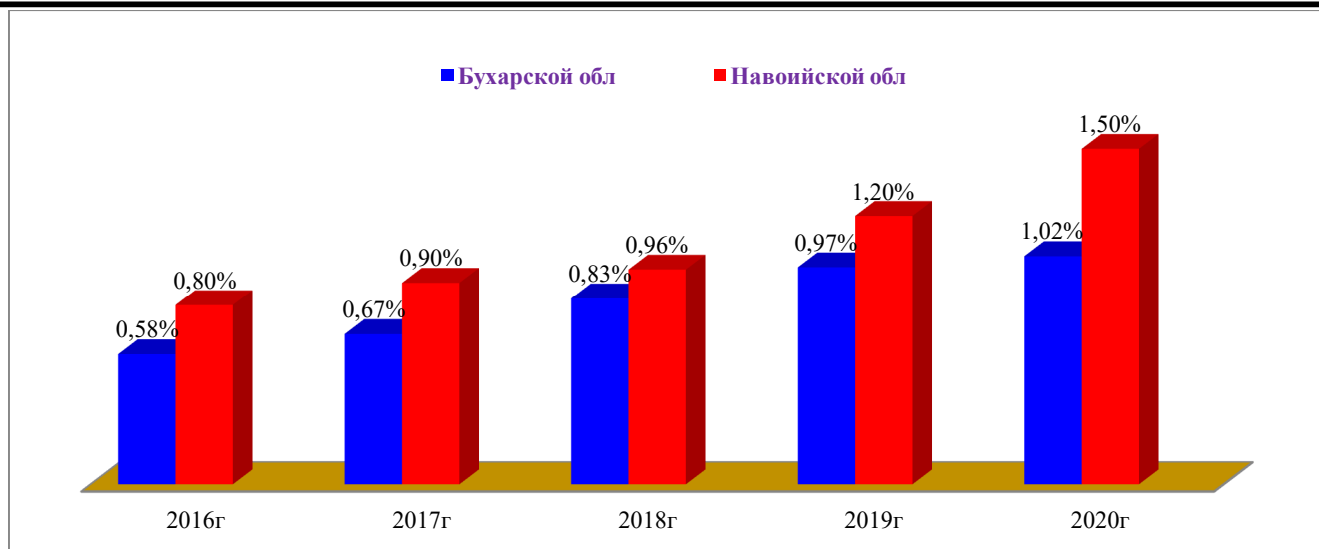


Рис 1. Уровень заболеваемости ГСД в Бухарской и Навоийской областях (%).

Критерием отбора пациентов явились беременные женщины с высоким риском на ГСД со сроком гестации 22–38 недель, с различным акушерским и соматическим осложненным анамнезом.

При сборе анамнеза учитывалось место жительства пациентов, так как ежегодный рост метаболических заболеваний напрямую коррелирует с уменьшением двигательной активности. Выявлено, что 20 (30,2%) беременных с ГСД проживают в селе, а в контрольной группе 28 (77,8%). Беременные женщины с ГСД проживающие в городе составили 48 (69,8%), в контрольной группе – 8 (22,2%).

Можно заметить, что ГСД представляют собой относительно высокий уровень в районах с фактором стресса, таких как

метаболические заболевания и состояние связанные с низкой мобильностью и современным развитием.

Также мы уделили особое внимание возрастному статусу пациенток. Как видно из рисунка 3, частота ГСД была выше у беременных женщин в возрасте 20–29 лет из-за гестационного возраста и более высокой доли беременных с ГСД в анамнезе (56,7% и 55,9% соответственно).

Беременные женщины в возрасте 30 лет и старше составили 38,2% беременных с ГСД и 41,8% беременных женщин с ГСД в анамнезе. Для сравнения, здоровых беременных в контрольной группе было 11,1% в возрасте 20 лет, 61,1% в возрасте 20-29 лет и 27,8% в возрасте 30 лет (рис.2).

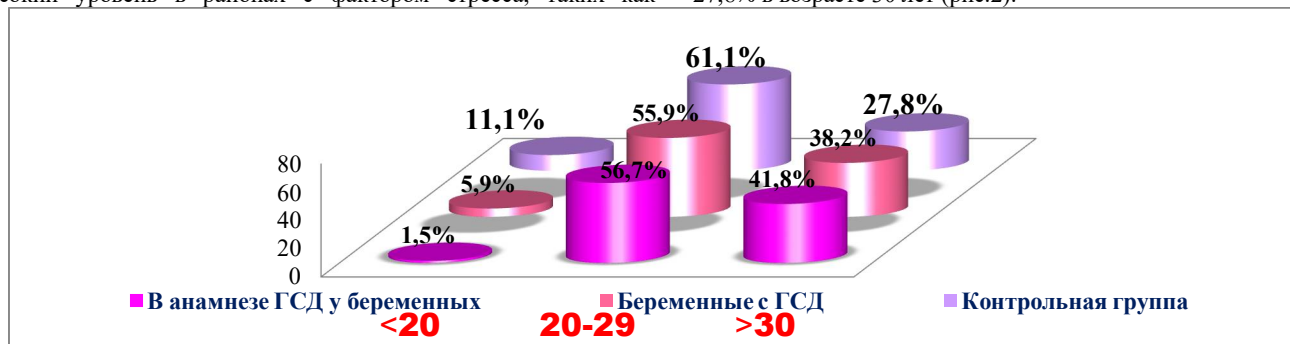


Рис 2 Показатели возраста беременных (%).

В контрольной группе составили 13 первенцев и 23 вторых ребенка, соответственно 36,1% и 63,9%.

Также путем сбора анамнеза определялось, была ли у беременной наследственная болезнь СД или нет. Результаты опроса болезнь ГСД в 57,4%. В контрольной группе у 16,7% были обнаружены СД у близких родственников.

показали, что близкие родственники беременных женщин с ГСД в анамнезе составили в 58,2%, а беременные женщины с СД имели наследственную

болезнь ГСД в 57,4%. В контрольной группе у 16,7% были обнаружены СД у близких родственников.

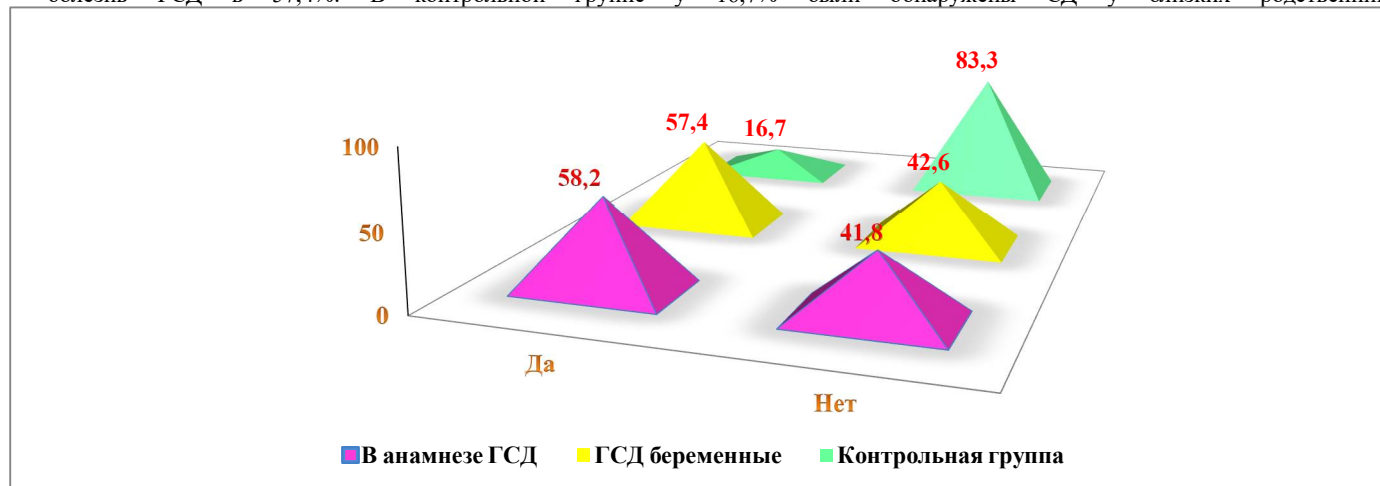


Рис 3. Пациенты с наследственным диабетом

Тем не менее, у беременных женщин с ГСД в анамнезе и у женщин с ГСД у при данной беременности в контрольной группе без СД показатели составили 41,8%, 42,6 и 83,3% соответственно (рис. 3).

Таким образом, на основании полученных данных следует отметить роль вышеперечисленных факторов риска (ожирение ИМТ $\geq$ 30, индекс избыточной массы тела ИМТ 25-30, наследственность, многоводие, осложненный акушерский анамнез, крупный плод) при раннем развитии у беременных с ГСД.

Мы выполнили базовые рутинные лабораторные тесты для беременных с ГСД, а затем проанализировали их: анализ крови, мочи, пероральный анализ толерантности к глюкозе (ПГТТ) натощак и с нагрузочной дозой, индекс гликированного гемоглобина, ПТИ и коагулограмма, содержащая тромботест, общий анализ мочи на глюкозу, мочевины, креатинин.

Особое внимание было уделено для изучения биохимического анализа гликированного гемоглобина и сахара в крови у женщин имевших в предыдущие годы с ГСД в анамнезе (67 беременных), 68 беременных с ГСД (выявленных в ходе нашего исследования) и 36 беременных в наших контрольных группах.

Целью проведения биохимических исследований всех фракций билирубина, ферментов АЛТ и АСТ, общего белка, мочевины и креатинина было определение степени дисфункции печени и почек, явилась определить характерные особенности для ГСД у беременных.

Для выявления нарушений кровообращения плаценты и плода, связанных с развитием осложнений мы также исследовали в динамике специфические анализы, такие как гомоцистеин, лептин, С-пептид, Д-димер и 25 (ОН)Д. При просоединении септических осложнений в состав исследований включили такие индикаторы как С-реактивный белок и прокальцитонин.

Из 68 беременных только 26 получали от 6 до 10 единиц инсулина в сутки по рекомендации эндокринолога.

Беременность сопровождается усилением кровотока, увеличением объема плазмы в 2,5-3 раза, соответственно с изменением состава форменных элементов и гемоглобина.

Полученные результаты показывают, что показатели периферической крови беременных с физиологическим сдвигом (n=36) достоверно отличаются от показателей беременных с ГСД (n=68).

В обеих группах как у здоровых, так и у беременных женщин с ГСД было показано снижение уровней эритроцитов и гемоглобина по сравнению с референсными значениями.

По сравнению с общепринятыми нормами эритроциты уменьшились на 0,7 и 0,4 (2,8 и 3,1), а гемоглобин в обеих группах снизился на 15,2 и 7,2 (98 и 113,2 г/л) соответственно (таблица 1).

Цветовой индекс, который отражает среднюю концентрацию белка гемоглобина (Hb) в одном эритроците, колебался от 0,8 до 1,0 без анемии. Снижение этого показателя наблюдалось в разных состояниях: при разных формах анемии, например, железодефицитной, анемии после геморроя, часто при хронических заболеваниях внутренних органов (рис.4).

При исследовании белой части крови (лейкоцитов) в группе беременных с ГСД этот показатель был незначительно выше, чем у здоровых людей ($8,7\pm0,3$; $7,8\pm0,24\times10^{12}$).

Количество тромбоцитов, ответственных за важные процессы свертывания крови во время и после родов, также было на 65,7 тыс. меньше, чем в группе здоровых беременных ($194,72\pm2,22$ и $260,14\pm2,19$ соответственно), а у женщин с анамнезом ГСД $189,72\pm2,15$ ($P<0,01$), в результате чего, в раннем послеродовом периоде несмотря на проведенные профилактические мероприятия по борьбе с кровотечением все же были случаи акушерских кровотечений.

Эти изменения позволяют предположить, что колебания в общем анализе крови у беременных с ГСД еще раз подтвердили, что эта группа подвержена риску частых воспалительных процессов из-за изменений как иммунной депрессии, так и нарушений микроциркуляции.

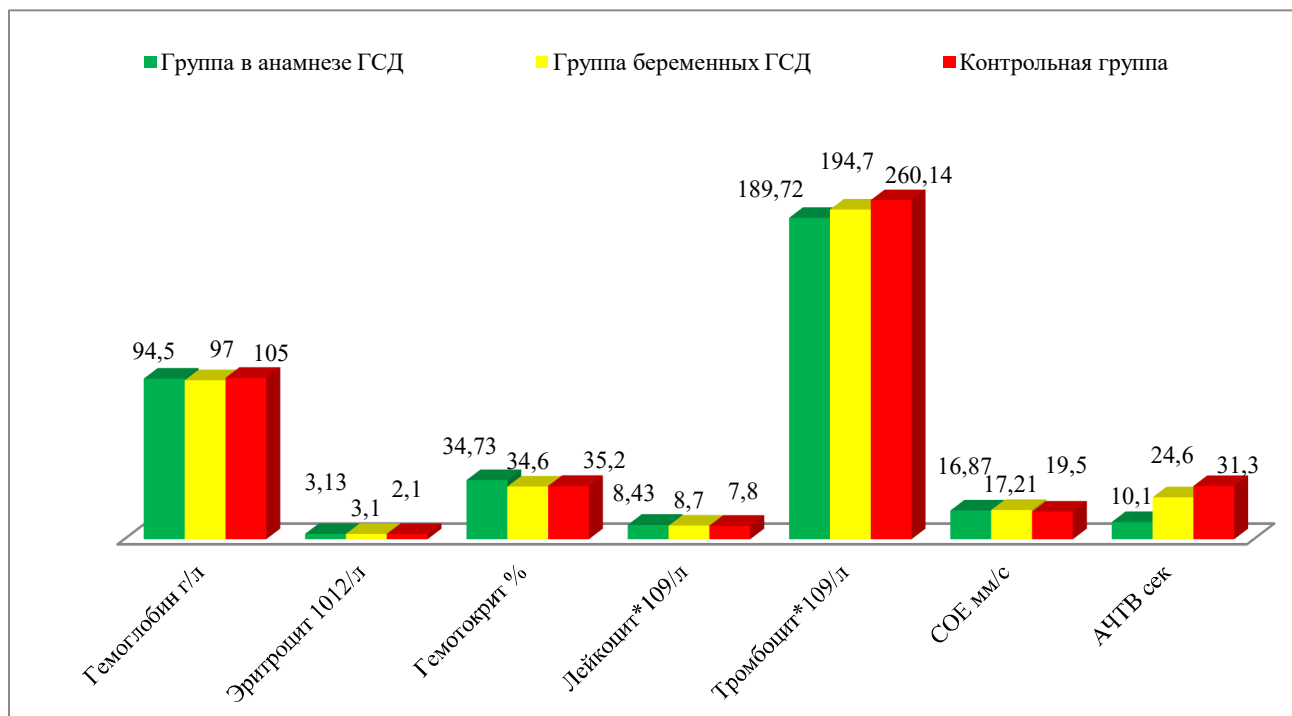


Рис 4. Результаты лабораторных исследований крови.

Гомоцистеин - это биомаркер, управляющий действием фолиевой кислоты в организме у беременных, референсные значения которого находятся в диапазоне 5,6–16,42 мкмоль/л, тогда как у здоровых женщин этот диагностический показатель в среднем составляет $12,98\pm0,31$. Среднее значение гомоцистеина у беременных с ГСД составило $42,87\pm2,26$ мкмоль/л ($P\leq0,001$) (рис. 7).

У 68 беременных женщин с ранее существовавшим ожирением с ГСД наблюдалось изменение в среднем $16,74\pm0,28$ нг/мл, однако высокие уровни лептина наблюдались даже до беременности, что указывает на то, что у них были высокие показатели лептина до антенатального периода, что указывало на наличие метаболического синдрома у данного контингента.

У 5 из группы здоровых беременных наблюдалось ожирение I степени, причем лептиновый индекс также варьировал в пределах

$7,9 \pm 0,32$ нг/мл, т.е. наблюдалось незначительное усиление признака ожирения.



Рис. 5. Сравнительная диагностика уровней гомоцистеина.

Маркер Д-димера, определяющий статус коагуляции организма, в среднем составлял $1796 \pm 18,76$ нг/мл у беременных с гестационным диабетом и $814,6 \pm 33,3$ нг/мл в сравнительной группе (рис.8).



Рис. 6. Показатели гликированного гемоглобина, лептина и Д-димера у проверенных беременных.

Количество гликированного гемоглобина, вводимого для диагностики ГСД, варьировалось в среднем от $9,36 \pm 0,36$ до $3,89 \pm 0,11$ нг/мл у беременных с ГСД и в контрольной группе. Учитывая эти изменения, мы решили анализировать показателя в Д-димера, в случае выявления гиперкоагуляции добавить низкомолекулярные антикоагулянты для коррекции нарушений свертывания в системе гемостаза.

Еще один специфический маркер у беременных с ГСД-это изучение холекальциферола - витамина 25 (ОН)Д.

Исследуя концентрацию витамина 25 (ОН)Д в крови беременных с ГСД было обнаружено снижение его концентрации в среднем до $24,7 \pm 0,43$ нг/мл, тогда как у здоровых женщин - $32,3 \pm 1,4$ нг/мл и установлено, что уровень достоверности разницы между показателями в группе беременных с ГСД и в контрольной группе составил $p < 0,001$, т.е. почти в 2 раза меньше (рисунок 3.6.4).

Референсные значения наличия холекальциферола варьировали в диапазоне 30–100 нг/мл. Это означает, что 7 здоровые беременные из 36 без ГСД имели низкий уровень 25 (ОН)Д витамина и это были беременные женщины с ожирением 1 степени (рис. 9).

Таким образом, более низкие уровни витамина 25(ОН)Д связаны со снижением чувствительности к инсулину и могут способствовать развитию ряда осложнений, таких как задержка развития плода, неопределенное его состояние и антенатальная гибель плода у беременных с ГСД. Именно первоначальный дефицит 25(ОН)Д витамина у беременных с ГСД может усугубить состояние организма, способствует нарушению микроциркуляции крови, с последующим нарушением на фоне уже сформировавшейся гиперкоагуляции.



Рис. 7. Количественные показатели 25 (ОН)Д у обследованных беременных.

Чтобы определить, время начало ГСД, важно знать уровень гликозилированного гемоглобина у беременных, одновременно выполняя тест на толерантность к глюкозе.

Многие биохимические анализы и определение уровня глюкозы в крови натощак выполняются на уровне первичного звена здравоохранения и они считаются рутинными лабораторными тестами.

Такие лабораторные тесты как общий анализ крови, гемостазиограмма и оценка биохимических отклонений, могут

охарактеризовать истинное состояние акушерских осложнений, присутствующих и на фоне ГСД.

На основании приведенных выше данных с помощью программы Microsoft Excel 2010 была построена серия вариаций для нахождения $M \pm m$ показателей степени зависимости этих признаков, их уровни корреляции исследованы методом Спирмана (таблица 1).

Таблица 1

Уровни клинко-анамнестической зависимости беременных с ГСД

Показатели	$M \pm m$	Корреляционная зависимость	
		R	Степень
Возраст ≥ 29	$30 \pm 0,62$	0,4	Правильный средний
Ожирение ИМТ ≥ 30	$31,71 \pm 0,8$	0,84	Правильный сильный
Избыточный вес ИМТ ≥ 25	$27 \pm 0,54$	0,6	Правильный средний
Диффузный зуб	$0,35 \pm 0,06$	0,5	Правильный средний
СД наследственная предрасположенность	$0,6 \pm 0,06$	0,96	Правильный сильный
Хронический пиелонефрит	$0,5 \pm 0,061$	0,3	Правильный слабый
Аntenatalная гибель в анамнезе	$0,56 \pm 0,06$	0,7	Правильный сильный
Многоводие	$0,7 \pm 0,06$	0,6	Правильный средний
Преэклампсия	$0,5 \pm 0,06$	0,78	Правильный сильный
Крупный плод ≥ 4 кг	$0,95 \pm 0,025$	0,87	Правильный сильный

$P \geq 0,05$ - существенная разница по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, степень корреляционной зависимости перечисленных факторов послужила вспомогательным масштабом для оценки беременности у женщин с ГСД.

В наших исследованиях сравнению подверглись такие маркеры как-(гомоцистеин, 25 (ОН)Д, лептин, С-пептид, HbA1c, Д-димер, ПГТТ, ФПТВ, С-реактивный белок) и определяли степень

Таблица 2

Степень корреляционной зависимости лабораторных анализов.

№	Анализ	$M \pm m$	P	r	Уровень корреляционной зависимости
1	Гомоцистеин	$42,4 \pm 2,3$	* $p < 0,001$	0,76	Правильный сильный
2	25 (ОН) Д	$24,6 \pm 0,4$	* $p < 0,001$	0,6	Правильный средний
3	Лептин	$16,6 \pm 0,3$	* $p < 0,001$	0,78	Правильный сильный
4	С-пептид	$4,9 \pm 0,2$	* $p < 0,001$	0,81	Правильный сильный
5	HbA1c	$12,6 \pm 0,5$	* $p < 0,001$	0,5	Правильный средний
6	Д-димер	$1796 \pm 18,8$	* $p < 0,001$	0,5	Правильный слабый
7	ПГТТ (натощак)	$10 \pm 0,3$	* $p < 0,001$	0,9	Правильный сильный
8	АЧТВ	$30,6 \pm 3,6$	* $p < 0,005$	0,5	Правильный средний
9	С-реактивный белок	$5,9 \pm 0,31$	$p > 0,05^*$	0,2	Правильный слабый

Корреляционные правильные средние уровни связи были определены между такими лабораторными показателями как -25 (ОН) Д (0,65), HbA1c (0,52), ФПТВ (0,56). Показатель коагулограммы Д-димер имеет правильный уровень слабой корреляционной связи с таким маркером сепсиса СРБ (таблица 2).

Таким образом, на основании клинко-анамнестических данных, показателей лаборатории было доказано, что результаты

анализа при ранней диагностике и скрининге ГСД играют большую роль в прогнозировании течение беременности и развитие возможных осложнений.

УЗИ-исследование гестационного сахарного диабета и беременных в контрольной группе проводится на основе содержащихся в нем данных для изучения уровней

корреляционной зависимости с использованием индексов HOMA-IRCP и HOMA-Islet.

HOMA-Islet, который показывает деятельность β -клеток поджелудочной железы, и результатами формулы фетометрии $M = ВДМ \times ЛЗР \times \left(\frac{ВДМ+ОЖ}{20} + \frac{0,2 \times \text{Рост}}{\text{ИМТ}} \right)$. Фронтально-оксипитальный размер меняется от недели к неделе. На основании этих данных была

изучена корреляционная зависимость результатов HOMA-IRCP, HOMA-Islet (рис. 11).

Размер окружности живота, является показателем фетометрии плода в утробе матери, указывает на наличие крупного плода, макросомию, и выявлено наличие прямой сильной (0,72) корреляции между ними когда корреляционный ряд построен с HOMA-IRCP, наличие прямой средней (0,45) корреляционной зависимости между HOMA-Islet и окружность живота.

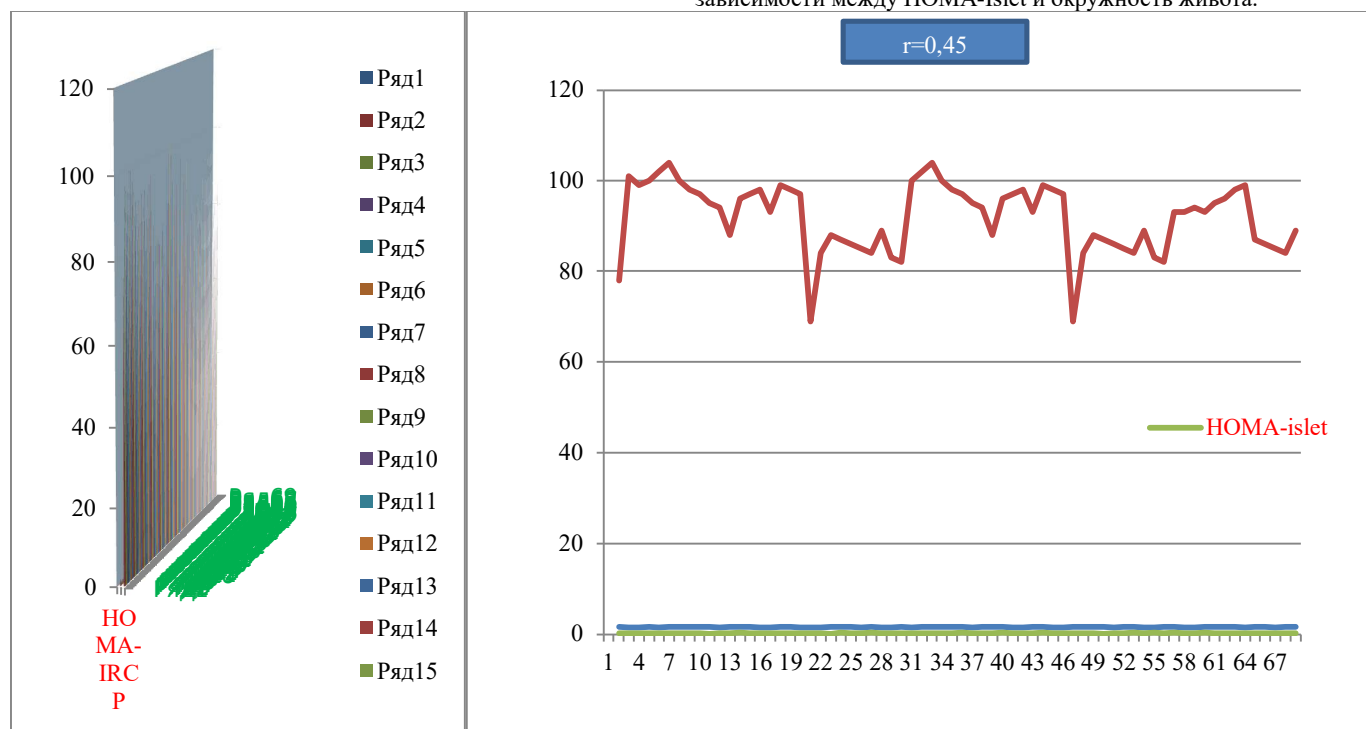


Рис. 11 Измерение окружности живота у плода и степень корреляционной зависимости между индексами HOMA-IRCP и HOMA-Islet.

Таким образом, в группе женщин с анамнезом ГСД при развитии ГСД с использованием диагностических методов корреляционного исследования был разработан алгоритм проведения беременности у женщин с ГСД на основе компьютерной ЭВМ программы.

Выводы: В наших исследованиях факторами риска развития гестационного сахарного явились : ожирение 1 степени (43%), 2 степени (21,5%) и рост избыточного веса (12%), женщины с наследственным сахарным диабетом (57,4%), наличие крупного плода в анамнезе (80,9%), преэклампсии (66,2%), многоводие

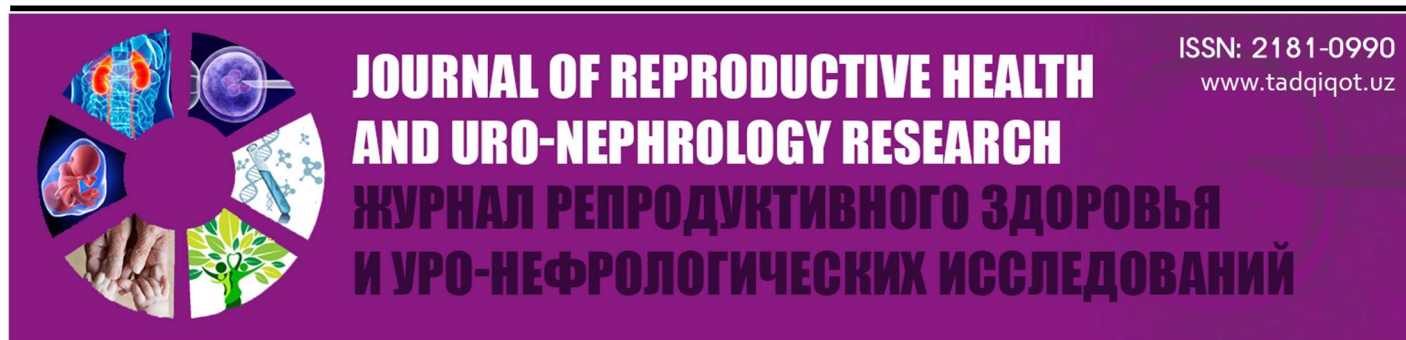
(35,3%), с состоянием после COVID-19 , осложнившиеся транзиторной СД (14,7%).

Негативное влияние гестационного СД как на организм матери, так и плода, с последующим развитием на ДФ и инсулинорезистентности плода. Отражались на следующих показателях: повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA1c) в 2–2,3 раза, инсулинорезистентности гормональных показателей к С-пептиду на 92,4%, уровня гомоцистеина (маркера фолатного статуса) на 12% и увеличения предиктора метаболических лептинов в среднем 65% ($p < 0,001$) уровня ЛДГ, ЛПНП на 10% относительно референсных значений.

Использованная литература:

1. Gulrux K. Karimova. Early biochemical markers and screening diagnosis of Gestional diabetes mellitus and its prevention during pandemic period / Gulrux K. Karimova., Gulchekhra A. Ikhtiyarova., Nigora M. Muminova. // Journal of Natural Remedies -2021.- №1(1). -Volume 22, - ISSN:2320-3358, ISSN:0972-5547-P. 17-26.
2. Gulrux K. Karimova. An individual approach to the management of gestational diabetes / Gulrux K. Karimova., Nilufar O. Navruzova., Shahodat N. Nurilloeva. // European Journal of Molecular & Clinical Medicine-2020.-№02. -Volume 07, - ISSN 2515-8260-P. 6284-6291.
3. Ikhtiyarova, G.A. Causes of fetal loss syndrome at different gestation times / Ikhtiyarova G.A., Iroda Tosheva, Nargiza Nasrullayeva // Asian Journal of Research. - 2017. - № 3 (3). - P.32-41.
4. Ikhtiyarova, G.A. Prenatal Rupture Of Amnion Membranes as a risk of development of obstetrics pathologies / G.A. Ikhtiyarova, I.I. Tosheva, M.J. Aslanova, N.K. Dustova // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. - 2020. - ISSN 2515-8260. - Volume 07, Issue 07. - P. 530-535.
5. Tosheva, I.I. Introduction of childbirth in women with the discharge of amniotic fluid with intrauterine fetal death / I.I. Tosheva, G.A. Ikhtiyarova, M.J. Aslanova // Journal of Problems and solutions of advanced scientific research. - 2019. - №1. - P.417-424.
6. Бурмуклова, Ф.Ф. Гестационный сахарный диабет: вчера, сегодня, завтра / Ф.Ф.Бурмуклова, В.А.Петрухин// Терапевтический архив.-2014.-№10.- С. 109- 115.
7. Глушков А.Н. Взаимосвязи специфических иммунных реакций на химические канцерогены и стероидные гормоны у беременных женщин / А.Н. Глушков, К.С. Красильникова, Е.Г. Поленок, Л.А. Гордеева // Рос. иммунол. журн. –2015. Т. 9, № 1. – С. 63–70.
8. Гурьева, В.М. Акушерские и перинатальные исходы у беременных с сахарным диабетом 2-го типа / В.М.Гурьева, Ф.Ф.Бурмуклова, В.А.Петрухин // Альманах клинической медицины. – 2015. – № 37. – С. 18-23.
9. Гурьева, В.М. Осложнения беременности у женщин с сахарным диабетом и возможности их коррекции / В.М.Гурьева, Ф.Ф.Бурмуклова, Т.С.Будыкина и др.// Альманах клинической медицины. – 2015. – №37. – С. 24-31.

10. Дерябина, Е.Г. Старая и новая концепции гестационного сахарного диабета: влияние на распространенность и перинатальные исходы / Е.Г.Дерябина // Сахарный диабет – пандемия XXI века : сборник тезисов VIII Всероссийского диabetологического Конгресса.- Москва, 2018 –С. 398.
11. Ихтиярова Г.А., Каримова Г.К, Наврузова Н.О. Скрининг диагностика гестационного диабета // Тиббиётда янги кун – 2020. №1 (29) С. 220-223.
12. Ихтиярова Г.А., Наврузова Н.О., Каримова Г.К. Современные диагностические методы для раннего выявления заболеваний шейки матки// Доктор ахборотномаси, 2019. № 4. С. 78-80.
13. Карапетян Т.Э. Генитальные микоплазмы и исходы беременности / Т.Э. Карапетян, В.В. Муравьева, А.С. Анкирская // Проблемы репродукции. - 2012. № 3. - С. 88-93.
14. Каримова, Г. К. (2022). ГЕСТАЦИОН ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШНИНГ БИОКИМЁВИЙ СКРИНИНГИ. BARQARORLIK VA YETAKCHI TADQIQOTLAR ONLAYN ILMIY JURNALI, 2(8), 199-212.
15. Каримова, Г. К. (2022). ГЕСТАЦИОН ҚАНДЛИ ДИАБЕТНИ ЭРТА ТАШХИСЛАШНИНГ БИОКИМЁВИЙ СКРИНИНГИ. БАРҚАРОРЛИК ВА ЕТАКЧИ ТАДҚИҚЛАР ОНЛАЙН ИЛМИЙ ЖУРНАЛИ, 2 (8), 199-212.
16. Каримова, Г. К., Ихтиярова, Г. А., & Наврузова, Н. О. (2020). Скрининг диагностика гестационного диабета. Новый день в медицине, (1), 220-222.
17. Каримова, Г.К. Гестацион қандли диабетни эрта ташхислашнинг биокимёвийскрининг ва профилактикаси / Г.К. Каримова, Г.А. Ихтиярова // Тиббиётда янги кун. - 2022. - №2 (40). - С. 587-5916
18. Каримова, Г.К. Скрининг диагностика гестационного диабета / Г.К. Каримова, Г.А. Ихтиярова, Н.О. Наврузова // Тиббиётда янги кун. - 2020. - №1 (29). - С. 220-222.
19. Наврузова Н. О. Бачадон бўйни патологиясини клиник-лаборатория маркерларини башоратлаш ва унинг профилактикаси //Barqarorlik va yetakchi tadqiqotlar onlayn ilmiy jurnali. – 2022. – Т. 2. – №. 8. – С. 89-99.
20. Наврузова Н. О., Ихтиярова Г. А., Матризаева Г. Д. Современные аспекты диагностики и лечения предраковых заболеваний шейки матки //Журнал природных средств правовой защиты. – 2021. – Т. 10. – С. 65-72.
21. Наврузова Н., Ихтиярова Г., Наврузова У., Каримова Г., Шукуров И., Аманова Х. (2019). Современные диагностические методы раннего выявления шейки матки. Журнал вестник врача, 1 (4), 78-83.
22. Наврузова Н.О. Ихтиярова Г. А., Каримова Г.К., Наврузова У.О., Шукуров И. Б., Аманова Х. И. - Современные диагностические методы для раннего выявления заболеваний шейки матки // Доктор ахборотномаси -2019. №4 С.77-82



УДК: 618.5-08:618.346-008.8



Ихтиярова Гульчехра Акмаловна
Бухарский государственный медицинский институт
Кафедра акушерства и гинекологии
Бухара, Узбекистан
Тошева Ирода Исроиловна
Бухарский государственный медицинский институт
Кафедра акушерства и гинекологии
Бухара, Узбекистан

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РИСКА РАЗВИТИЯ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН С ИНФЕКЦИЯМИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ

For citation: Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna, Tosheva Iroda Isroilovna Early diagnostics and prediction of the risk of the development of threats of preterm birth in women with urinary system infections Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 126-134

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8305793>

АННОТАЦИЯ

В статье представлены данные о причинах, угрозах преждевременных родов и ранней диагностике и прогнозировании риска развития угрозы преждевременных родов у женщин с инфекциями мочеполовой системы. Несмотря на многочисленные научно-практические исследования, частота преждевременных родов не снижается, а в некоторых странах даже увеличивается, что требует дальнейшего всестороннего изучения и совершенствования диагностических и лечебных мероприятий. В данной статье представлены результаты проспективного исследования родов у беременных, у которых роды осложнились преждевременным и родовым излитием околоплодных вод, родоразрешённых в Бухарский городской родильный комплекс и областной перинатальный центр за период 2018-2022 г.г. Полученные результаты свидетельствуют о значительной роли ПИОВ, ДИОВ в развитии акушерских осложнений, особенно у женщин с отягощенным соматическим и гинекологическим анамнезом.

Ключевые слова: амниотическая оболочка, родовое излитие околоплодных вод, преждевременное излитие околоплодных вод, индукция родов, инфекции мочеполовой системы.

Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna
Bukhara State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology
Bukhara, Uzbekistan
Tosheva Iroda Isroilovna
Bukhara State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology
Bukhara, Uzbekistan

EARLY DIAGNOSTICS AND PREDICTION OF THE RISK OF THE DEVELOPMENT OF THREATS OF PRETERM BIRTH IN WOMEN WITH URINARY SYSTEM INFECTIONS

ABSTRACT

The article presents data on the causes, threats of preterm birth and early diagnosis and prediction of the risk of developing a threat of preterm birth in women with infections of the genitourinary system. Despite numerous scientific and practical studies, the frequency of preterm birth does not decrease, and in some countries even increases, which requires further comprehensive study and improvement of diagnostic and therapeutic measures. This article presents the results of a prospective study of childbirth in pregnant women in whom childbirth was complicated by premature and prenatal rupture of amniotic fluid delivered in the Bukhara city maternity complex and the regional perinatal center for the period 2018-2022. The results obtained indicate a significant role of PPROM, PROM in the development of obstetric complications, especially in women with a burdened somatic and gynecological history.

Key words: amniotic membrane, prenatal rupture of amniotic fluid, premature rupture of amniotic fluid, induction of labor, infections of the genitourinary system.

Ixtiyarova Gulchexra Akmalovna
Buxoro davlat tibbiyot instituti
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Buxoro, Uzbekiston
Tosheva Iroda Isroilovna
Buxoro davlat tibbiyot instituti
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Buxoro, Uzbekiston

SIYDIK CHIQARISH TIZIMI INFEKSION KASALLIKLARI BO'LGAN AYOLLARDA MUDDATDAN OLDIN TUG'RUQ XAVFI RIVOJLANISHIDA BASHORATLASH VA ERTA TASHHIS QO'YISH

ANNOTATSIYA

Maqolada muddatdan oldingi tug'ruqning sabablari, tug'ruq xavfi va erta tashxis qo'yish va urogenital tizim infeksiyalari bo'lgan ayollarda muddatdan oldingi tug'ruqning rivojlanish xavfini bashorat qilish haqida ma'lumotlar keltirilgan. Ko'plab ilmiy va amaliy tadqiqotlarga qaramay, muddatdan oldingi tug'ruq chastotasi ba'zi mamlakatlarda hatto ortib bormoqda, bu esa diagnostika va davolash choralari yanada kompleks o'rganish va takomillashtirishni talab qiladi. Ushbu maqolada 2018-2022 yillar davomida Buxoro shahar tug'ruq majmuasi va viloyat perinatal markazida tug'ruq vaqtida va tug'ruqdan oldingi asoratlarni, homilador ayollarning tug'ruqdan keyingi istiqbolli o'rganish natijalari keltirilgan. Olingan natijalar qog'onoq suvining oldin ketishining akusherlik asoratlarini rivojlanishida, ayniqsa og'ir somatik va ginekologik tarixga ega bo'lgan ayollarda muhim rol o'ynashini ko'rsatadi.

Kalit so'zlar: amnion membrana, qog'onoq suvining muddatdan oldin ketishi, qog'onoq pardasining muddatidan oldin yorilishi, tug'ruq induksiyasi, urogenital tizim infeksiyalari.

Преждевременные роды (ПР) ассоциированы с высокой частотой неонатальной и перинатальной заболеваемости и смертности, в связи с чем относятся к числу наиболее актуальных проблем акушерства. Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...ежегодно 15 миллионов детей рождаются раньше срока. Осложнения в связи с преждевременными родами являются основной причиной смерти детей в возрасте младше пяти лет, на долю которой приходится примерно 1 миллион смертей в 2015 г. Три четверти этих смертей можно было предотвратить с помощью современных, экономически эффективных мероприятий...» [1,2,3].

В разных странах доля детей, родившихся недоношенными, составляет от 5% до 18%. В течение последних лет в Узбекистане частота преждевременных родов сохраняется в пределах 9-15%, в Европе – 5-9%, а в США она даже возросла до 9-12%. Перинатальная смертность у недоношенных детей наблюдается более 33 раз чаще по сравнению с доношенными новорожденными. Кроме того, около 70% случаев ранней неонатальной смертности связано с недоношенностью. На сегодняшний день решение данной проблемы состоит в своевременной диагностике и последующей профилактике угрозы ПР [4,5,6].

В нашей стране особое место уделяется совершенствованию системы здравоохранения, в том числе повышению качества ранней диагностики и снижения осложнений различных заболеваний среди женщин репродуктивного возраста, намечены задачи согласно постановлению Президента Республики Узбекистан от 25 апреля 2022 года ПП-216 направленные на «...укрепление здоровья семьи, охрана материнства и детства, расширение доступа к качественной медицинской помощи матерям и детям, обеспечение их специализированной и высокотехнологической медицинской помощью, проведение комплексных мероприятий по снижению детской смертности...». Исходя из этого, важное значение имеет повышение качества оказания медицинской помощи на новый уровень, создание здоровой среды, особенно выявление клинико-биохимических маркеров инфекций мочеполовой системы при развитии риска преждевременных родов и разработка новых дифференциальных подходов к ее ведению [7,8,9].

Среди факторов риска преждевременных родов выделяют как медицинские факторы, например, преждевременные роды в анамнезе, самопроизвольные выкидыши, аборт, воспалительные заболевания половых органов и инфекции мочевыводящих путей, а также социально демографические факторы, включающие молодой возраст, низкий социальный уровень, неустойчивость семейной жизни и т.д. [10].

Несмотря на наличие большого количества клинико-лабораторных методов диагностики угрожающих преждевременных родов, вопрос о прогнозировании исхода беременности и способах лечения для матери и плода нельзя считать окончательно решенным. Проблема преждевременных родов не теряет своей актуальности и по-прежнему остается в числе важнейших причин перинатальной заболеваемости и смертности. Частота преждевременных родов в развитых странах варьирует в пределах от 7 до 9%, а в развивающихся достигает 20% не имея тенденции к снижению. Дети, рожденные с очень низкой или экстремально низкой массой тела, имеют тяжелые последствия для здоровья, что, несомненно, определяет значимость и необходимость поиска причин, а также методов профилактики данного осложнения беременности [11,12].

На сегодняшний день патогенез преждевременных родов до конца не изучен, а предрасположенность к их развитию может быть обусловлена различными факторами. Существенную роль в возникновении ПР играет осложненное течение беременности, чаще всего это угроза ее прерывания. Особое место занимают перенесенные во время беременности, вирусные инфекции, в том числе ОРВИ. В этом ключе стоит отметить рост числа женщин, входящих в группу риска по развитию преждевременных родов, таких как пациентки с рубцом на матке, с тяжелыми экстрагенитальными заболеваниями и др. Кроме этого, увеличение частоты ПР связано с широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий, в связи с чем возросло количество многоплодных беременностей, являющихся одним из факторов риска ПР. Однако эти факторы, анализируемые по отдельности или в совокупности, не позволяют прогнозировать исход преждевременных родов для плода [13,14].

Одним из ведущих звеньев патогенеза ПР является инфекционный фактор, поскольку при реализации инфекции в 30% случаев отмечаются спонтанные ПР, а в половине случаев – ПР, осложненные явлениями хориоамнионита – воспалением плодных оболочек на фоне инфекции околоплодных вод. Однако наличие инфекции не является обязательным для индукции воспалительного процесса на территории плода. По данным авторов, анализировавших исходы ПР в сроках гестации от 28 до 33 недель, в 58% случаев в околоплодных водах присутствует воспалительный компонент, при этом не удается идентифицировать возбудителя. В то же время при ПР на сроке от 22 до 27 недель воспалительный компонент сопровождается выявлением патогенной флоры. Таким образом, в случае развития ПР на сроке гестации менее 28 недель ведущую роль играет септическое воспаление, а при сроке более 28 недель воспалительный процесс отсутствует. Рядом исследователей эти данные недавно были подтверждены и детализированы в отношении возможного механизма развития воспаления в отсутствие возбудителя инфекционной природы [1,2,3].

В настоящее время широко обсуждается вопрос о потенциальной возможности использования уровня биохимических агентов в качестве маркеров выраженности воспалительной реакции и предикторов прогноза при различной патологии у беременных женщин. В литературных источниках довольно мало сведений, касательно применения металлопротеиназы 12 (ADAM12) и цистатина С у беременных женщин, имеющих риск развития преждевременных родов. Таким образом, вышеизложенные данные свидетельствуют об актуальности выбранной темы исследования и перспективности дальнейшего ее изучения для последующего внедрения полученных результатов в клиническую практику [15,16].

Цель исследования разработать раннюю диагностику и шкалу прогнозирования риска развития угрозы преждевременных родов с учетом изучения биохимических маркеров у женщин с инфекциями мочеполовой системы.

Материалы и методы исследования: Нами было обследовано 153 женщины репродуктивного возраста, из них 128 пациенток с угрозой преждевременных родов, а также 25 условно-здоровых женщин. Диагноз угрозы преждевременных родов ставили на основе цервикометрии – УЗИ измерения длины шейки матки, а инфекцию мочеполовой системы определяли с помощью комплексного применения диагностических методов, таких как УЗД мочеполовой системы, анализа мочи по Нечипоренко,

бактериального посева выделений из влагалища. Все методы диагностики проводились в родильном комплексе г.Бухары.

Все обследованные были разделены на следующие группы:

I- группа – 63-женщин с угрозой преждевременных родов, но без инфекции мочеполовой системы;

II-группа – 65-женщин с угрозой преждевременных родов и инфекцией мочеполовой системы;

Контрольная группа состояла из 25 условно-здоровых женщин;

Исследование концентрации ММП-12 осуществлялось в лаборатории Вохинова Б.Р. «Standart Diagnostika». Исследование концентрации цистатина С проводили в лаборатории Вохинова Б.Р. «Standart Diagnostika» на 153 образцах крови беременных женщин с УПР. Забор крови проводился по стандартной методике после госпитализации в родильный комплекс города Бухары. Данные, полученные в ходе исследования, были статистически обработаны на ПК с Windows 10 с использованием встроенных функций статистической обработки, в том числе офисного программного обеспечения.

Результаты исследования: При изучении анамнеза беременных женщин, было выявлено, что в период гестации 51 (43,2%), ИМС диагностируются значительно чаще, по сравнению с эпизодами ИМС до беременности 13 (11%). Во время текущей беременности ИМС был выявлен у 66 (55,9%) женщин с УПР (таб 1).

Таблица 1

Анамнестические данные инфекций мочеполовой системы у женщин с УПР (n=118)					
Эпизоды инфекции мочеполовой системы в анамнезе					
До беременности		Во время предыдущих беременностей		Во время данной беременности	
abs.	%	abs.	%	abs.	%
13	11	51	43,2	66	55,9
Эпизоды кольпита и цистита в анамнезе					
До беременности		Во время предыдущих беременностей		Во время данной беременности	
abs.	%	abs.	%	abs.	%
4	3,4	78	66,1	36	30,5

Одной из наиболее распространённых неблагоприятных исходов беременности считались самопроизвольные выкидыши, которая в исследовании наблюдалась у 25 (21,2%) женщин с УПР.

При изучении анамнеза женщин с УПР в исследовании было обнаружено, что во время предыдущих беременностей эпизоды кольпита и цистита отмечались у 78 (66,1%) женщин, а во время данной беременности кольпит был диагностирован в 36 (30,5%) случаях.

В результате анализа акушерского анамнеза у беременных было выявлено, что больше всего женщин 38 (32,2%) имели в анамнезе хотя бы одно родоразрешение, а высокий паритет был выявлен лишь у 6 (5,1%) женщин. Количество своевременных родов составило 41 (34,7%), а преждевременных наблюдалось в 12 (10,2%) случаях. Оперативные родоразрешения были применены в 9 (7,62%) случаях (рис.1).

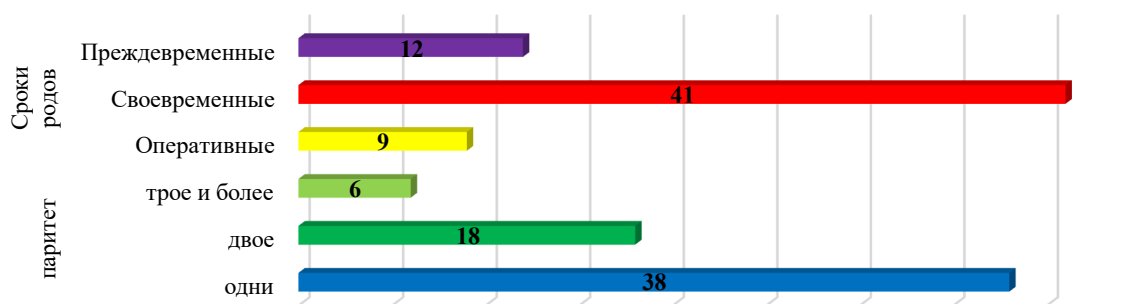


Рис. 1. Паритет и сроки родов беременных женщин с УПР (n=118)

У исследуемых женщин текущая беременность сопровождалась токсикозом различной степени тяжести. Второй по частоте встречаемости патологией текущей беременности являлась анемия, развитие которой связано с гормональными изменениями, развитием ранних токсикозов, препятствующих всасыванию в желудочно-кишечном тракте элементов железа, магния, фосфора, необходимых для кроветворения. Частота

встречаемости ОРЗ у наших исследуемых женщин составил 51 (43,2%). У беременных женщин с УПР госпитализацию в стационар проводили в 19 (16,1%) случаях, из них лишь в 4 (3,38%) случаях проводили госпитализацию в стационар 2 и более раз. Самой мало встречаемой патологией у беременных женщин считались гипертензивные состояния, частота которого составило 7,62% (таб.2.)

Таблица 2

Соматический анамнез беременных с УПР (n=118)		
Патология	Частота встречаемости	
	abs.	%

Токсикоз	67	56,8
Анемия	62	52,5
ОРЗ (1 2 и более раз)	51	43,2
Варикозное расширение вен нижних конечностей	43	36,4
Хронический тонзиллит	38	32,2
Заболевание щитовидной железы	20	16,9
Гипертензивные нарушения	9	7,62

Для выявления наиболее критичного срока беременности у женщин с УПР они были разделены, согласно классификации ВОЗ на 4 категории, показанная на рисунке 2.

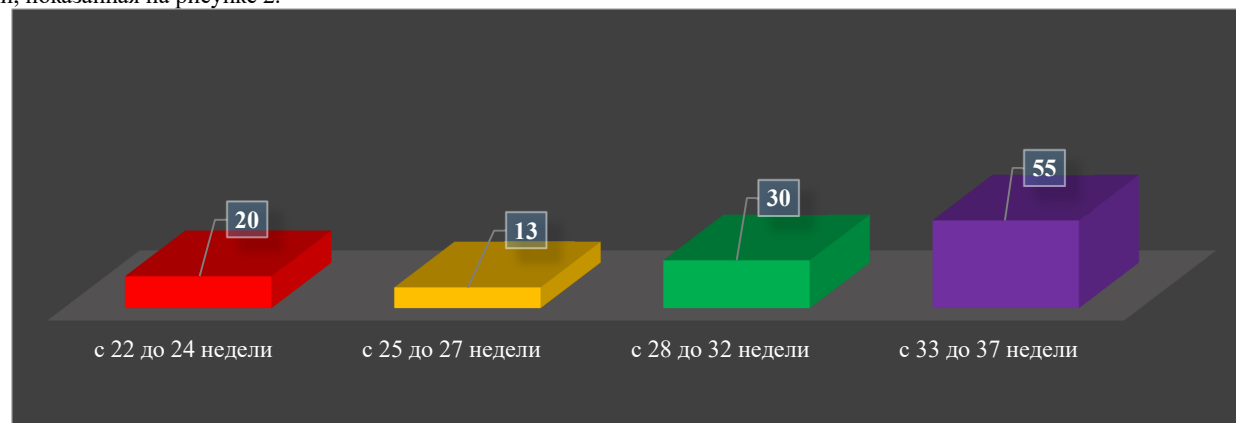


Рис. 2. Распределение беременных с УПР по сроку беременности (n=118)

Больше всего беременных женщин с УПР были на сроке беременности от 28 до 32 недели – 30 (25,4%) и на сроке от 33 до 37 недели – 55 (46,6%), а меньше всего были на сроке от 25 до 27 недели – 13 (11%). Исходя из этих данных, можно предположить наиболее критичными сроками беременности при УПР считаются период от 28 до 37 недели беременности – 85 (72%). Признаки угрозы преждевременных родов похожи на симптомы самопроизвольного аборта или начала нормальных родов и выражаются тянущими болями внизу живота и поясничной области, ощущение давления в половых органах беременной, высокая активность плода и частые позывы на мочеиспускание и дефекацию.

У беременных женщин после поступления в стационар также был взят мазок из влагалища.

В норме количество лейкоцитов в мазке не должно превышать 10, а в нашем исследовании в среднем составило 15-17. Повышение содержания лейкоцитов в мазке является признаком воспаления, при этом, чем больше содержание лейкоцитов в мазке, тем более выражен воспалительный процесс. Эпителиальные клетки в препарате располагаются пластами или разрозненно в виде отдельных клеток. В мазке их число должно быть единичным, а в нашем исследовании количество плоского эпителия составило в среднем от 17 до 19. Патологические элементы были выявлены в мазке у 17 беременных женщин. У 37 (31,4%) беременных женщин с УПР, мазок из влагалища был с запахом, а 81 (68,6%) женщин запах отсутствовал (таб.3.).

Таблица 3.

Результаты бактериологического посева мочи беременных женщин с УПР (n=118)

Стафилакокки		Стрептококки		Грибковая флора		другая флора	
abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
33	28	33	28	31	26,3	1	0,85

Результаты микробиологического исследования мочи, показал, что из условно-патогенной микрофлоры: стафилакокки -33 (28%), как и стрептококки обнаруживались у 33 (28%) беременных женщин, грибковая флора выявлялась у 31 (26,3%) женщин, а лишь у одной беременной женщины (0,85%) была обнаружена другая флора. Кроме того, также были изучены результаты общего анализа крови, общего анализа мочи и биохимического анализа крови для выявления патологических показателей.

ОАК показал, что количество гемоглобина у беременных женщин с УПР ниже референсных значений и составил в среднем $96 \pm 1,07$ г/л. Снижение количества гемоглобина во время беременности связано с затратами на нужды растущего плода, в результате значительного возрастания в потребности железа.

Кроме того, более редкой, но возможной причиной анемии может быть недостаточное поступление фолиевой кислоты или витамина В12. Также было обнаружено повышение количества лейкоцитов, показатель которого в среднем составил $12,1 \times 10^4$ /л. Как и в общем анализе мочи, повышение количества лейкоцитов связано с воспалительными процессами.

Из ОАМ видно, что количество лейкоцитов, эритроцитов, цилиндрических клеток и белка в моче заметно больше по сравнению с нормой. Повышение лейкоцитов в моче говорит о

воспалительном процессе в мочеполовой системе. В период беременности, она может сопровождаться тяжелым состоянием будущей матери, и крайне опасно для плода – может грозить внутриутробной его гибелью, преждевременными родами, гипоксией плода, проблемами плаценты. Появление в моче избыточного количество эритроцитов свидетельствует о гематурии. Гематурия является неблагоприятным симптомом, так как в норме они у беременной должны полностью отсутствовать. Возникновение гематурии во время беременности может быть связано с циститом, мочекаменной болезнью, пиелонефритом и инфекционным процессом мочевыводящих путей.

При проведении биохимического обследования было выявлено повышение показателей мочевины и креатинина, по сравнению с нормальными показателями. Повышение уровня мочевины в период гестации, который считается конечным продуктом белкового обмена связано с нарушением функции почек, такие как острые и хронические заболевания почек, обтурация мочевых путей, снижение почечной перфузии. Креатинин образуется в мышцах и выделяется почками. Поэтому уровень креатинина в сыворотке крови используют для оценки клубочковой фильтрации. Остальные параметры биохимического анализа были в пределах референсных значений (таб. 4).

Таблица 4

Результаты основных показателей биохимического анализа (n=118)

Биохимический анализ крови				
АЛТ	АСТ	Мочевина	Креатинин	Глюкоза
27,2±0,71 Ед/л	23,6±0,68 Ед/л	7,4 ±0,43 ммоль/л	115±1,84 мкмоль/л.	3,7±0,23 ммоль/л

Исходя из повышенных данных мочевины и креатинина, которые свидетельствуют о патологических состояниях почек, возникала необходимость проведения ультразвукового исследования мочеполовой системы (таб.5).

Таблица 5

Результаты ультразвукового исследования почек и мочевого пузыря (n=118)

Патология	Количество	
	abs.	%
Гидронефроз	15	12,7
Пиелонефрит	10	8,47
Цистит	18	15,3

Согласно данным УЗИ, гидронефроз выявлялся в 15 (12,7%) случаев. Воспаление мочевого пузыря диагностировалось у 18 (15,3%) женщин, а пиелонефрит у 10 (8,47%). Гидронефроз приводит к атрофии паренхимы и ухудшению функции почек в связи с нарушением оттока мочи из почки и нарушением

гемодиализации в ней. Заболевание развивается при наличии препятствия для оттока мочи на любом уровне или в результате причин функционального характера, вызывающих стаз мочи в лоханке и расстройство координации сокращения лоханки и верхнего отдела мочеточника.

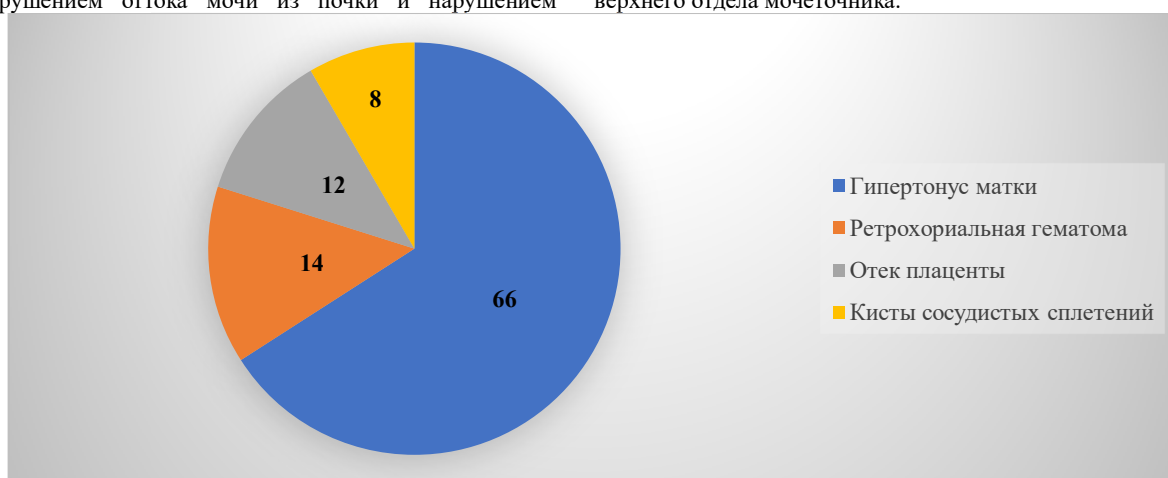


Рис.3. Результаты ультразвукового исследования плода у женщин с УПР (n=118)

Ретрохориальная гематома (РХГ) диагностировалась в 14 (11,9%) случаев, отек плаценты у 12 (10,2%) женщин, а кисты сосудистых сплетений в 8 (6,78%) случаев. Исходя из литературных данных, в настоящий момент у пациенток с РХГ достоверно чаще обнаруживают такие осложнения беременности, как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, задержка роста плода, преэклампсия, отслойка плаценты, преждевременный разрыв плодных оболочек.

Эпизоды инфекции мочеполовой системы до замужества в I группе были выявлены в 16 (25,4%) случаев, а во второй группе в 18 (27,7%) случаев. Во время предыдущих беременностей встречаемость эпизодов ИМС во II группе в 2,1 раз чаще по сравнению с I группой, а до текущей беременности в I группе эпизоды ИМС обнаруживались у 21 (33,3%) женщин, а во II группе у 32 (49,2%) беременных женщин (таб.6).

Таблица 6

Эпизоды инфекции мочеполовой системы в анамнезе беременных женщин

Эпизоды инфекции мочеполовой системы в анамнезе	Группы			
	I группа (n=63)		II группа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%
До замужества	16	25,4	18	27,7
Во время предыдущих беременностей	14	22,2	29	44,6
До беременности	21	33,3	32	49,2

Во второй исследуемой группе эпизоды ИМС выявляются значительно чаще до и во время предыдущих беременностей, в отличие от первой группы.

У всех исследуемых больных отмечались жалобы на боли в области поясницы, которая считается одним из основных признаков угрозы преждевременных родов. На повышение температуры тела в I группе жаловались 7 (11,1%) беременных женщин, а во II группе

23 (35,4%) женщины. Более высокое число беременных женщин с жалобами на повышение температуры тела во II группе, возможно, связано с наличием инфекций в мочеполовой системе. Жалобы на поллакирию предъявляли в 2,33 раза чаще во II группе, в отличие от I группы, а на олигурию в 2 раза больше. Полиурия отмечалась по одному пациенту в каждой исследуемой группе (таб.7)

Таблица 7

Основные жалобы беременных женщин с УПР при поступлении в стационар

Жалобы	I группа (n=63)	II группа (n=65)
--------	-----------------	------------------

	abs.	%	abs.	%
повышение температуры	7	11,1	23	35,4
боль в пояснице	63	100	65	100
частое мочеиспускание (поллакиурия)	9	14,3	21	32,3
Олигурия	3	4,76	6	9,23
Полиурия	1	1,59	1	1,53

При сравнительном анализе результатов мазка из влагалища беременных женщин, было обнаружено, что во II группе исследования более высокие показатели лейкоцитов, плоского эпителия, патологических элементов, чем в I группе. Повышение количества лейкоцитов в мазке свидетельствует о наличии

воспалительных процессов, а повышение числа плоского эпителия может быть связано с воспалением, из-за которого клетки разрушаются в «повышенном объеме» или избытка эстрадиола, стимулирующего пролиферацию (деление и рост) эпителиальных клеток, тем самым повышая их общую численность (таб.8).

Таблица 8

Мазок из влагалища беременных женщин при поступлении в стационар			
Параметр		I группа (n=63)	II группа (n=65)
Лейкоциты		14-16	17-19
Плоский эпителий		13-14	15-18
Патологические элементы		12	17
Запах	Да	13	42
	Нет	50	23
Результаты бактериологического посева мочи			
Стафилакокки, E.colli		36	37
Стрептококки		2	12
Грибковая флора		7	7

E.colli и стафилакокки были выявлены у 36 (57,1%) беременных женщин I группы и 37 (56,9%) женщин II группы. Стрептококки во II группе встречались в 6 раз, чаще в отличие от I группы. У беременных женщин стрептококк является основной причиной развития инфекции мочевыводящих путей. Грибковая флора в исследуемых группах выявлялась у одинакового числа беременных женщин.

При ультразвуковом исследовании почек и мочевого пузыря было выявлено, что у всех беременных с УПР и ИМС – 65 (100%) имеется хронический пиелонефрит. Гидронефроз был диагностирован у 32 (49,2%) женщин. При УЗИ плода было выявлено, что гипертонус матки встречается у 100% беременных женщин с УПР и ИМС. РХГ диагностировалась у 14 (21,5%), также выявлялись отек плаценты – 13 (20%) и кисты сосудистых сплетений – 9 (13,8%).

Преэклампсия присоединяется не менее чем у 40% беременных женщин с хроническим пиелонефритом, а в нашем исследовании к ХП, преэклампсия присоединилась у 34 (52,3%) беременных женщин с УПР и ИМС.

По результатам данных лабораторно-инструментального исследования было диагностировано, что у 19 (29,2%) наблюдается умеренная ПЭ с протеинурией (белок более 1 г/л) и лейкоцитурией, а у остальных 15 (23,1%) – тяжелая ПЭ с выраженной протеинурией (белок более 5 г/л) и лейкоцитурией.

Беременные женщины II группы разделились следующим образом:

- беременные женщины, имеющие ХП с протеинурией (до 0,3 г/л) и лейкоцитурией – 22 (33,8%).
- беременные женщины, имеющие с ХП с протеинурией (более 0,3 г/л) и лейкоцитурией – 9 (13,8%).

- беременные женщины, с умеренной ПЭ с протеинурией (более 1 г/л) и лейкоцитурией – 19 (29,2%).

- беременные женщины, с тяжелой ПЭ с выраженной протеинурией (более 5 г/л) и лейкоцитурией – 15 (23,1%).

Нами были определены уровни металлопротеиназы 12 (ADAM12) и цистатина С в сыворотке крови исследуемых женщин, а также изучены их корреляционная взаимосвязь с клинико-лабораторными данными.

У беременных женщин I и контрольной группах, уровень цистатина С в сыворотке крови выявлялся в пределах от 1,1 до 5,0 ng/ml, в среднем $3,27 \pm 0,13$ и $3,13 \pm 0,24$ ng/ml соответственно. При этом у 27 (42,9%) женщин I группы и 11 (44%) женщин контрольной группы, уровень цистатина С колебался от 1,1 до 3,0 ng/ml, в среднем $2,0 \pm 0,1$ и $2,03 \pm 0,19$ ng/ml, а у 36 (57,1%) женщин I группы и 14 (56%) женщин контрольной группы варьировался от 3,1 до 5,0 ng/ml, в среднем $3,98 \pm 0,01$ и $4,0 \pm 0,17$ ng/ml соответственно.

Во II исследуемой группе показатель цистатина С регистрировался в пределах от 5,1 до 13,0 ng/ml, в среднем $8,86 \pm 0,3$ ng/ml. У 22 (33,8%) беременных женщин II группы, имеющие ХП с протеинурией (до 0,3 г/л) и лейкоцитурией, уровень цистатина С колебался от 5,1 до 7,0 ng/ml, в среднем $5,99 \pm 0,13$ ng/ml, а у 9 (13,8%) женщин, с ХП с протеинурией (более 0,3 г/л) и лейкоцитурией, уровень цистатина С варьировался от 7,1 до 9,0 ng/ml, в среднем $8,01 \pm 0,27$ ng/ml. У 19 (29,2%) беременных женщин данной группы, с умеренной ПЭ с протеинурией (более 1 г/л) и лейкоцитурией, уровень цистатина С колебался от 9,1 до 11,0 ng/ml, в среднем $10,1 \pm 0,12$ ng/ml, а у 15 (23,1%) беременных женщин, имеющих тяжелую ПЭ с выраженной протеинурией (более 5 г/л) и лейкоцитурией, уровень цистатина С колебался от 11,1 до 13,0 ng/ml, в среднем $12,0 \pm 0,16$ ng/ml (таб.9).

Таблица 9

Результаты анализа «Цистатина С» у исследуемых женщин						
Уровень "Цистатина С" в крови, ng/ml	I-группа (n=63)		II –группа (n=65)		Контрольная группа (n=22)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1,1 - 3,0	27	42,9	0	0,0	11	44,0
3,1 - 5,0	36	57,1	0	0,0	14	56,0
5,1 - 7,0	0	0,0	22	33,8	0	0,0
7,1 - 9,0	0	0,0	9	13,8	0	0,0
9,1 - 11,0	0	0,0	19	29,2	0	0,0

11,1 -13,0	0	0,0	15	23,1	0	0,0
Всего:	63	100,0	65	100,0	25	100,0

Сравнительный анализ уровня цистатина С у беременных женщин с УПР и ИМС с контрольной группой ($3,13 \pm 0,24$ ng/ml) и выявили, что в I группе ($3,27 \pm 0,13$ ng/ml) концентрация цистатина С в 1,04 раз больше, у беременных женщин II группы, имеющие ХП с протеинурией (до 0,3 г/л) и лейкоцитурией ($5,99 \pm 0,13$ ng/ml) в 1,91 раз, у беременных женщин с ХП с протеинурией (более 0,3 г/л) и лейкоцитурией ($8,01 \pm 0,27$ ng/ml) в 2,56 раз, у женщин с умеренной ПЭ с протеинурией (более 1 г/л) и лейкоцитурией

($10,1 \pm 0,12$ ng/ml) в 3,22 раз, а у женщин с тяжелой ПЭ с выраженной протеинурией (более 5 г/л) и лейкоцитурией ($12,0 \pm 0,16$ ng/ml) в 3,83 раза.

исходя из вышеперечисленных данных, было установлено, что у беременных женщин, основным провоцирующим фактором повышения концентрации цистатина С является патологические изменения почечной структуры. И в зависимости от степени тяжести протеинурии повышается уровень цистатина С (таб.10).

Таблица 10

Результаты анализа Металлопротеиназы-12 у исследуемых женщин

Уровень "Металлопротеиназы-12" в крови, ng/ml	I-группа (n=63)		II-группа (n=65)		Контрольная группа (n=25)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
до 1,0	13	20,6	7	10,8	2	8,0
1,1 - 3,0	24	38,1	11	16,9	19	76,0
3,1 - 5,0	26	41,3	13	20,0	4	16,0
9,1 - 11,0	0	0,0	19	29,2	0	0,0
11,1 -13,0	0	0,0	15	23,1	0	0,0
Всего:	63	100,0	65	100,0	25	100,0

Как представлено, в таблице 10, в контрольной группе уровень ММП-12 колебался от 0,1 до 5,0 ng/ml, в среднем $2,2 \pm 0,2$ ng/ml. У 2 (8%) женщин уровень ММП-12 колебался от 0,1 до 1,0 ng/ml, в среднем $0,75 \pm 0,25$ ng/ml, у 19 (76%) женщин, уровень ММП-12 варьировался от 1,1 до 3,0 ng/ml, в среднем $2,0 \pm 0,13$ ng/ml, у 4 (16%) женщин уровень ММП-12 колебался от 3,1 до 5,0 ng/ml, в среднем $3,9 \pm 0,41$ ng/ml. В I группе уровень ММП-12 колебался от 0,1 до 5,0 ng/ml, в среднем $2,59 \pm 0,18$ ng/ml. У 13 (20,6%) женщин уровень ММП-12 колебался от 0,1 до 1,0 ng/ml, в среднем $0,53 \pm 0,09$ ng/ml, у 24 (38,1%) женщин, уровень ММП-12 варьировался от 1,1 до 3,0 ng/ml, в среднем $2,13 \pm 0,11$ ng/ml, у 26 (41,3%) женщин уровень ММП-12 колебался от 3,1 до 5,0 ng/ml, в среднем $4,05 \pm 0,13$ ng/ml. Во II группе уровень ММП-12 колебался от 0,1 до 13,0 ng/ml, в среднем $6,9 \pm 0,54$ ng/ml. У 7 (10,8%) женщин данной группы уровень ММП-12 колебался от 0,1 до 1,0 ng/ml, в среднем $0,55 \pm 0,13$ ng/ml, у 11 (16,9%) женщин, уровень ММП-12 варьировался от 1,1 до 3,0 ng/ml, в среднем $2,12 \pm 0,19$ ng/ml, у 13 (20%) женщин, уровень ММП-12 варьировался от 3,1 до 5,0 ng/ml, в среднем $4,07 \pm 0,16$ ng/ml. У 19 (29,2%) беременных женщин II группы, с умеренной ПЭ с протеинурией (более 1 г/л) и лейкоцитурией,

уровень ММП-12 колебался от 9,1 до 11,0 ng/ml, в среднем $9,99 \pm 0,13$ ng/ml, а у 15 (23,1%) беременных женщин, имеющих тяжелую ПЭ с выраженной протеинурией (более 5 г/л) и лейкоцитурией, концентрация ММП-12 колебалась от 11,1 до 13,0 ng/ml, в среднем $11,9 \pm 0,15$ ng/ml.

При проведении сравнительного анализа концентрации ММП-12 у беременных женщин с контрольной группой ($2,2 \pm 0,2$ ng/ml), было обнаружено, что в I группе ($2,59 \pm 0,18$ ng/ml) и у беременных женщин с ХП ($2,58 \pm 0,27$ ng/ml) в 1,17 раз выше, у беременных женщин с умеренной ПЭ с протеинурией (более 1 г/л) и лейкоцитурией ($9,99 \pm 0,13$ ng/ml) в 4,54 раз, а у женщин, имеющих тяжелую ПЭ с выраженной протеинурией (более 5 г/л) и лейкоцитурией ($11,9 \pm 0,15$ ng/ml) в 5,41 раз.

Было установлено, что статистически значимых различий уровня металлопротеиназы-12 в крови беременных женщин с УПР без ПЭ и контрольной группой не наблюдалось. Повышение концентрации ММП-12 в крови связано со степенью тяжести ПЭ.

На основе проведенных исследований была разработана шкала прогнозирования риска развития ПР при инфекциях мочеполовой системы:

Таблица 11

Шкала прогнозирования преждевременных родов с ИМС

Показатель		Балл
Индекс массы тела	Избыточный вес	1
	Ожирение	2
Мазок из влагалища	Стафилококк и Стрептококк	1
	E Coli	1
Общий анализ мочи	Бессимптомная бактериурия	2
	Протеинурия до 1,0 г/л	1
Ультразвуковое исследование	Протеинурия более 1,0 г/л	2
	Гидронефроз	1
Презклампсия	Хронический пиелонефрит	1
	ИМС (рецидивирующий цистит)	2
Цистатин С	Умеренная ПЭ	1
	Тяжелая ПЭ	2
Металлопротеиназа-12	от 5,1 до 9,0 ng/ml	1
	от 9,1 до 13,0 ng/ml	2
	от 9,1 до 11,0 ng/ml	1
	от 11,1 до 13,0 ng/ml	2

При этом максимальный балл составляет - 16. Для определения уровня риска развития угрозы преждевременных родов, градация баллов была разделена на 3 уровня:

До 5 баллов – отсутствует риск.

От 6 до 10 баллов – средний риск развития УПР на фоне ИМС.

Более 11 баллов – высокий риск развития УПР на фоне ИМС с присоединением преэклампсии.

Данная шкала предназначена для использования врачами акушер-гинекологами, в комбинации с разработанным алгоритмом введения больных с УПР.

При использовании данной шкалы в I группе исследования показал, что у всех 63 (%) пациенток отсутствовал риск развития преждевременных родов, во II исследуемой группе выявили

следующие градации: у 31 пациенток отсутствует риск развития ПР, у 19 отмечался средний риск развития ПР и у 15 имелся высокий риск развития ПР.

Для определения чувствительности и эффективности разработанной нами шкалы проведен сравнительный анализ исхода беременности во всех исследуемых группах (таб.12.).

Таблица 12

Сравнительный анализ исхода беременности

Показатель	I-группа (n=63)		II-группа (n=65)	
	абс.	%	абс.	%
Преждевременные роды	13	20,6	31	47,7
Срочные роды	49	77,8	33	50,8
Запоздалые роды	1	1,6	1	1,54

Сравнительный анализ исхода беременности у женщин с ИМТ показал, что эффективность данного метода составляет 79,4% при чувствительности 93,8%. Детальный анализ градации риска показал следующие результаты: градация «отсутствует риск» имеет одинаковое значение эффективности и чувствительности,

при градации «средний риск» эффективность составила 78,9%, а при градации «высокий риск» эффективность составила 80%.

Применение данного метода в I группе исследования не имеет диагностическо-прогностического значения, в связи с чем не рекомендуется использовать этот метод у беременных женщин с УПР, но без ИМТ.

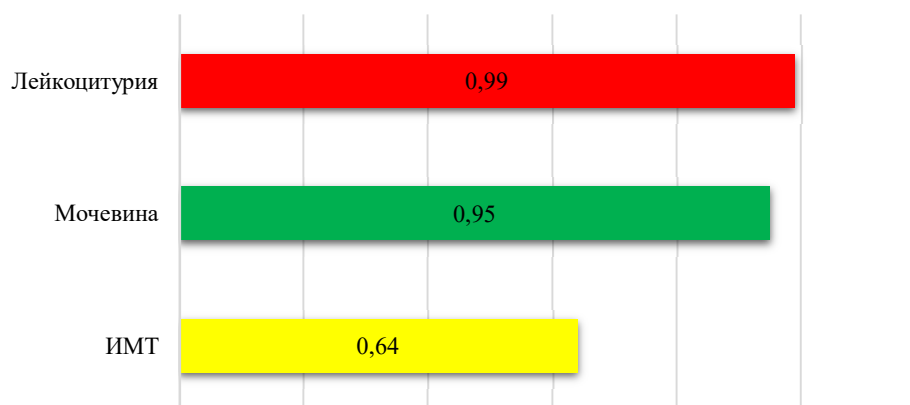


Рис.5. Взаимосвязь показателя цистатина С и клинико-лабораторных данных

Как видно из рисунка 5, наблюдается весьма высокая взаимосвязь показателя цистатина С в сыворотке крови с лейкоцитурией ($r=0,99$) и мочевиной ($r=0,95$), а также заметная взаимосвязь уровня между цистатином С и индексом массы тела

беременных женщин с УПР ($r=0,64$). Также изучена взаимосвязь между уровнем ММП-12 и цистатином С, лейкоцитурией, мочевиной, индексом массы тела.

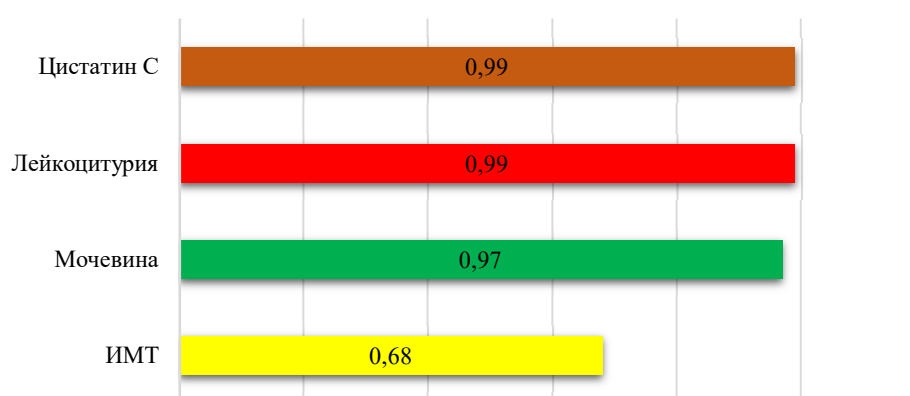


Рис.6. Взаимосвязь металлопротеиназы-12 и клинико-лабораторных данных

Согласно полученным результатам, у исследуемых групп определялась весьма высокая взаимосвязь показателей ММП-12 в сыворотке крови с уровнем цистатина С ($r=0,99$), лейкоцитурией ($r=0,99$) и мочевиной ($r=0,97$), а между показателями ММП-12 и индексом массы тела беременных женщин с УПР ($r=0,64$) была выявлена заметная корреляционная связь. Вероятно, это объясняет повышение ММП-12 вследствие повышения уровня цистатина С и лейкоцитурии.

Согласно данным мировой литературы, определение концентрации цистатина С является надежным индикатором почечной функции, который считается более чувствительным

показателем снижения СКФ и служит эффективным маркером для раннего выявления почечной недостаточности, а при определении концентрации ММП-12, как биохимического маркера ПЭ, появляется возможность оценки степени тяжести преэклампсии у беременных женщин с УПР и ИМС.

Результаты проведенного исследования показали, что наличие инфекций мочеполовой системы приводит к изменению фильтрационной способности, вследствие которого снижается СКФ и на фоне этого повышается концентрация цистатина С в крови. Повышение последнего в свою очередь является сопутствующим фактором риска развития преэклампсии, при

котором значительно может повыситься уровень ММП-12. Все вышесказанное способствует квалифицировать концентрацию цистатина С в крови, как ранний маркер предиктора риска развития ПЭ.

Определение сыровоточного уровня металлопротеиназы-12 и цистатина С повышает надежность диагностики угрозы преждевременных родов у беременных женщин с ИМС для предотвращения возникновения ПЭ. И это в свою очередь свидетельствует, о том, что сыровоточные значения содержания металлопротеиназы-12 и цистатина С позволяет рекомендовать его в качестве биохимического маркера УПР у беременных женщин, возникающий на фоне инфекций мочеполовой системы, и может применяться в практической деятельности врачей родильных комплексов.

Выводы:

1. Выявлена весьма высокая взаимосвязь между инфекциями мочевого тракта и риска развития преждевременных родов на основе показателями ММП-12 в сыровотке крови и уровнем цистатина С ($r=0,99$), лейкоцитурией ($r=0,99$), мочевиной ($r=0,97$), а заметная корреляционная связь с индексом массы тела ($r=0,64$). Наблюдается весьма высокая взаимосвязь показателей цистатина С в сыровотке крови с лейкоцитурией ($r=0,99$) и мочевиной ($r=0,95$), а также заметная взаимосвязь уровня между цистатином С и индексом массы тела беременных женщин с УПР ($r=0,64$).

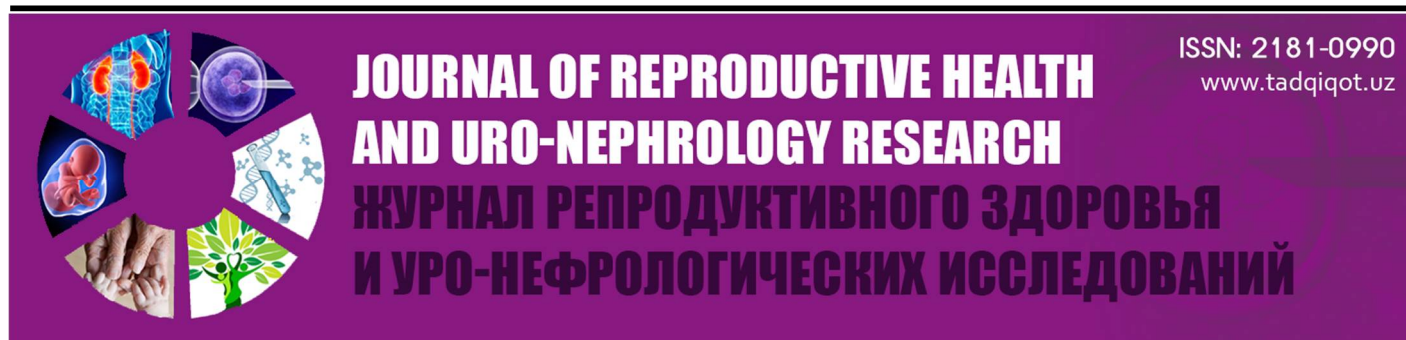
2. Установлено, что у беременных женщин повышение концентрации цистатина С связано с патологическими

изменениями почечной структуры и в зависимости от степени тяжести лейкоцитурии и протеинурии повышается уровень цистатина С. В I группе ($3,27\pm 0,13$ ng/ml) концентрация цистатина С в 1,04 раз больше, по сравнению с беременными женщинами II группы, имеющие ХП с протеинурией (до 0,3 г/л) и лейкоцитурией ($5,99\pm 0,13$ ng/ml) в 1,91 раз, у беременных женщин с ХП с протеинурией (более 0,3 г/л) и лейкоцитурией ($8,01\pm 0,27$ ng/ml) в 2,56 раз, у женщин с умеренной ПЭ с протеинурией (более 1 г/л) и лейкоцитурией ($10,1\pm 0,12$ ng/ml) в 3,22 раз, а у женщин с тяжелой ПЭ с выраженной протеинурией (более 5 г/л) и лейкоцитурией ($12,0\pm 0,16$ ng/ml) в 3,83 раза. Статистически значимых различий уровня металлопротеиназы-12 в крови беременных женщин с УПР без ПЭ и контрольной группой не наблюдалось. Повышение концентрации ММП-12 в крови связано с присоединением ПЭ. В I группе ($2,59\pm 0,18$ ng/ml) и у беременных женщин с ХП ($2,58\pm 0,27$ ng/ml) в 1,17 раз выше, чем в контрольной группе, у беременных женщин с умеренной ПЭ с протеинурией (более 1 г/л) и лейкоцитурией ($9,99\pm 0,13$ ng/ml) в 4,54 раз, а у женщин, имеющие тяжелую ПЭ с выраженной протеинурией (более 5 г/л) и лейкоцитурией ($11,9\pm 0,15$ ng/ml) в 5,41 раз.

3. Эффективность разработанного алгоритма и прогностической шкалы составляет 79,4% при чувствительности 93,8%. Применение данного метода у беременных женщин с УПР, но без ИМТ не имеет диагностическо-прогностического значения, в связи с чем не рекомендуется для использования.

Использованная литература:

1. Ikhtiyarova, G. A., Tosheva, I. I., & Narzulloeva, N. S. (2017). Causes of fetal loss syndrome at different gestation times. *Asian Journal of Research*, 3(3).
2. Ikhtiyarova, G. A., Tosheva, I. I., Aslonova, M. J., & Dustova, N. K. (2020). Prenatal rupture of amnion membranes as A risk of development of obstetrics pathologies. *European Journal of Molecular and Clinical Medicine*, 7(7), 530-535.
3. Isroilovna, T. I. (2022). Labor and Perinatal Outcomes in Women with Preterm Rupture of Membranes and with Chorioamnionitis. *International journal of health systems and medical sciences*, 1(4), 297-305.
4. Isroilovna, T. I. (2022). Preterm Rupture of Membranes, As a Factor in the Development of Obstetrics Complications. *International journal of health systems and medical sciences*, 1(4), 336-343.
5. Isroilovna, T. I. (2023). Risk Factors for the Development of Obstetric Pathologies in Women with Outflow of Amniotic Fluid. *Eurasian Medical Research Periodical*, 20, 237-242.
6. Mavlyanova, N. N., Ixhtiyarova, G. I., Tosheva, I. I., Aslonova, M. Z., & Narzullaeva, N. S. (2020). The State of the Cytokine Status in Pregnant Women with Fetal Growth Retardation. *J Med-Clin Res & Rev*, 4(6), 1-4.
7. Tosheva, I. I. (2022). Research Article: Study of Obstetric and Somatic History in Women with Discharge of Amniotic Fluid. *International Journal of Clinical Reports and Studies*, 1(2).
8. Tosheva, I. I. (2022). THE CYTOKINE SYSTEM IN THE SECOND HALF OF PHYSIOLOGICAL PREGNANCY AND DURING LABOR. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, 3306-3312.
9. Tosheva, I. I., & Ikhtiyarova, G. A. (2019). Obstetric complications in pregnant women with premature discharge of amniotic fluid. *Biologiya va tibbiy muammolari*, 42(115), 146-149.
10. Tosheva, I. I., & Ikhtiyarova, G. A. Cytokine Profile Changing in Pregnant Women with Chorioamnionitis. *Open Access Journal of Gynecology-2021.6* (4), 227, 1-6.
11. Tosheva, I. I., Ikhtiyarova, G. A., & Aslonova, M. J. (2019). INTRODUCTION OF CHILDBIRTH IN WOMEN WITH THE DISCHARGE OF AMNIOTIC FLUID WITH INTRAUTERINE FETAL DEATH. *Problems and solutions of advanced scientific research*, 1(1), 417-424.
12. Тошева, И. И., & Ашурова, Н. Г. (2019). Исходы родов у беременных с преждевременным излитием околоплодных вод. *Вестник Дагестанской государственной медицинской академии*, (4), 34-37.
13. Тошева, И. И., & Ихтиярова, Г. А. (2020). Исходы беременности при преждевременном разрыве плодных оболочек. *РМЖ. Мать и дитя*, 3(1), 16-19.
14. Тошева, И. И., & Ихтиярова, Г. А. (2020). Патоморфология последов, осложнения беременности, родов и исходы новорожденных с родовым излитием околоплодных вод. *Opinion leader*, (2), 56-60.
15. Тошева, И. И., Ихтиярова, Г. А., & Аслонова, М. Д. (2019). Внедрение родов у женщин с изливением амниотической жидкости при внутриутробной смерти плода. *Проблемы и решения перспективных научных исследований*, 1(1), 417-424.
16. Тошева, И., Ашурова, Н., & Ихтиярова, Г. (2020). Разрыв плодных оболочек в недоношенном сроке, как фактор развития акушерских осложнений. *Журнал вестник врача*, 1(1), 77-80.



УДК: 618.5-08:618.346-008.8

**Ихтиярова Гульчехра Акмаловна**Бухарский государственный медицинский институт
Кафедра акушерства и гинекологии
Бухара, Узбекистан**Бахранова Шахноза Усмановна**Бухарский государственный медицинский институт
Кафедра акушерства и гинекологии
Бухара, Узбекистан**Аслонова Махлиё Жорабоевна**Бухарский государственный медицинский институт
Кафедра акушерства и гинекологии
Бухара, Узбекистан**МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ГИПЕРТЕНЗИИ У БЕРЕМЕННЫХ С
АНТИФОСФОЛИПИДНЫМ СИНДРОМОМ****For citation:** Ikhtiyarova Gulchekhra Akmalovna, Bakhranova Shakhnoza Usmanovna, Aslonova Makhliyo Jo'raboyevna Molecular genetic markers of the risk of developing hypertension in pregnant women with antiphospholipid syndrome Journal of reproductive health and uro-nephrology Research 2023, vol.4, issue 3, pp 135-143<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8305985>**АННОТАЦИЯ**

В статье приведены данные о роли тромбофилических состояний в акушерстве и гинекологии: бесплодия, преембрональных потерь, ранних выкидышей, синдрома задержки внутриутробного роста плода, преэклампсии, тромбозов, антенатальной гибели плода, невынашивание и синдром потери плода. Обсуждаются вопросы не только тромботических, но и нетромботических механизмов влияния тромбофилии на репродуктивные потери, применения низкомолекулярных гепаринов в сочетании с Диосмин -600 для улучшение исхода родов у женщин с гибелью плода в анамнезе и наследственных тромбофилиях

Ключевые слова: тромбоэмболические осложнения, тромбофилия, антифосфолипидный синдром, синдром потери плода, синдром задержки внутриутробного развития плода

Ikhtiyarova Gulchekhra AkmalovnaBukhara State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology
Bukhara, Uzbekistan**Bakhranova Shakhnoza Usmanovna**Bukhara State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology
Bukhara, Uzbekistan**Aslonova Makhliyo Jo'raboyevna**Bukhara State Medical Institute
Department of Obstetrics and Gynecology
Bukhara, Uzbekistan**MOLECULAR GENETIC MARKERS OF THE RISK OF DEVELOPING HYPERTENSION IN PREGNANT WOMEN WITH
ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME**

ABSTRACT

The article presents data on the role of thrombophilic conditions in obstetrics and gynecology: infertility, pre-embryonic losses, early miscarriages, intrauterine growth retardation syndrome, pre-eclampsia, thrombosis, antenatal fetal death, miscarriage and fetal loss syndrome. Issues of not only thrombotic, but also non-thrombotic mechanisms of the influence of thrombophilia on reproductive losses, the use of low molecular weight heparins in combination with Diosmin-600 to improve the outcome of childbirth in women with a history of fetal death and hereditary thrombophilia are discussed.

Keywords: thromboembolic complications, thrombophilia, antiphospholipid syndrome, fetal loss syndrome, intrauterine fetal growth retardation syndrome

Ixtiyarova Gulchexra Akmalovna

Buxoro davlat tibbiyot instituti
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Buxoro, Uzbekiston

Baxranova Shaxnoza Usmanovna

Buxoro davlat tibbiyot instituti
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Buxoro, Uzbekiston

Aslonova Maxliyo Jo'raboyevna

Buxoro davlat tibbiyot instituti
Akusherlik va ginekologiya kafedrası
Buxoro, Uzbekiston

ANTIFOSFOLIPID SINDROMI BO'LGAN HOMILADOR AYOLLARDA GIPERTENZIYA RIVOJLANISH XAVFINING MOLEKULAR GENETIK BELGILARI

ANNOTATSIYA

Maqolada akusherlik va ginekologiyada trombofilik holatlarning o'rni to'g'risida ma'lumotlar keltirilgan: bepustlik, preembrional yo'qotishlar, erta abortlar, homilaning bachadon ichi rivojlanishdan orqada qolish sindromi, preeklampsiya, tromboz, antenatal homila o'limi, tushish va homila yo'qolishi sindromi. Trombofilianing reproduktiv yo'qotishlarga ta'sirining nafaqat trombotik, balki trombotik bo'lmagan mexanizmlari, homila o'limi va irsiy tarixi bo'lgan ayollarda tug'ilish natijalarini yaxshilash uchun past molekulyar og'irlikdagi geparinlarni Diosmin-600 bilan birgalikda qo'llash masalalari muhokama qilinadi.

Kalit so'zlar: tromboembolik asoratlari, trombofiliya, antifosfolipid sindrom, homila yo'qolishi sindromi, homilaning bachadon ichi rivojlanishdan orqada qolish sindromi

Во всем мире гестационная гипертензия при беременности и тромбофилические осложнения, вызванные нарушениями свертывающей системы крови, занимают 10% от всех соматических патологий. По данным Всемирной организации здравоохранения согласно «... гипертензивные нарушения при беременности занимает 2-е место среди причин материнской смертности и встречается в 14% случаев». Охрана здоровья матери и ребенка является одним из основных направлений политики Республики Узбекистан. Антифосфолипидный синдром (АФС) - одна из самых актуальных междисциплинарных проблем современной медицины, которая исследуется как уникальный пример аутоиммунной тромботической васкулопатии [1,2,3,4,5,6,7]. Существует генетическая предрасположенность к повышенному синтезу антифосфолипидных антител (АФЛ), и большинство из них было обнаружено у родственников пациентов с АФС. Проблема лечения и профилактики гипертензивных расстройств чрезвычайно актуальна в связи с влиянием этого патологического процесса на неблагоприятные акушерские и перинатальные осложнения и возможностью тяжелых осложнений [8,9,10,11,12,13,14].

В мире генетические и приобретенные тромбофилии играют важную роль в возникновении различных акушерских осложнений. Ряд зарубежных ученых-исследователей стали рассматривать гипертензивные состояния при беременности с точки зрения генетической, возможно скрытой тромбофилии. Учитывая, что беременность сама по себе увеличивает риск гиперкоагуляции, присоединение антифосфолипидного синдрома приводит к дальнейшему увеличению риска тромбообразования у матери [15,16,17,18,19,20]. Задачами данного научного исследования является использование современных технологий в диагностике сочетания гипертензивных состояний и антифосфолипидного синдрома и лечение их осложнений, оказание медицинских услуг, проведение передовых научных исследований очень важно с точки зрения [21,22,23,24,25]. Ряд изменений в системе свертывания крови, таких как тромбофилия в организме матери, подтверждает, что это приводит к развитию патогенетических механизмов отягощения беременности. Антенатальная смертность у беременных с данной патологией

выше в 3-10 раз, а риск мертворождения увеличивается в 6 раз [26,27,28,29,30].

Цель исследования. Изучить генетическую значимость антифосфолипидного синдрома в развитии гестационной гипертензии и профилактике тромботических осложнений.

Материалы и методы исследования: В исследование были включены беременные женщины, посетившие Бухарский родильный комплекс в 2018-2020 гг 126 женщин: из них I группу (основную) составили 49 беременных с гестационной гипертензией, у которых выявлялись аутоантитела к фосфолипидам, II группу (сравнительную) 47 женщин с гестационной гипертензией, у которых аутоантитела к фосфолипидам не выявлялись, и в III группу (контрольную) 30 относительно условно здоровые беременные.

В исследовании приняли участие 96 пациенток, обратившихся в отделение патологии Бухарского городского родильного комплекса беременные с гестационной гипертензией в течение 2018-2020 года. Мы провели исследование случай-контроля.

Критерии включения в группу:

- беременные с гестационной гипертензией;
- беременные с 22-40 недель;
- возраст беременных 18-40 лет;
- согласие на исследование.

Диагноз гестационная гипертензия и АФС у беременных устанавливался на основании национальных стандартов перинатальной помощи беременным и детям Республики Узбекистан.

96 беременных с гестационной гипертензией, составившие основную группу, в дальнейшем были разделены на 2 группы в зависимости от диагноза:

В I-ю группу - основную вошли 49 (36,0%) беременных гестационной гипертензией различной степени со сроком 22-40 недель, у которых было 2 и более выкидышей или преждевременных родов, и у которых в крови определялись антифосфолипидные антитела.

2 группа – сравнения 47 (34,0%) беременных с гестационной гипертензией различной степени в сроке 22-40 недель без выявления в крови антифосфолипидных антител.

В контрольную группу вошли 30 (30,0%) женщин, обратившихся в родильный комплекс в связи с физиологической беременностью.

У большинство беременных обеих групп (68,3% и 65,0%) соответственно по группам), у которых выявлена легкая гипертензия были в возрасте 20-25 лет.

Результаты исследования: Большинство беременных 1 и 2 групп у которых наблюдалась тяжелая гипертензия были в возрасте от 26 до 35 лет. Среди обследованных беременных преобладали домохозяйки (57,1%, 46,5% соответственно по группам). В анамнезе детские инфекции наблюдались у 30 (63,8%) беременных женщин 1 группы, у 2 группы 25 (51,0%). Частое ОРВИ в настоящей беременности отмечались у 23 (46,9%) беременных 1 группы, у 15 (31,9%) – 2 группы.

Индекс перенесенных заболеваний в 1 группе составил 2, во 2 группе 1,6, что указывает на связь частоты перенесенных заболеваний и развитием гипертензии. Видимо эта зависимость возникла в результате снижения иммунитета у женщин, имеющих более отягощенный анамнез. Заболевания печени и желчевыводящих путей, щитовидной железы, органов дыхания и мочевыделительной системы встречались не часто, в единичных случаях.

При поступлении в родильный комплекс всем беременным были произведены клинико-биохимические исследования: определение уровня общего белка, билирубина, креатинина и мочевины в сыворотке крови, общие анализы крови и мочи, также были исследованы у всех беременных кардиолипид и бета-гликопротеин, тромбоцитарное, прокоагулянтное звено ингибиторов свертывания крови и фибринолитическое звено

системы гемостаза. Нами оценены прокоагулянтное и тромбоцитарное звено гемостаза у беременных, в первую очередь, некоторые индивидуальные показатели, влияющие на свертываемость крови: концентрацию фибриногена, прокоагулянтно-активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс, ортофенантролиновый тест, эуглобулиновый фибринолиз, тромбоцитарную массу. В этой главе из инструментальных исследований охвачены доплерометрия и был охвачен статистический анализ.

Артериальная гипертензия у обследованных нами беременных 1 группы отмечалась в пределах от 155/112 – 178/125 в 1-й группе, составив в среднем $164,3 \pm 2,1/117,5 \pm 1,6$ мм рт. ст. Во 2 группе у беременных наблюдалась артериальная гипертензия, которая была в пределах 165/110 – 180/120 мм рт.ст, составив в среднем $171,3 \pm 3,1-121,6 \pm 2,4$ мм рт.ст. Суточная протеинурия составила в среднем $-0,391 \pm 0,14$. Средние цифры артериального давления в контрольной группе составляли $110,7 \pm 1,9/71,1 \pm 1,3$ мм рт.ст.

Приведенные выше цифры свидетельствуют о прямой связи степени тяжести АФА с уровнем артериальной гипертензии и уровнем протеинурии (коэффициент корреляции составил $r=0,65$ – сильная прямая связь у беременных 1 группы и $r=0,59$ – сильная прямая связь у беременных 2 группы). По сравнению со средним АД в контрольной группе, у женщин 2 группы показатели были выше таковых на 54,5% ($P<0,001$).

С целью изучения гемодинамических нарушений в фетоплацентарном комплексе у беременных с диагнозом АФС изучали систоло-диастолическое отношение (СДО) в маточной артерии и артерии пуповины.

По данным доплерометрии у беременных 1-й группы наблюдаются нарушения маточно-плацентарного кровотока (21,9%), плацентарно- плодового (39,1%) и маточно-плацентарно-плодового кровотока (35,6%) (таблица 1).

Таблица 1

Показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока у женщин с гестационной гипертензией при нарушении маточно-плацентарного комплекса

Артерии	Контрольная группа (n=30)		
	СДО	ПИ	ИР
Правая маточная артерия	$1,88 \pm 0,03$	$0,62 \pm 0,01$	$0,47 \pm 0,01$
Левая маточная артерия	$1,87 \pm 0,02$	$0,63 \pm 0,03$	$0,47 \pm 0,01$
Пупочная артерия	$2,79 \pm 0,07$	$0,96 \pm 0,02$	$0,62 \pm 0,01$
Артерии	2-я группа (n=47)		
	СДО	ПИ	ИР
Правая маточная артерия	$2,31 \pm 0,03^{***}$	$0,78 \pm 0,01^{***}$	$0,59 \pm 0,01^{***}$
Левая маточная артерия	$2,23 \pm 0,02^{***}$	$0,75 \pm 0,02^{**}$	$0,61 \pm 0,01^{***}$
Пупочная артерия	$3,47 \pm 0,07^{***}$	$1,18 \pm 0,03^{***}$	$0,75 \pm 0,01^{***}$
Артерии	1-я группа (n=49)		
	СДО	ПИ	ИР
Правая маточная артерия	$2,41 \pm 0,03^{***}$	$0,83 \pm 0,01^{***}$	$0,65 \pm 0,01^{***}$
Левая маточная артерия	$2,31 \pm 0,02^{***}$	$0,81 \pm 0,03^{***}$	$0,63 \pm 0,02^{***}$
Пупочная артерия	$3,52 \pm 0,02^{***}$	$2,27 \pm 0,02^{***}$	$0,81 \pm 0,01^{***}$

Примечание: * - разница данных по сравнению с контрольной группой (* - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$).

При обследовании сосудов у женщин исследуемых групп определялись нормальные показатели кривизны кровотока (ПКК). В 1-й группе нарушения гемодинамики I степени выявлены у 10 (38,5%) плодов и у 12 (50,0%) во 2-й группе. Гемодинамические нарушения II степени наблюдались у 9 женщин (37,5%) 1-й группы и у 9 беременных (34,6%) 2-й группы. Нарушения гемодинамики III степени наблюдались у 7 (26,9%) 1-й группы и у 3 беременных (12,5%) 2-й группы.

Патологические доплеровские изменения показывают, что положение плода и дистресс можно оценить, наблюдая за дыхательной и двигательной активностью. Они не являются особым признаком, а оцениваются как состояние, угрожающее

жизненным функциям плода, и помогают решить вопрос о тактике вынашивания беременной, способе и сроках ее родоразрешения.

Данные коагулограммы представлены в таблице 2. Она показывает концентрацию фибриногена у обследованных женщин в 1-й ($4,47 \pm 0,35$) и 2-й ($4,38 \pm 0,16$) группах, что сопоставимо с показателями контрольной группы в пренатальный период ($3,95 \pm 0,62$) оказался достоверно выше ($r<0,05$).

У беременных с гестационной гипертензией количество тромбоцитов в крови, являющееся одним из важных показателей системы гемостаза, составило в 1-й группе $160,6 \pm 20,6$, во 2-й группе $165,2 \pm 21,8$, во третьей группе $275,0 \pm 18,3$. контрольная

группа показывает, что она высокая по сравнению с ее показателями.

Подобные гематологические сдвиги у беременных с гестационной гипертензией свидетельствуют о нарушении окислительно-восстановительных процессов в женском организме, что создает благоприятные условия для острого и хронического ДВС-синдрома.

При норме АЧТВ 26,1-36,5 сек., увеличение АЧТВ свидетельствует о высоком риске кровотечения, а его снижение по

сравнению с нормой свидетельствует о склонности к тромбообразованию, в нашем исследовании этот показатель составляет 23,9% в 1-й группе и 31,0% во 2-й группе по сравнению с контрольной группой.

Показатели ортофенантролинового теста у беременных были выше, чем в 1-й группе 26,0±2,0 мг/мл, 2-й группе 25,0±2,0 мг/мл, контрольной группе 8,0±2,0 мг/мл.

В 1 и 2 группах показатель продукта распада фибрина (D - димер) составляет 33% и 31% (таблица 2).

Таблица 2

Основные показатели системы гемостаза у беременных до родов.

Основные показатели гемостаза	1 группа, (n=49)	2 группа, (n=47)	Контрольная группа, (n=30)	P
Фибриноген, г/л	4,47±0,35	4,38±0,16	3,95±0,62	<0,05
АЧТВ, сек	23,6±1,4	26,3±2,4	34,1±2,5	<0,05
Протромбиновый индекс, %	113,2±2,8	111,1±2,4	106,8±3,3	<0,05
Количество тромбоцитов, 10 ⁹ /л	160,6±20,6	213,7±9,6	185,0±18,3	<0,05
МНО	1,5±0,5	0,5±0,5	1,0±0,5	<0,05
D - димер нг/мл	1000±20,2	860±15,4	580±10,2	<0,05
Эуглобулиновый фибринолиз, мин	>240	>240	180±10	<0,05

По результатам молекулярно-генетического исследования, проведенного у беременных, выявлены следующие показатели путем изучения полиморфизма генов генотипа F2 протромбина

(фактора свертывания крови II) и распределения генотипов гена G2021A(rs180133) G<A, которые приведены в рисунке-1.

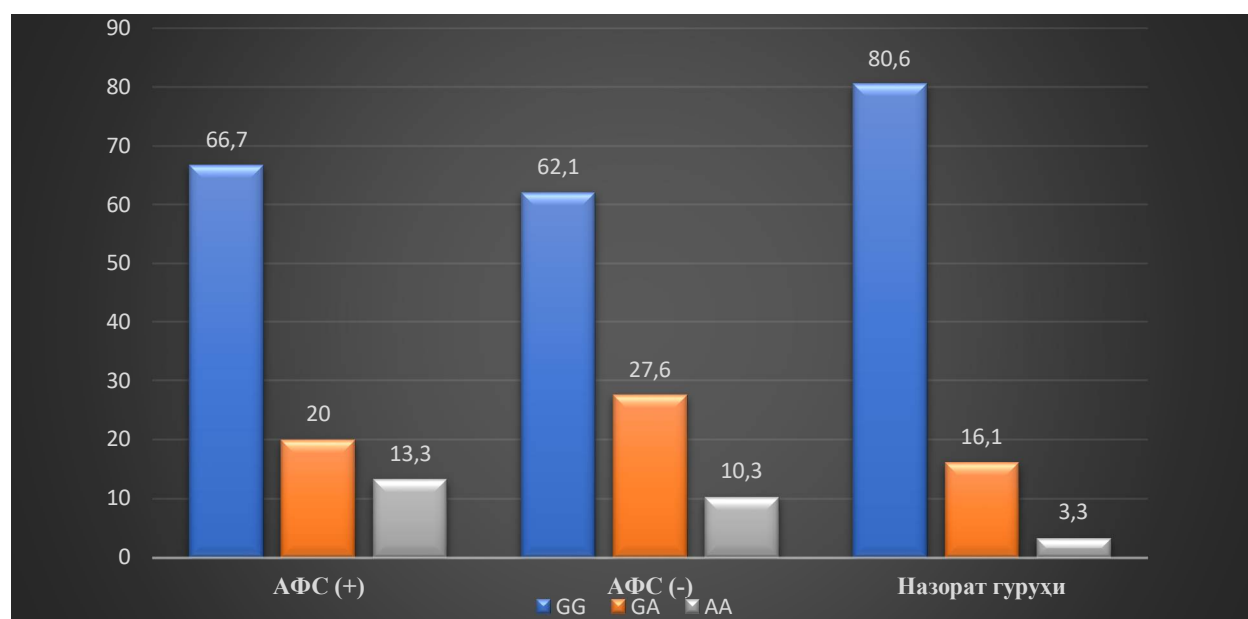


Рисунок 1. Распределения по группам в процентах генотипов гена G2021A

При изучении распределения аллелей полиморфизма гена протромбина F2 были определены следующие показатели. (Таблица 3)

Таблица 3.

Полиморфизм гена протромбина генотипа F2 (фактор свертывания крови II) и частота аллеля гена G2021A(rs180133) G<A

Группа беременных	Частота аллеля				Частота распространения генотипов					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	* n	%	* n	%	n	%	n	%	n	%
Основная группа (n=59)	9 0	76,27	28	23,73	3 8	64,41	1 4	23,73	7	11,86
I группа (n=30)	4 6	76,67	14	23,33	2 0	66,67	6	20	4	13,33
II группа (n=29)	4 4	75,86	14	24,14	1 8	62,07	8	27,59	3	10,34
Контрольная группа (n=31)	5 5	88,71	7	11,29	2 5	80,65	5	16,13	1	3,23

n – количество обследованных больных; * n – количество протестированных аллелей;

Если фактор не оказывает влияния, то он равен единице. Чем выше R, тем больше значимость фактора для возникновения данного вида патологии (4-таблица).

Таблица 4.

Композитная оценка прогностической карты у женщин с диагностированной при АФС и гестационной гипертензией

Факторы риска		%	НПВ	Р	Икс		
						мин	Максимум
Осложненный акушерский анамнез	Есть	73,1	0,571	2505	1429	1429	3582
	Нет	29,2	1429		3582		
осложненный гинекологический анамнез	Есть	69,2	0,667	2000	1333	1333	2667
	Нет	34,6	1333		2667		
А – неблагоприятный аллельный вариант	Есть	26,9	0,727	1750	1273	1273	2227
	Нет	15,4	1273		2227		
гена F2Ассоциация полиморфизма гетерозиготного типа типа G / A	Есть	55,8	0,389	4143	1611	1611	6675
	Нет	13,5	1611		6675		
АФА (антифосфолипидные антитела)	Есть	36,0					
	Нет	34,0					
Гематокрит, %	Есть	34,6	0,500	3000	1500	1500	4500
	Нет	11,5	1500		4500		
АЧТВ, сек	Есть	48,1	0,276	6250	1724	1724	10 776
	Нет	7,7	1724		6250		
Фибриноген, г/л	Есть	21,2	0,706	1833	1294	1294	2373
	Нет	11,5	1294		2373		
Тромбоциты, x109	Есть	23,1	0,588	2,40	1412	1412	3388
	Нет	9,6	1412		3388		
ПТИ, %	Есть	23,1	0,622	2215	1378	1378	3053
	Нет	10,4	1378		3053		
Фибринолиз с эуглобулином, мин	Есть	44,2	0,496	3033	1504	1504	4562
	Нет	14,6	1504		4562		
Ортофенантролиновый тест, мг/мл	Есть	48,1	0,561	2564	1439	1439	3689
	Нет	18,8	1439		3689		
САД, мм рт. св.	>4,19	55,8	1252	1673	2094	1252	2094
	<4,19	33,3	0,748		1252		
ДАД, мм рт. св.	>2,93	53,8	1206	1520	1834	1206	1834
	<2,93	35,4	0,794		1206		
Суточный диурез, мл	>3,73	94,2	1346	2056	2766	1346	2766
	<3,73	45,8	0,654		1346		

В дополнение к таблице прогнозов мы также изучали вероятностное распределение факторов риска. Это тематическое исследование было проведено следующим образом.

В таблице предсказания определяем минимальный показатель коэффициента предсказания (X) и добавляем его. Этот размер является начальным показателем риска вышеуказанной патологии. В этом случае разброс фактора риска составляет около $19,7 \div 53,5$.

Таблица 5.

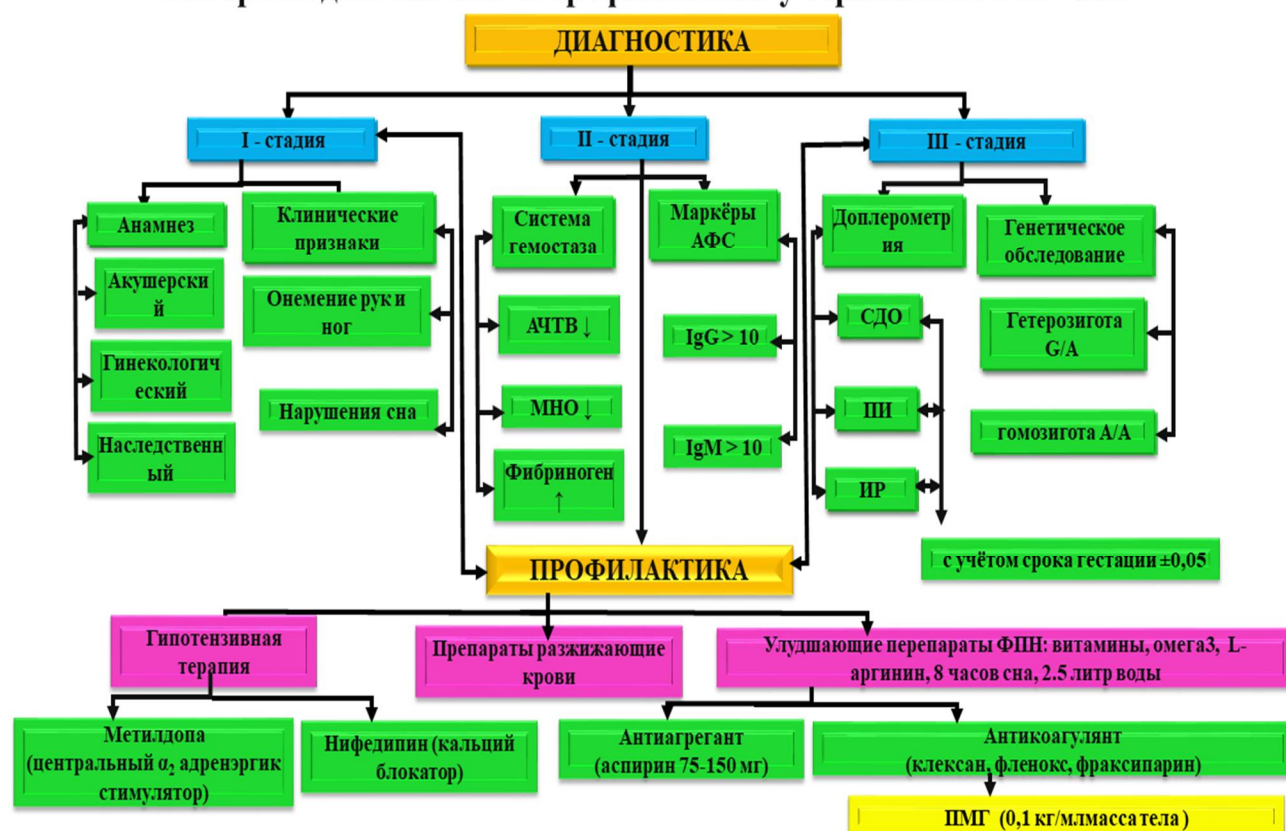
При наличии внешнесекреторной недостаточности распространенность и показатели развития отдельных факторов риска

Распространять	Размер спреда	Индикаторы риска
Маловероятно	19,7-31,0	Хороший прогноз
Средняя вероятность	31.1-42.4	Внимание
Вероятность высока	42,5-53,5	Плохой прогноз

Разработанная «прогностическая карта» показывает, что чем выше нормализованный интегральный индекс фактора риска у женщин с АФС, тем выше фактор риска этого заболевания, и может

быть принят в качестве неблагоприятного предиктора в связи с высоким фактором риска этого заболевания (Рисунок 2)

Алгоритм диагностики и профилактики у беременных с АФСом



Разработанная «прогностическая карта» позволяет оценить вероятность развития осложнений АФС при сочетании нескольких факторов риска. Низкий уровень риска и вероятности обычно определяется в районе 19,7– 31,0. 31,1–42,4 считается средним риском развития АФС, а 42,5 – 53,5 — высоким риском развития гипертензивных нарушений у беременных с антифосфолипидным синдромом.

Таким образом аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преморбидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременных с антифосфолипидным синдромом обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: преждевременные роды 20,4%, отслойка плаценты 12%, антенатальная гибель плода 6,6% и 40 % в анамнезе неразвивающаяся беременность. Неблагоприятная аллель А и гетерозиготный тип генотипа А/А гена F2 являются одним из важных молекулярно-генетических маркеров развития гипертензивных нарушений в популяции Узбекистана ($R < 0,01$). Частота встречаемость мутаций в группе определяемой с антифосфолипидным синдромом. У беременных с гестационной гипертензией количество антифосфолипидных антител находится в

прямой высокой корреляции ($r=0,65$) у женщин основной группы, у них отмечалось нарушения гемостазиологических показателей. Разработанная «прогностическая карта» позволяет оценить вероятность развития осложнений АФС при сочетании нескольких факторов риска. Низкий уровень риска и вероятности обычно определяется в районе 19,7– 31,0. 31,1–42,4 считается средним риском развития АФС, а 42,5 – 53,5 — высоким риском развития гипертензивных нарушений у беременных с антифосфолипидным синдромом. Всех беременных с отягощенным анамнезом входящих в группе риска перинатальных осложнений, рекомендовано модификационный образ жизни, применения гипотензивных средств на фоне антикоагулянтов и антиагрегантов в прегравидарном периоде и во время беременности по разработанному алгоритму.

В зависимости от процента встречаемости гена G2021A нормальный G-аллель наблюдался у 76,67% беременных с АФС+ с гестационной гипертензией. С другой стороны, этот показатель составил 75,86% у беременных без АФС с гестационной гипертензией и 88,71% в контрольной группе. Мутантный аллель был обнаружен у 11,29% беременных контрольной группы, а в первой и второй группах он составил 23,33% и 24,14% соответственно (таблица 6).

Таблица 6

Результаты полиморфизма генотипов гена G2021A у беременных с гестационной гипертензией и относительно здоровых беременных

Аллели и генотипы	Количество проверенных аллелей и генотипов				χ^2	p	RR	95% CI	OR	95% CI
	Основная группа		Контрольная группа							
	n	%	n	%						
G	90	76,3	55	88,7	4.0	p = 0,05	0,9	0,57 - 1,29	0,4	0,17 - 0,98
A	28	23,7	7	11.3	4.0	p = 0,05	1,2	0,3 - 4,54	2,4	1,02 - 5,86
G/G	38	64,4	25	80,6	2,6	p = 0,20	0,8	0,46 - 1,39	0,4	0,16 - 1,21

G/A	14	23,7	5	16.1	0,7	p = 0,50	1,5	0,78 - 2,76	1,6	0,53 - 4,97
A/A	7	11,9	1	3.2	1,9	p = 0,20	3,7	2,01 - 6,74	4.0	0,55 - 29,82

По процентному распределению доброкачественных вариантных генотипов по гену G2021A у всех беременных с гестационной гипертензией и в контрольной группе установлено превосходство второй группы над первой (3,3 и 80,6% соответственно). Гетерозиготный генотип показал практически одинаковый результат в двух группах испытуемых (20% и 27,6% соответственно). Гетерозиготный генотип является фактором, влияющим на развитие гестационной гипертензии, и этот вариант имеет большое значение. ($\chi^2=0,7$; RR=1,6; 95% CI: 0,53-4,97; p=0,5). Однако при изучении мутантной формы A/A было установлено, что она выявлялась в большинстве случаев у пациенток, в отличие от контрольной группы, и подтверждалась как важный фактор риска развития гестационной гипертензии. (11,9% и 3,2% соответственно) ($\chi^2=1,9$; RR=4,0; 95% CI: 0,55–29,82; p<0,2).

В I группе 30 женщин гестационной гипертензией с АФСом, хорошее качество аллель G выявлялся в 83,3% (50/60) и неблагоприятный аллель А в 16,6% (10/60) случаев. У женщин,

которые физиологически беременных G2021A F2 гена 82,3% (51/62), а аллель А выявлен у 17,7% (11/62). ($\chi^2=0,02$ RR=0,88; OR=0,93; 95% CI 0,36-2,38).

В ходе исследования, когда мы разделили полиморфное распространение гена G2021A на группы у пациенток с гестационной гипертензией, было установлено, что он является важным и достоверным фактором развития мутантной формы (A/A) у пациенток с антифосфолипидным синдромом. ($\chi^2=1,9$; OR=4; 95% CI: 0,55-2,82; p=0,2). В частности, в нашем исследовании преобладала гомозиготная форма генотипа

- вариант (G/G) с достоверной разницей в контрольной группе (80,6%), этот вариант составил 66,7% у беременных с GG с АФС(+) . Мутантная форма гомозиготного генотипа выявляется у 13,3% беременных с гестационной гипертензией, антифосфолипидные антитела, а гетерозиготного генотипа у 20%. У относительно здоровых беременных этот показатель составил 3,2 и 16,1% соответственно (таблица 7).

Таблица 7

Результаты генотипирования полиморфизма гена G2021A у беременных с антифосфолипидным синдромом гестационной гипертензии и у здоровых беременных.

Аллели и генотипы	Количество проверенных аллелей и генотипов				χ^2	P	R^R	95% CI	OR	95% CI
	АФС при гестационной гипертензии		Контрольная группа							
	n	%	N	%						
G	46	76,7	55	88,7	3,1	p=0,10	0,9	0,42–1,78	0,4	0,16-1,1
A	14	23,3	7	11,3	3,1	p=0,10	1,2	0,34-3,98	2,4	0,91-6,31
G/G	20	66,7	25	80,6	1,5	P=0,30	0,8	0,31-2,21	0,5	0,15-1,53
G/A	6	20,0	5	16,1	0,2	P=0,70	1,2	0,37–4,11	1,3	0,35–4,81
A/A	4	13,3	1	3,2	2,1	p=0,20	4,1	1.49-11.47	4.6	0,57-37,08

Распределение генотипов по изучаемым полиморфным локусам проверяли на равновесие Харди-Вайнберга. Ожидаемый результат наблюдался на высоком уровне в основной группе генотипов G2021A (таблица 8).

Таблица 8

Соответствие генотипа полиморфизма гена G2021A уравнению Харди-Вайнберга у беременных основной группы.

Основная группа					
аллели		Частота аллеля			
G		0,76			
A		0,24			
Генотипы	Частота генотипа		χ^2	p	Df
	можно наблюдать	Ожидал			
G/G	0,64	0,58	0,39		
G/A	0,24	0,36	2,53		
A/A	0,12	0,06	4,07		
Общее количество		Один	Один	7	0,005
					Один

Результаты оценки прогностической способности (AUC) составили 0,57, 0,56 и 0,57 соответственно. Хотя прогностические значения были скромными, моделирование было более надежным

у беременных без антифосфолипидного синдрома, чем у беременных с антифосфолипидным синдромом (таблица 9).

Таблица 9

Результаты оценки эффективности прогнозирования полиморфизма гена G2021A по аллелю А в патогенезе гестационной гипертензии

Фактор	Группы	SE	SP	AUC	OR	95% CI	P
А	Основная группа// Контрольная группа	0,89	0,24	0,57	2,44	1,02 - 5,84	0,2
	Гестационная гипертензия с антифосфолипидным синдромом // Контрольная группа	0,89	0,23	0,56	2,39	0,91 - 6,3	0,33
	Гестационная гипертензия без антифосфолипидного синдрома // Контрольная группа	0,89	0,24	0,57	2,5	0,95 - 6,6	0,5

Гипертензивные состояния во время беременности могут быть признаком тромбофилии. Если принять во внимание, что возникновение гиперкоагуляции на фоне скрытых генетических тромбофилий при развитии преэклампсии и эклампсии инициирует этот процесс, то несомненно, что лечение этой патологии с помощью антикоагулянтной, антиоксидантной и витаминотерапии до беременности и во время беременности будет иметь хорошее влияние на нормальное развитие плода.

В то же время исследование показало, что гетерозиготный генотип также оказывает индуцированное влияние на развитие гестационной гипертензии ($\chi^2=0,7$; $p=0,50$). Однако в основной группе, а также в группах АФС (+) и АФС (-) гомозиготный вариант хорошего типа играл протективную роль в отношении возникновения гестационной гипертензии. Что касается уравнения Харди-Вайнберга, мы обнаружили высокодостоверную разницу между ожидаемыми и наблюдаемыми результатами в основной группе ($\chi^2=4,07$). Оценка эффективности предсказания полиморфизма, как упоминалось выше, показала только 0,55, что означает недостоверность предсказания эффективности в отношении мутантного аллеля и генотипа.

Отсюда можно сделать вывод, что мутантная форма гена (А/А) G2021A(rs180133) играет важную индуцирующую роль в патогенезе гестационной гипертензии.

Также было важно увидеть частоту выявления сопутствующей патологии в каждой исследуемой группе. У беременных с диагнозом АФС с гестационной гипертензией было встречаемость в большинстве случаев анемия 1,2 степени-43,1%, эндокринопатии (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы-32,1%, заболевания мочевыводящих путей - 14,7%, варикозная болезнь. Аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преемобидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременных обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: преждевременные роды 20,4%, отслойка нормально расположенной плаценты 12%, антенатальная гибель плода 2,6%. А у беременных с гестационной гипертензией без АФС встречаемость болезней анемия выявлена в 34,7% случаев, варикозная болезнь в 27,5%, заболевания мочевыводящих путей в 24,7% случаев. Анемия выявлена в 26,3% случаев и у женщин условно физиологическим течением беременности.

В результате углубленного анализа акушерского анамнеза обследованных беременных неразвивающаяся беременность выявлена у 40% беременных с диагнозом АФС (12 из 30 случаев) и у 10,3% беременных без диагноза АФС (3 из 29 случаев).

Таким образом, аллель А и гетерозиготный тип G/A генотипа гена F2 могут быть одними из важных молекулярно-генетических маркеров развития АФС в популяции Узбекистана ($R<0,01$).

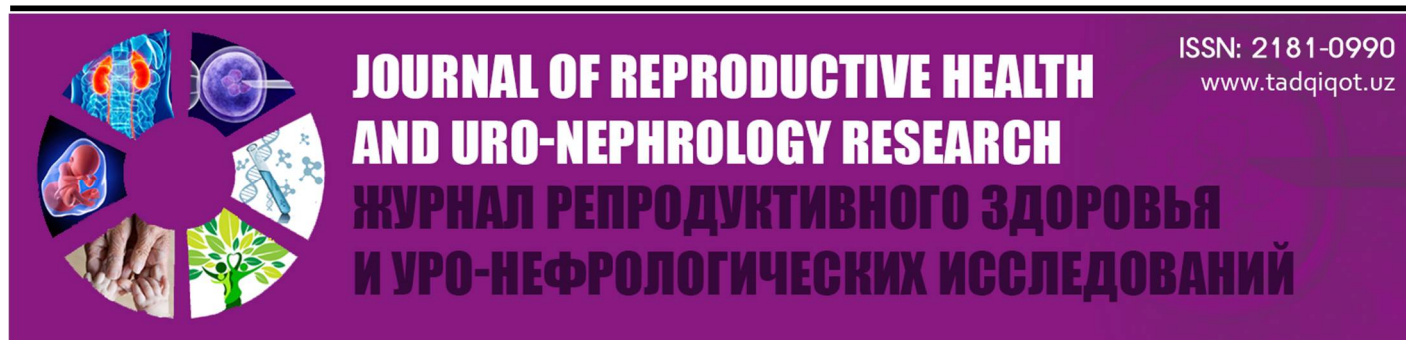
Анализ полученных данных показывает, что все полиморфизмы генотипа G/A гена F2 встречаются у женщин с гестационной гипертензией и в контрольной группе. Изучение генетической структуры этого маркера указывает на то, что мутационная способность гена относительно высока. в группе женщин с гестационной гипертензией с диагнозом АФС по сравнению с контрольной группой.

Вывод. Полученные данные показали, что чаще встречается неблагоприятный аллель А гена F2 (эндокринопатии), свидетельствующий о наличии аутоиммунных процессов в организме, это положение подтверждает данные литературы, а в профилактике АФС наблюдается выявление факторов риска у женщин с гестационной гипертензией. Таким образом аутоантитела к фосфолипидам при гипертензивных расстройствах обнаруживались практически у всех женщин с преемобидным фоном. Выявление гипертензивных расстройств у беременных с антифосфолипидным синдромом обуславливает отнесение ее к группе высокого риска в связи с патологиями, приводящими к ряду осложнений беременности: преждевременные роды 20,4%, отслойка плаценты 12%, антенатальная гибель плода 6,6% и 40 % в анамнезе неразвивающаяся беременность. Неблагоприятная аллель А и гетерозиготный тип генотипа А/А гена F2 являются одним из важных молекулярно-генетических маркеров развития гипертензивных нарушений в популяции Узбекистана ($R<0,01$). Частота встречаемость мутаций в группе определяемой с антифосфолипидным синдромом. У беременных с гестационной гипертензией количество антифосфолипидных антител находится в прямой высокой корреляции ($r=0,65$) у женщин основной группы, у них отмечалось нарушения гемостазиологических показателей. Всех беременных с отягощенным анамнезом входящих в группе риска перинатальных осложнений, рекомендовано модификационный образ жизни, применения гипотензивных средств на фоне антикоагулянтов и антиагрегантов в преемобидном периоде и во время беременности.

Использованная литература:

1. Dustova N.K., Babadjanova G.S., Ikhtiyarova G.A. Pathogenetic reasons for the development of varicose disease in pregnant women . Central asian journal of pediatrics - 2(2)2019
2. Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, et al. Рекомендации CARE: разработка рекомендаций по составлению клинических случаев на основе консенсуса. Glob Adv Health Med. 2013; 2: 38–43.
3. Ikhtiyarova G.A., Dustova N.K., Tosheva I.I., Kurbanova Z.Sh, Navruzova N.O. “Clinical manifestations of COVID-19 coronavirus infection in pregnant women, measures for pregnancy and childbirth” Methodical recommendation 2020

4. Ikhtiyarova, G.A., Dustova, N.K., Khasanova, M.A., Suleymanova, G.S., Davlatov, S.S. Pathomorphological changes of the placenta in pregnant women infected with coronavirus covid-19 // International Journal of Pharmaceutical Research, 2021, 13(1), стр. 1935–1942
5. Ikhtiyarova, G.A., Tosheva, I.I., Aslonova, M.J., Dustova, N.K. Prenatal rupture of amnion membranes as A risk of development of obstetrics pathologies // European Journal of Molecular and Clinical Medicine, 2020, 7(7), стр. 530–535
6. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol. 2020.
7. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. JAMA. 2020.
8. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. Lancet Lond Engl. 2020;395:1054–62.
9. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Громыко Г.Л. и др. Плацентарная недостаточность: Диагностика и лечение: // Учеб. пособие. — Санкт-Петербург., 2017. — С. 32.
10. Ахмедов Ф.К., Туксонова Д.И., Негматуллаева М.Н., Дустова Н.К. Сердечная и почечная гемодинамика у беременных с преэклампсией на фоне ожирения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. Москва. — 2016 — №11 — С. 18–20.
11. Бахрамова Ш. У., Ихтиярова Г.А. Лечебно-профилактические меры осложнений антифосфолипидного синдрома сочетанного с гестационной гипертензией. // Тиббиётда янги кун. 2022. -С.100-104
12. Бахрамова Ш. У., Ихтиярова Г.А. Молекулярно-генетические аспекты гестационной артериальной гипертензии во время беременности-Вестник Ташкентской медицинской академии № 1 2022
13. БахрамоваШ. У. Identification of a group of risk in the structure of antiphospholipid syndrome: to prevent obstetric complications// Тиббиётда янги кун. — Бухара, 2021. - Vol. 3(35/1). -С.47-49
14. БахрамоваШ. У., Ихтиярова Г.А.,Дустова Н.К., Кудратова Р.Р. Thrombophilic complications in the development of gestational hypertension (Review) // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. — Romania, 2021. — Vol.25 (1), - P.6198-6205. Scopus.
15. Брюэр Дж., Оуэнс М.Ю., Уоллес К., Ривз А.А., Моррис Р., Хан М. и др. Синдром задней обратимой энцефалопатии у 46 из 47 больных эклампсией. Am J Obstet Gynecol. 2018; 208: 468.e1–6.
16. Генеральная ассамблея Всемирной медицинской ассоциации. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации: этические принципы медицинских исследований с участием людей. J Am Coll Dent. 2016; 81: 14–8.
17. Дустова Н.К. Гипертоническая болезнь и беременность //Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. 2014. Т.2. С. 86.
18. Дустова Н.К. Особенности течения беременности и её исход в зависимости от степени тяжести преэклампсии // Проблемы биологии и медицины, 2016. Т. 1. С. 129.
19. Ихтиярова Г.А.,Дустова Н.К., Кудратова Р. Р.,БахрамоваШ. У., Хафизова Д.Б. Pre-course training of women with reproductive loss of fetus in anamnesis // Annals of the Romanian Society for Cell Biology. — Romania, 2021. — Vol.25 (1), - P.6219-6226. Scopus.
20. Ихтиярова Г.А. Гемодинамические изменения у родильниц перенесших тяжелую преэклампсию и ее реабилитация: Монография// Бухара. “Дурдона - 2015”. - 155 с.
21. Ихтиярова Г.А. Оптимизация диагностики и методы прерывания беременности в различные сроки гестации у женщин с антенатальной гибелью плода: Монография// Бухара. “Дурдона - 2015”. - 155 с.
22. Ихтиярова Г.А., Хайбуллина З.Р., Сулейманова Г.Г. Исследование эффектов сверхмалых доз антиоксидантов на липидный компонент клеток мозга при экспериментальной перинатальной гипоксии// Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - 2019. - №3 - 4. - С. 4 - 7.
23. Ихтиярова Г.А., Хайбуллина З.Р., Сулейманова Г.Г. Молекулярные механизмы действия антиоксидантов на липидный компонент клеток мозга при экспериментальной внутриутробной гипоксии плода// Инфекция, иммунитет и фармакология научно - практический журнал. - 2019. - № 5. - С. 280 - 283.
24. Ихтиярова Г.А., Ходжаева Н.Б., Косимова Н.И. Этиология варикозного расширение вен малого таза при беременности // Проблемы биологии и медицины. Самарканд. 2017г. №1 (68).-С.154-155
25. Ихтиярова Г.А., ЯрматоваШ.З., Хафизова Д.Б., БахрамоваШ. У. Adverse outcomes of assisted reproductive technologies in women with miscarriage in the presence of antiphospholipid antibodies // Frontiers in Bioscience-Landmark. - Singapore 2022. — P. 1093-9946.Scopus.
26. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Прокубовский В.И. Варикозная болезнь вен малого таза. Флебология. // Под ред. В.С. Савельева. Москва. Медицина 2015; - С. 246.
27. Мозес В.Г., Ушакова Г.А. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни: клиника, диагностика, профилактика. // Москва. ЭликсКом 2016; -С. 104.
28. Мурашко А.В., Кумыкова З.Х. Хроническая венозная недостаточность и беременность. // Consilium Medicum, Гинекология. — 2017. № 9.С. 50–52.
29. Мусоев Т.Я., Ашурова Н.Г., Шодиев Б.В. Результаты лечения варикозного расширения вен органов малого таза у женщин // Republic Scientific Practical Conference “Actual problems in healthcare of motherhood and childhood” 2015; - С.76-77
30. Озерская И.А., Агеева М.И. Хроническая тазовая боль у женщин репродуктивного возраста. Ультразвуковая диагностика. // Москва. Видар. 2019; -С. 299.



УДК:618.29-084



Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна
Ташкентский государственный стоматологический институт
Агабабян Лариса Рубеновна
Самаркандский государственный медицинский университет
Абдуллаева Лола Сайфуллаевна
Самаркандский государственный медицинский университет

ОБОСНОВАНИЯ ДЛЯ ОПТИМИЗАЦИИ СЛУЖБЫ РОДОВСПОМОЖЕНИЯ В ГОРОДСКОМ РОДИЛЬНОМ КОМПЛЕКСЕ

For citation: Kattahodjaeva Mahmuda Hamdamovna, Agababyan Larisa Rubenovna, Abdullayeva Lola Sayfullayevna, Justifications for optimizing the maternity service in the city maternity complex, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 144-148

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8306031>

АННОТАЦИЯ

Одной из важнейших целей развития системы здравоохранения в нашей стране сегодня является улучшение состояния здоровья беременных, новорожденных, а так же совершенствование, повышение качества и доступности медицинской помощи им за счет увеличения ее эффективности и укрепления материально-технической базы учреждений здравоохранения. На основании анализа показателей работы родильного комплекса №2 города Самарканда разработать новую модель оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и их новорожденным. Анализ проведен за период с 2020 по 2023 (6 месяцев) годы. За этот период в родильном комплексе №2 г.Самарканда принято 24 842 годов и родилось живыми 21 644 новорожденных. Возраст женщин находился в пределах от 15 до 45 лет. Средний возраст составил 30 лет. Особо следует отметить, что за медицинской помощью в городское родовспомогательное учреждение обращаются не только жительницы всех районов Самаркандской области, но и их других областей и республик

Ключевые слова: оптимизация, репродуктивный возраст, нормальные роды, патологические роды, структурная эффективность, медицинская помощь, доказательная медицина.

Kattahodjaeva Mahmuda Hamdamovna
Tashkent State Dental Institute
Agababyan Larisa Rubenovna
Samarkand State Medical University
Abdullayeva Lola Sayfullayevna
Samarkand State Medical University

JUSTIFICATIONS FOR OPTIMIZING THE MATERNITY SERVICE IN THE CITY MATERNITY COMPLEX

ABSTRACT

One of the most important goals of the development of the healthcare system in our country today is to improve the health of pregnant women, newborns, as well as to improve, improve the quality and accessibility of medical care to them by increasing its effectiveness and strengthening the material and technical base of healthcare institutions. Based on the analysis of the performance indicators of the maternity complex No. 2 in the city of Samarkand, to develop a new model of medical care for pregnant women, women in labor, maternity hospitals and their newborns. The analysis was carried out for the period from 2020 to 2023 (6 months). During this period, 24,842 years were taken in the maternity complex No. 2 in Samarkand and 21,644 newborns were born alive. The age of the women ranged from 15 to 45 years. The median age was 30 years. It should be especially noted that not only residents of all districts of the Samarkand region, but also their other regions and republics apply for medical care in the city maternity hospital

Keywords: optimization, reproductive age, normal childbirth, pathological childbirth, structural efficiency, medical care, evidence-based medicine.

Kattaxodjayeva Mahmud Hamdamovna

Toshkent davlat stomatologiya instituti

Agababayan Larisa Rubenovna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Abdullayeva Lola Sayfullayevna

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

SHAHAR TUG'RUQ MAJMUASIDA ETKAZIB BERISH XIZMATINI OPTIMALLASHTIRISH UCHUN ASOSLAR

ANNOTATSIYA

Bugungi kunda mamlakatimizda sog'liqni saqlash tizimini rivojlantirishning eng muhim maqsadlaridan biri homilador ayollar, yangi tug'ilgan chaqaloqlarning sog'lig'ini yaxshilash, shuningdek, uning samaradorligini oshirish va sog'liqni saqlash muassasalarining moddiy-texnik bazasini mustahkamlash orqali ularga tibbiy yordam ko'rsatish sifati va mavjudligini yaxshilashdir. Samarqand shahridagi 2-sonli tug'ruq majmuasi ish ko'rsatkichlarini tahlil qilish asosida homilador ayollar, mehnat qilayotgan ayollar, tug'ruqxonalar va ularning yangi tug'ilgan chaqaloqlariga tibbiy yordam ko'rsatishning yangi modelini ishlab chiqish. Tahlil 2020 yildan 2023 yilgacha (6 oy) yillar davomida o'tkazildi. Ushbu davrda Samarqand shahridagi 2-son tug'ruq majmuasida 24 842 yil qabul qilingan va 21 644 yangi tug'ilgan chaqaloq tirik tug'ilgan. Ayollarning yoshi 15 yoshdan 45 yoshgacha bo'lgan. O'rtacha yoshi 30 yoshni tashkil etdi. Shuni alohida ta'kidlash kerakki, nafaqat Samarqand viloyatining barcha tumanlari, balki ularning boshqa viloyatlari va respublikalari aholisi ham tibbiy yordam olish uchun shahar tug'ish muassasasiga murojaat qilmoqdalar

Kalit so'zlar: optimallashtirish, reproduktiv yosh, normal tug'ilish, patologik tug'ilish, stuktiv samaradorlik, tibbiy yordam, dalillarga asoslangan tibbiyot.

Одной из важнейших целей развития системы здравоохранения в нашей стране сегодня является улучшение состояния здоровья беременных, новорожденных, а так же совершенствование, повышение качества и доступности медицинской помощи им за счет увеличения ее эффективности и укрепления материально-технической базы учреждений здравоохранения. Об этом четко заявил Президент нашей страны Шафкат Мироманович Мирзиёев 18 марта 2022 года во время первого открытого диалога с представителями системы здравоохранения страны. Следует отметить, что охрана здоровья женщины, матери и новорожденного всегда была в центре внимания руководства нашей республики, и в этом направлении мы добились больших положительных результатов. Так, например, интенсивный показатель материнской смертности снизился с 34,1 в 1990 году до 14,4 в 2022 году. В начавшихся реформах здравоохранения планируется к 2025 году еще снизить материнскую смертность в два раза. Прежде всего этот процесс будет возможен за счет повышения квалификации медицинских работников, улучшения материально-технической базы учреждений, как первичного звена, так и всех уровней, организации работы межрайонных перинатальных центров в каждой области. Такая многоуровневая система оказания помощи беременным, роженицам и родильницам способствует структурной эффективности оказания акушерской помощи. В нашей стране перед системой здравоохранения поставлен ряд задач, направленных на повышение качества оказываемых медицинских услуг населению в соответствии с международными стандартами, в том числе ранней диагностике и снижению осложнений заболеваний у женщин репродуктивного возраста и у беременных женщин. В этой связи в комплексных мерах по радикальному совершенствованию системы здравоохранения определены задачи «...увеличения использования качественных медицинских услуг для матерей и детей, оказание им специализированной и высокотехнологичной медицинской помощи, более расширенная реализация комплексных мер по снижению младенческой и детской смертности...» [1,2]. Принятие этих указов свидетельствует о продолжающейся приоритетности охраны материнства и младенчества в стране и необходимости оптимизации организационных форм оказания помощи при беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Не вызывает сомнения факт, что новые технологии, медикаменты, диагностические возможности не могут быть эффективными в отсутствии хорошей организации, правильной системы управления и постоянного современного информационного обеспечения. В связи с этим на современном этапе перед руководителями здравоохранения и практикующими медицинскими работниками стоит важная задача – принимать такие организационные решения, которые будут инновационными, эффективными и безопасными для матери и ребенка, но в то же время приведут к улучшению показателей работы и адекватному использованию ресурсов. Практическое акушерство формировалось десятилетиями. Но современный этап развития этой вечной науки требует пересмотра многих правил, существовавших

долгое время, вдумчивого отношения к новым рекомендациям и внедрения принципов доказательной медицины на всех уровнях оказания помощи [4,6]

В Узбекистане, как и во многих других странах, действует трехуровневая система оказания медицинской помощи при беременности. Это нужно для соблюдения этапов оказания медицинской помощи, планирования ресурсов и рационального размещения беременных. 05.09.2017 принято Постановление кабинета министров республики Узбекистан «Об утверждении положений о порядке оказания медицинской помощи в медицинских организациях системы министерства здравоохранения республики Узбекистан за счет средств государственного бюджета республики Узбекистан» [3], которое регламентирует порядок оказания помощи гражданам на всех уровнях.

В зависимости от объема предоставляемых услуг медицинским учреждением создана трехуровневая система оказания медицинских услуг беременным и роженицам. Первым уровнем считается первичное (амбулаторное) звено оказания помощи, а так же стационары для обслуживания здоровых беременных с неосложненным течением беременности. Учреждения второго уровня – это родовспомогательные учреждения для беременных со средней степенью риска акушерских осложнений, к которым относятся соматические заболевания в стадии компенсации и такие осложнения беременности, вмешательства при которых не требуют особого оснащения и обеспечения кадрами. В стационарах второго уровня должны быть палаты интенсивной терапии для женщин и новорожденных. Учреждения третьего уровня – это акушерские стационары с отделениями анестезиологии-реанимации для женщин и новорожденных; отделение патологии новорожденных (II этап выхаживания); центр дистанционной теле-медицины и выездные бригады скорой помощи. Эти учреждения призваны оказывать высокотехнологичную специализированную медицинскую помощь беременным при тяжелых осложнениях беременности. Сюда направляются женщины с тяжелой патологией, с высоким риском осложнений для матери и плода, в том числе преждевременные роды до 34 недель, когда медицинская помощь оказывается с применением инновационных технологий.

Большинство нормальных родов проходят в учреждениях II уровня. Однако, как показывают результаты, не все родовспомогательные учреждения второго уровня оказывают ту помощь, которая им предписана.

В связи с указанным целью настоящего исследования явилось: На основании анализа показателей работы родильного комплекса №2 города Самарканда разработать новую модель оказания медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и их новорожденным.

Анализ проведен за период с 2020 по 2023 (6 месяцев) годы. За этот период в родильном комплексе №2 г.Самарканда принято 24 842 родов и родилось живыми 21 644 новорожденных. Возраст женщин находился в пределах от 15 до 45 лет. Средний возраст составил 30 лет. Особо следует отметить, что за медицинской

помощью в городское родовспомогательное учреждение обращаются не только жительницы всех районов Самаркандской области, но и их других областей и республик (таб.1)

Таблица 1

Место жительства пациенток, родоразрешенных в родильном комплексе №2 г.Самарканда за период 2020-2023 годы

Место жительства	2020 -абс (%)	2021-абс (%)	2022-абс (%)	2023 (6 мес.) - абс(%)
Г.Самарканд	1871(47,2%)	3033 (53,7%)	3611(56,8%)	1387(56%)
Г.Каттакурган	3(0,07%)	3 (0,05%)	4(0,06%)	1(0,04%)
Ақдарьинский район	91(2,3%)	155 (2,7%)	247(3,9%)	93(3,8%)
Булунгурский район	43(1%)	194(3,4%)	221(3,5%)	299(12%)
Джамбайский район	69(1,7%)	239(4,2%)	116(1,8%)	39(1,6%)
Иштыханский район	87(2,2%)	139(2,5%)	172(2,7%)	116(4,7%)
Нарпайский район	7(0,2%)	15(0,3%)	13(0,2%)	2(0,08%)
Каттакурганский район	8(0,2%)	24(0,4%)	13(0,2%)	9(0,4%)
Кушрабадский район	14(0,4%)	23(0,4%)	22(0,3%)	9(0,4%)
Пайарыкский район	60(1,5%)	134(2,4%)	138(2,2%)	61(2,5%)
Пахтачийский район		6(0,1%)		1(0,04%)
Пастдаргомский район	37(0,9%)	104(1,8%)	139(2,2%)	33(1,3%)
Самаркандский район	561(14,1%)	1007(17,8%)	1090(17,2%)	515(20,8%)
Нурабадский район	16(0,4%)	27(0,5%)	30(0,5%)	9(0,04%)
Тайлякский район	114(2,9%)	245(4,3%)	191(3%)	67(2,7%)
Ургутский район	155(3,9%)	229(4%)	278(4,4%)	77(3,1%)
Др.области	38(0,95%)	70(1,2%)	65(1%)	27(1%)
Др.республики	4(0,1%)	2(0,03%)	5(0,07%)	1(0,04%)
Всего	3967	5649	6355	2476

Как видно из данных, представленных в таблице 1, количество родов увеличивается из года в год, несмотря на то, что коечный фонд остается прежним (родильный комплекс рассчитан на 150 коек): если за весь 2020 год в родильном комплексе произошло 3967 родов, то только за 6 месяцев 2023 года – 2476, а в 2022 году родов было почти в 2 раза больше, чем в 2020. При этом следует отметить, что в городском родильном комплексе происходит только около 50% всех родоразрешенных женщин – это жительницы города Самарканда, а вторая половина – это жительницы области и около 1,5% - это жительницы других областей и республик. В 2005 году был издан приказ областного управления здравоохранения № 183 согласно которого родильный комплекс №2 г.Самарканда имеет

подшефные районы - Булунгурский, Иштыханский, Пайарыкский, Самаркандский, Тайлякский. Однако, таблица №1 свидетельствует, что городское учреждение второго уровня обслуживает практически всю область. Из указанного следует, что в системе районных родовспомогательных учреждений имеет место невыполнение коечного фонда, тогда как в условиях города Самарканда требуется разработка новой модели организации медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам, а так же их новорожденным.

О повышенной нагрузке на городской родильный комплекс свидетельствуют и патологические роды, которые за это время произошли в условиях данного учреждения (рис.1)

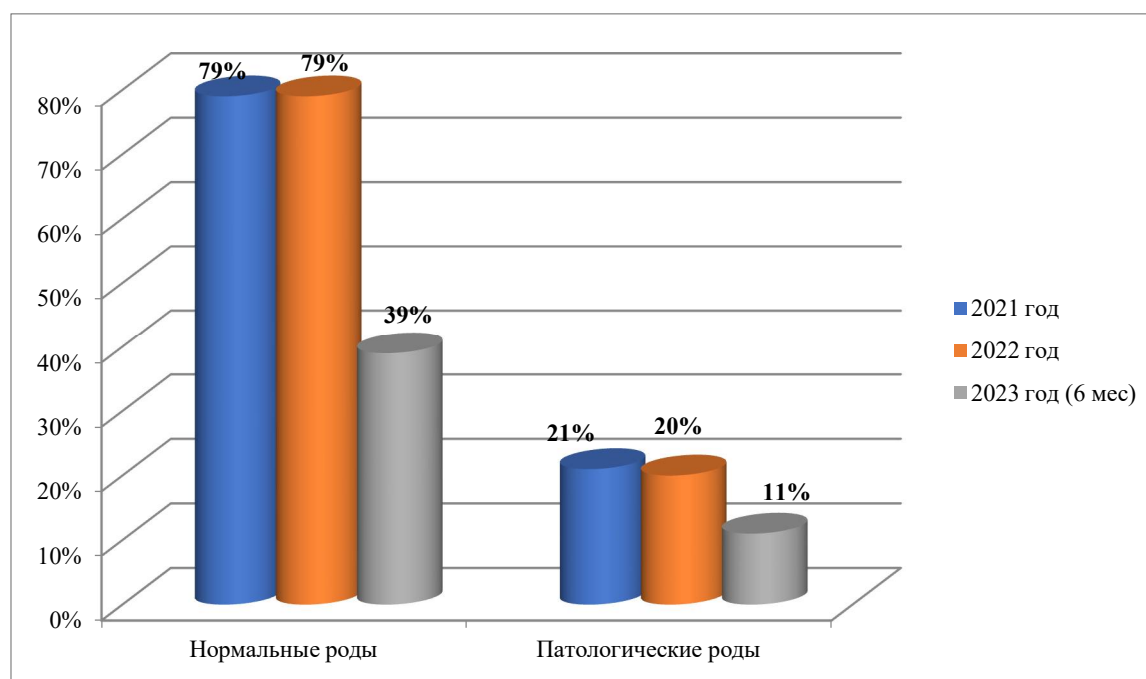


Рис.1. Соотношение нормальных и патологических родов за 2021-2023 год

Данные, представленные на рисунке 1, показывают, что в учреждении II уровня более половины – это патологические роды. По нозологическим формам данные о патологических родах представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Патология беременности и родов по данным родильного комплекса №2

Патология	2020 город/село-абс (%)		2021 город/село-абс (%)		2022 город/село-абс (%)		2023 (6 мес.) город/село-абс(%)	
Преэклампсия тяжелая	38	62	39	61	34	66	19	30
ПОНРП	50	50	65	35	50	50	32	18
Преждевременные роды	50	50	50	50	47	53	24	27
Предлежание плаценты	68	32	66	33	20	80	33	17
Тазо-головная диспропорция	52	48	57	43	39	61	20	31
Слабость родовой деятельности	50	50	50	50	61	39	31	20
Неубедительное состояние плода	52	48	53	47	23	77	27	24
Тазовое предлежание плода	40	60	43	57	68	32	22	14
Поперечное положение плода	30	70	30	70	57	43	29	22
Атоническое кровотечение	60	40	61	39	33	67	31	20

Указанная в таблице 2 патология приводит к увеличению частоты абдоминального родоразрешения (рис.2). Основным показанием для операции кесарева сечения явилось несостоятельность рубца на матке после предыдущего кесарева сечения, угроза разрыва матки в связи с наличием двух и более

рубцов на матке, тазо-головная диспропорция, ПОНРП, тяжелая преэклампсия. При этом в % случаев кесарево сечение производится сельским жительницам, что конечно увеличивает незапланированную нагрузку (медикаменты, персонал) на городской родильный комплекс второго уровня.

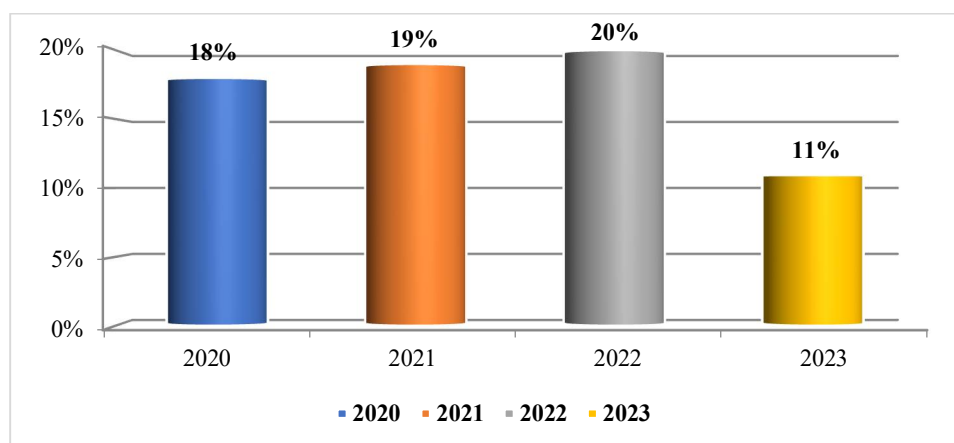


Рис.2. Частота абдоминального родоразрешения в городском родильном комплексе

Особо обращает на себя внимание факт большого количества госпитализированных больных с соматической патологией (таб.3)

Таблица 3.

Соматические заболевания у госпитализированных пациенток по данным родильного комплекса №2

Патология	2020 город/село-абс (%)		2021 город/село-абс (%)		2022 город/село-абс (%)		2023 (6 мес.) город/село-абс(%)	
Анемия	42	48	40	60	29	71	15	35
Инфекции мочевыделительной системы	52	48	48	52	7	93	24	26
Ожирение	57	43	45	55	23	77	12	37
Сахарный диабет	0	100	0	100	100	0	0	0
Гипертоническая болезнь	42	58	60	40	100	0	2	4

Следует отметить частоту поступивших пациенток из группы риска (таб.4)

Таблица 4

Пациентки из группы риска, родоразрешенные в учреждении II уровня

Патология	2020 город/село-абс (%)		2021 город/село-абс (%)		2022 город/село-абс (%)		2023 (6 мес.) город/село-абс(%)	
Отягощенный акушерский анамнез	48	42	40	60	32	68	16	34
Тяжелая соматическая патология	43	57	48	52	38	62	17	30
Привычное невынашивание беременности	52	48	45	55	42	58	11	17
Кровотечение при предыдущих родах	38	62	46	54	43	57	12	16
Многорожавшие	52	48	43	57	46	54	9	14
Первородящие	48	42	40	60	39	61	14	16

Бесплодие в анамнезе	52	48	43	57	46	54	14	17
Межродовой интервал менее 2-х лет	37	63	45	55	42	58	12	14
Возраст до 18 и старше 35 лет	52	48	43	57	46	54	10	12

Данные, указанные в таблице 4, свидетельствуют о высокой степени пациенток из группы риска на развитие осложнений в родах у женщин, госпитализированных в учреждение второго уровня. К этому следует так же добавить 93 % (331 родов) преждевременных родов, произошедших в данном учреждении за описываемый период времени 92 детей переведены на второй этап выхаживания. При этом в учреждении второго уровня отсутствует отделение неонатологии.

К основным качественным показателям работы родовспомогательного учреждения относится показатель материнской смертности и перинатальной смертности. За указанный период времени умерла одна женщина (9.06.2022г Беременность III 38 недель, ТЭЛА). Перинатальная смертность составила: в 2020 году -0%, в 2021 -0%, в 2022 -0,001%, за 6 мес. 2023 года -0%. Как видно основные качественные показатели данного учреждения соответствуют общепопуляционным, а с учетом уровня учреждения их можно считать неплохими.

Отдельно хочется указать на нагрузку врачебного персонала. В учреждении II уровня работают 52 (%) врачей высшей категории, 10(%) имеют ученую степень. Сотрудники комплекса выезжают по линии санитарной авиации: в 2020 году было 60 выездов, в 2021 - 47, в 2022 году - 76, за 6 мес. 2023 года -39

Конечно, такая нагрузка не может не сказаться на некоторых результатах работы. В связи с перегрузкой мы имели повышенный риск послеродовых осложнений, которые проявились в развитии послеродового эндометрита в 2,8 (%) случаях за указанный период времени.

Таким образом, несмотря на высокую нагрузку в родильном комплексе №2 - учреждение II уровня - за 2020-2023 годы в эффективность службы достаточно высокая.

Для повышения качества медицинской помощи беременным, роженицам, родильницам и их новорожденным мы предлагаем:

1. Расширить спектр организационных мероприятий городских родовспомогательных учреждений (оснастить их до учреждений III уровня – провести модернизацию материально-технической базы, обучить основным технологиям перинатальной медицины и эффективного перинатального ухода с внедрением современных технологий ведения беременности и оказания помощи при осложнениях беременности и родов). Провести рациональное перепрофилирование коечного фонда в зависимости от выполняемой нагрузки городских родовспомогательных учреждений за счет подшефных районных (уровень) учреждений

2. Организовать в данных учреждениях отделение патологии и реанимации новорожденных с необходимой материально-технической базой и с обучением персонала, в том числе подготовкой детских реаниматологов-анестезиологов

3. Внедрить маршрутизацию беременных в соответствии с приказом областного управления здравоохранения по степеням акушерского и перинатального риска – низкий, средний, высокий, с возложением ответственности на первичное звено здравоохранения. Беременных с тяжелой соматической патологией госпитализировать только в многопрофильные медицинские центры.

4. Обеспечить транспортно-консультативную систему оказания помощи для планового и экстренного оказания помощи: на первичном звене с целью раннего охвата всех беременных, соблюдения межродового интервала, внедрения современных методов планирования семьи; в учреждениях второго уровня с целью своевременного перевода пациенток с осложнениями на более высокий уровень оказания помощи; в учреждениях третьего уровня, не совмещенных с многопрофильными клиниками, с целью ежедневного обеспечения консультантами смежных специальностей, высокотехнологичной лабораторной службой и УЗИ

5. Постоянно проводить социологический мониторинг удовлетворенности женщин и их семей качеством оказания медицинской помощи при беременности, в родах и в послеродовом периоде, а так же качеством медицинской помощи новорожденным.

6. Усовершенствовать информационно-технологическую систему учета деятельности учреждений, оказывающих помощь при беременности, в родах и в послеродовом периоде.

Заключение. Все вышеуказанное направлено на регламентацию порядка оказания высококвалифицированной акушерской медицинской помощи в зависимости от степени риска развития осложнений на разных уровнях с целью улучшения исходов беременности и родов для матери и ее новорожденного, снижения материнской и перинатальной смертности и снижения нагрузки на учреждения соответствующего уровня. Приведенный анализ деятельности городского родильного комплекса и предлагаемые мероприятия направлены на повышение медицинской, социальной и экономической эффективности работы городских учреждений родовспоможения в условиях ограниченных материально-технических, финансовых и кадровых ресурсах районных учреждений.

Использованная литература:

1. Постановление Президента Республики Узбекистан от 7 декабря 2018 года ПП-5590 "О комплексных мерах по коренному совершенствованию системы здравоохранения Республики Узбекистан".
2. Указ Президента Республики Узбекистан "Об утверждении стратегии социальной защиты населения республики Узбекистан" от 25.07.2022 № УП-175
3. Постановление кабинета министров Республики Узбекистан «Об утверждении положения о порядке оказания медицинской помощи в медицинских организациях системы министерства здравоохранения Республики Узбекистан за счет средств государственного бюджета республики Узбекистан» от 05.09.2017
4. Организация Объединенных Наций. Декларация тысячелетия ООН 2000.
5. Кузнецов Д.В. К вопросу о совершенствовании трехуровневой системы оказания перинатальной помощи//Sciences of Europe, №25, 2018. MEDICAL SCIENCES, с.43-47
6. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия как причина снижения качества родовспоможения // М., 2017.
7. Brown S. Geographical information systems (GIS) mapping indicates access to tertiary care perinatal centers / S. Brown, M. Richards, W. Rayburn // Am. J. Obstet. Gynecol. 2012. V. 206. – P. 304.
8. Maternity services in England. Report by the Comptroller and Auditor General. November 2013. – 47 p.
9. Ravelli A.C. Travel time from home to hospital and adverse perinatal outcomes in women at term in the Netherlands / A.C. Ravelli, K.J. Jager, M.H. de Groot, J.J. Erwich, G.C. Rijninks-van Driel, M. Tromp, M. Eskes, F. Abu-Hanna // BJOG. – 2011. – V.118(4). – P. 457.



УДК.618.36:618.3-06.



Ким Ен – Дин
Республиканский специализированный
научно – практический медицинский центр
Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан
Ткаченко Руслан Афанасьевич
НМАПО им. П.Л. Шупика
Киев, Украина

СТРАТЕГИИ ИНФУЗИОННО – ТРАНСФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ ПРИ МАССИВНОМ ПОСЛЕРОДОВОМ КРОВОТЕЧЕНИИ

For citation: En - Din Kim, Ruslan Tkachenko, Infusion and transfusion therapy strategies for massive postpartum hemorrhage, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 149-155

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8309911>

АННОТАЦИЯ

Проведено проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование у 115 рожениц и родильниц I -я группа - 57, II – 58, при акушерских операциях по поводу вставания плаценты в сроке гестации 37 – 38 нед. Риск анестезии по ASA II ст. В качестве анестезиологического пособия, в группах применяли спинальную анестезию на уровне L II - L IV, с использованием 0,5% раствора лонгокаин хеви, в качестве адьюванта Кванадекс 10 мкг. В качестве преинфузии в I – й гр. вводили кристаллоидный раствор 15 – 20 мл/кг, во II – й сбалансированный полиэлектrolитный гипертонический кристаллоидный раствор Реосорбилант 10 - 15 мл/кг. На этапах операции дополнительно вводили кристаллоиды и компоненты крови. Оценивали центральную гемодинамику, КЩС, электролиты крови, лактат, глюкозу и гематокрит изучали на газоанализаторе “BGA -103” Wondfo (Rain Sen Da). Прогормон мозгового натрий уретического пептида (NT-proBNP), Цистатин С, белок S – 100β определяли на иммунофлюоресцентном анализаторе Finecare™ FIA MeterPlus/FS 113 (Wonfo). Новорожденных оценивали по шкале Апгар и белку S – 100β Finecare™ FIA MeterPlus/FS 113 (Wonfo). Функцию почек оценивали по мочеvine, креатинину в сыворотке крови, скорости клубочковой фильтрации (Цистатин С) и микроальбумину Finecare™ FIA MeterPlus/FS 113 (Wonfo). Систему гемостаза изучали на оптическом коагулометре OCG - 102 (Wonfo) (Point – of - care - testing).

Ключевые слова: кровотечение, Кванадекс, Реосорбилант, КЩС, Прогормон мозгового натрий уретического пептида (NT-proBNP), Цистатин С, белок S – 100β, микроальбумин, АРТТ.

Kim Yong-Din
Respublika akusherlik va ginekologiya ixtisoslashgan
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston
Tkachenko Ruslan Afanasyevich
P.L. Shupik nomidagi Diplomdan keyingi ta'lim
milliy tibbiyot akademiyasi
Kiyev, Ukraina

ТУГ‘РУQDAN KEYINGI O‘TA KUCHLI QON KETISHDA INFUZION-TRANSFUZION TERAPIYA STRATEGIYASI

ANNOTATSIYA

Homiladorlikning 37–38 hafta muddatida yo‘ldoshning o‘sib kirishi yuzasidan akusherlik amaliyotlarida, 115 ta tug‘ruqdagi va tug‘ib bo‘lgan ayollarda prospektiv ikki tomondan yopiq randomlashtirilgan nazorat qilinadigan klinik tadqiqot o‘tkazildi, I-guruh – 57 ta, II-guruh – 58 ta. Anesteziya xavfi ASA bo‘yicha II darajali. Anesteziologik yordam sifatida, guruhlarda LII–LIV darajada spinal anesteziya qo‘llangan, 0,5%

Longokain Xevi eritmasidan foydalanilgan, ad'yuvant sifatida Kvanadeks 10 mkg ishlatilgan. Preinfuziya sifatida I guruhda Reosorbilaktning 15–20 ml/kg kristalloid eritmasi, II guruhda 10–15 ml/kg balanslashtirilgan polielektrolitli giperosmolyar kristalloid eritmasi kiritilgan. Amaliyot bosqichlari davomida kristalloidlar va qon komponentlari qo'shimcha kiritilgan. Bunda markaziy gemodinamika o'rganilgan, KIH, qon elektrolitlari, laktat, glyukoza va gematokrit "BGA-103" Wondfo (Rain Sen Da) gazoanalizatorida o'rganilgan. Miya natriyuretik peptid progormoni (NT-proBNP), Sistatin S, S100 β oqsili Finecare™ FIA Meter Plus FS 113 (Wonfo) immunofluorescentli analizatorida aniqlangan. Yangi tug'ilgan chaqaloqlar Apgar shkalasi bo'yicha va S100 β oqsili bo'yicha Finecare™ FIA Meter Plus FS 113 (Wonfo) da baholangan. Buyrakning funktsiyasi qon zardobidagi mochevina, kreatinin, tugunchalarda filtrlash tezligi (TSistatin S) va mikroalbumin bo'yicha Finecare™ FIA Meter Plus FS 113 (Wonfo) da o'lanib baholangan. Gemostaz tizimi OCG-102 (Wonfo) optik koagulometrdan o'rganilgan (Point-of-care Testing).

Kalit so'zlar: qon ketishi, Kvanadeks, Reosorbilakt, KIH, Miya natriyuretik peptid progormoni (NT-proBNP), Sistatin S, S100 β oqsili, mikroalbumin, ARTT.

Kim Yong-Din

Republican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan

Tkachenko Ruslan Afanasyevich

National Medical Academy of Post-Graduate
Education named after P. L. Shupik
Kiev, Ukraine

INFUSION AND TRANSFUSION THERAPY STRATEGIES FOR MASSIVE POSTPARTUM HEMORRHAGE

ABSTRACT

A prospective double-blind randomized controlled clinical trial was conducted in 115 parturient women and maternity patients (Group I – 57, Group II – 58) during obstetric operations for placenta increta at 37–38 weeks gestation. The risk of anesthesia is ASA II. As an anesthetic aid, spinal anesthesia at the level of L₁–L₄ was used in the groups, using a 0.5% solution of Longocaine Heavy as an adjuvant of Quanax 10 mcg. As a preinfusion, a crystalloid solution of 15–20 ml/kg was injected into the Group I, a balanced polyelectrolyte hyperosmolar crystalloid solution of 10–15 ml/kg was injected into the Group II. At the stages of the operation, crystalloids and blood components were additionally injected. The central hemodynamics, pH, blood electrolytes, lactate, glucose and hematocrit were studied on Wondfo Blood Gas Analyser BGA-102 (Rain Sen Da). Brain natriuretic peptide prohormone (NT-proBNP), Cystatin C, S100 β protein were determined on the Finecare™ FIA Meter Plus FS 113 immunofluorescence analyzer (Wonfo). Newborns were evaluated on the Apgar scale and the S100 β protein on Finecare™ FIA Meter Plus FS 113 (Wonfo). Renal function was assessed based on urea, serum creatinine, glomerular filtration rate (Cystatin C), and Finecare™ FIA Meter Plus FS 113 (Wonfo) microalbumin. The hemostasis system was studied on the OCG-102 optical coagulometer (Wonfo) (Point-of-care Testing). Studies have shown that the use of low-volume infusion therapy in patients with suspected massive blood loss stabilizes the hemodynamic profile and CSF, creates moderate autohemodilation, without the development of dilution coagulopathy. Patients who received high volume infusion therapy had a significant increase in NT-proBNP more than 3 times the baseline values and showed acute kidney injury (AKI) already in the early stages of the study, with maximum manifestation by the end of the first day. For the early diagnosis and treatment of AKI, the study of microalbumin and and GFR with Cystatin C is recommended. Spinal anesthesia with hyperbaric Longocaine Heavy solution in combination with Quanax is a safe option for anesthesia in patients without severe massive blood loss during cesarean section.

Keywords: hemorrhage, Quanax, Reosorbilact, pH, Brain natriuretic peptide prohormone (NT-proBNP), Cystatin C, S100 β protein, microalbumin, APTT.

Одной из основных задач глобальной стратегии охраны здоровья женщин, детей и подростков на 2016–2030 годы, является значительное снижение предотвратимой смертности и обеспечения благополучия населения [19].

Ежегодно около двух третей рождений в мире происходят в условиях неприемлемо высокой материнской и неонатальной смертности [21] и где риск смерти из-за послеродового кровотечения (ПРК) самый высокий. ПРК встречается примерно у 3–5% рождения, с большими региональными различиями..

Около 25% в год около 300 000 случаев материнской смертности связаны с осложнениями послеродового кровотечения [24]. Послеродовое кровотечение продолжает оставаться ведущей предотвратимой причиной материнской заболеваемости и смертности во всем мире.

Кровотечения составляют 8% материнской смертности в развитых регионах мира и 20% материнской смертности в развивающихся регионах. Несмотря на многочисленные исследования посвященные оптимальной терапии кровотечений, применение фибриногена, транексамовой кислоты, VII фактора, концентрата протромбинового комплекса, сбалансированная инфузионно - трансфузионная терапия, является потенциально решающим в лечении послеродового кровотечения [10].

Одним из ключевых вопросов интенсивной терапии у пациентов с кровотечениями, является стратегия внутривенной жидкостной реанимации, когда ошибки чреваты грозными осложнениями - неконтролируемой коагулопатией, кровопотерей или перегрузкой жидкостью [25,26].

В клинических исследованиях было показано, что либеральная инфузионная терапия, имеет пагубное влияние на несколько аспектов исхода пациента: развитию поликомпармент-синдрома,

сердечно-легочные осложнения, анастомозную недостаточность, длительность пребывания в стационаре, продолжительность искусственной вентиляции легких и смертность [7,17,18,25]. Несбалансированные стратегии внутривенной реанимации приводят к истощению факторов свертывания и обострению коагулопатии разведения, создавая синдромы компарментов.

Коагулопатия, развивается у 50% пациентов с объемом инфузии 3000 мл и у 70% при 4000 мл и более [2,8].

Помимо применения инновационных хирургических технологий, не менее важную роль играет и анестезиологический менеджмент.

Во время инфузионной терапии, помимо типа жидкости (коллоид или кристаллоид) и скорости инфузии, необходимо определять цели и пределы безопасности. Цель инфузионной терапии, стабилизация основных систем жизнеобеспечения. Пределы безопасности включают распознавание признаков и симптомов объемной перегрузки, отека легких, гипоксемии и сердечной недостаточности. Исследования последних лет показывают, что реанимационные мероприятия, связанные с массивной инфузионной терапией, приводят к большему количеству осложнений, чем малообъемная инфузионная терапия, гипотензивная реанимация с целевым СДД в пределах 65 мм.рт.ст. и нормоволемией [14,15].

Рекомендации ВОЗ и многонациональные руководства по кровотечениям последних лет, показали, что основным плазмозамещающим раствором, являются сбалансированные кристаллоидные растворы [1,11,12,23].

В тоже время, 0,9% NaCl, однозначно не рекомендован для восполнения ОЦК при гиповолемических состояниях, за исключением гипохлоремии [11,18,23].

Согласно опубликованным данным последних лет по управлению кровотечениями, терапия должна быть направлена на необходимость использования низкообъемной (малообъемная) волемической терапии до хирургического гемостаза с ограниченным введением кристаллоидов, поскольку частота развития ранней коагулопатии прямо пропорциональна объему инфузионной терапии [2,9,14,18,20,22].

Малообъемная инфузионная терапия сбалансированными полиэлектrolитными гиперосмолярными кристаллоидными растворами способствует первичной активации капиллярного кровотока, мобилизации жидкости из отекающих клеток эндотелия, эритроцитов и интерстиция в сосудистое русло за счет создания осмотического градиента между этими клетками, интерстицием и плазмой крови [3,20,22].

Обоснованность их применения при гиповолемическом (геморрагическом) шоке очевидна - при общей осмолярности в 891 мосмоль/л, они в 3 раза превышают осмолярность плазмы. Вызывают достаточно быстрое в течение 1 часа поступление

жидкости из интерстициального пространства в сосудистое русло, увеличивая ОЦК за счет плазмы. Донатор резервной щелочности натрия лактат корректирует метаболический ацидоз, коррекция которого происходит без резких колебаний pH [3].

Цель - изучение влияния кристаллоидных растворов, на основные системы жизнеобеспечения женщин при кесаревом сечении с высоким риском периперационного кровотечения.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование, выполненное в Республиканском специализированном научно – практическом медицинском центре Акушерства и Гинекологии МЗ РУзб., г. Ташкент.

Беременные женщины случайно распределялись для создания сопоставимых групп (возраст, вес, срок гестации и экстрагенитальная патология) таблица 1. Ни врач, ни беременная женщина не знали, в какую группу попали при рандомизации.

Таблица 1.

Распределение беременных женщин по возрасту, весу и экстрагенитальной патологии в исследуемых группах

Группа	Возраст (лет)	ИМТ	Анемия легкой степени
I (n=57)	31,2±0,4	30,5±0,3 %	17 (29,8%)
II (n=58)	30,8±0,61	31,3±0,58 %	16 (27,6%)

Исследования проведены у 115 беременных и родильниц I -я группа - 57, II – 58 при акушерских операциях по поводу вращении плаценты в сроке гестации 37 – 38 нед. Критерии включения: установленный на предоперационном этапе диагноз центральное предлежание с вращением плаценты (ультразвуковая диагностика) с последующим клиническим и гистологическим подтверждением диагноза, плановый характер операции кесарева сечения, отсутствие тяжелой экстрагенитальной патологии [13]. Риск анестезии по ASA II ст., без патологии со стороны заболевания почек и нормальной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) не ниже 80 мл/мин.

В качестве анестезиологического пособия, в группах применяли спинальную анестезию (САН) 0,5% раствором лонгокаина хеви «Юрия – Фарм» в качестве адьюванта использовали Кванадекс 10 мкг [6,16,27] на уровне L II - L IV. Доза местного анестетика рассчитывалась согласно предложенной формулы [4]. Оперативное вмешательство начинали через 5-8 мин после интратекального введения местного анестетика. Вазопрессорную поддержку при необходимости проводили непрерывной инфузией фенилэфрином 0,2 мкг/кг/мин.

Инфузионная программа строилась согласно предложенным рекомендациям по ограничительной инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов, раннего применения протокола массивной гемотрансфузии [1,9,13,16] и управляемой артериальной гипотонии в пределах среднего динамического давления (СДД) 65 мм.рт.ст., с использованием в качестве преинфузии в I – II группе сбалансированного кристаллоидного раствора 15 – 20 мл/кг; во II – III – сбалансированный полиэлектrolитный гиперосмолярный кристаллоидный раствор Реосорбиакт (осмолярность 891 мосмоль/л) 10 – 15 мл/кг. Преинфузию проводили за 10 - 15 минут до начала оперативного вмешательства. С последующим введением на этапах операции сбалансированного кристаллоида и компонентов крови согласно протоколу массивной гемотрансфузии [1,9,14,26].

Основные системы жизнеобеспечения оценивали по общепринятым клиническим признакам, среднее динамическое давление (СДД), частота сердечных сокращений (ЧСС), SpO₂, электрокардиограмма (ЭКГ) монитор ЮМ – 300 (ЮТАС - Украина).

Центральную гемодинамику оценивали методом эхокардиографического исследования, с помощью аппарата Sono Scape ST Model - 200 линейным мультисекторным датчиком 4–15 МГц. Изучали следующие показатели гемодинамики: ЧСС – частота сердечных сокращений (уд/мин); сердечный выброс (cardiac output - CO) оценивали по СИ - сердечному индексу

(Cardiac index - CI) (л/мин.м²) и ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление (дин.с.см⁵).

КЩС, электролиты крови, лактат, глюкозу и гематокрит изучали на газоанализаторе “BGA -103” Wondfo (Rain Sen Da). Преимущества данного оборудования (Point – of – care- testing) – тестирование на месте обслуживания (в операционной и реанимации), для быстрого измерения и анализа газов крови, электролитов и метаболитов в пробе крови пациента. Он основан на электрохимическом методе для определения pH, pCO₂, pO₂, K⁺, Na⁺, Ca⁺⁺, Cl⁻ глюкоза, лактат, а также на методе спектроскопии электрохимического импеданса для определения Hct. Прогормон мозгового натрий уретического пептида (NT-proBNP) и S – 100β оценивали на иммунофлюорисцентном анализаторе Fineware™ FIA MeterPlus/FS 113 (Wondfo). Новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1 и 5 минуте. Определение объема кровопотери проводилось гравиметрическим способом.

Функцию почек оценивали по скорости клубочковой фильтрации (СКФ) высчитывали по формуле с использованием показателя Цистатина С (мл/мин/1,73м²) и микроальбумину (MAU мг/л), который определяли на иммунофлюорисцентном анализаторе Fineware™ FIA MeterPlus/FS 113 (Wondfo). Систему гемостаза, активированное парциальное тромбопластиновое время (APTT) определяли на оптическом коагулометре OCG – 102 (Wondfo) (Point – of – care- testing) .

Исследование проводили на V этапах: I – исход, II – через 5 минут после окончания инфузии, III – через 15 минут после извлечения плода, IV – после создания гемостаза, V – после окончания операции.

Исследование функции почек проводили на VI этапах: I – исход до операции, II – через 15 минут после окончания операции, III – через 6 ч после окончания операции, IV – через 12 ч, V – 24 и VI – через 48 ч.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы «Excel» и коэффициента ранговой корреляции Пирсона. Статистически значимая разница между показателями принималась при P<0,05.

Результаты исследования и их обсуждение. Исходные показатели основных систем жизнеобеспечения, характеризовались гипокинетическим типом кровообращения, показатели кислотно основного состояния, функции почек и гемостаза находились в пределах физиологических границ (табл.2, рис.1).

Учитывая возможную кровопотерю при данной патологии и фармакологические свойства используемых препаратов, предварительную инфузионную терапию кристаллоидными растворами в исследуемых группах заканчивали за 10 – 15 минут до начала оперативного вмешательства.

После инфузионной нагрузки (II – этап), отмечали достоверное увеличение ЧСС в I – й группе на 5,9%, при этом рН и рО₂ были достоверно ниже относительно исхода. Инфузионная нагрузка в – I –й группе приводила к значительному увеличению NT-proBNP на 334,6 % (P<0,05), лактат увеличивался соответственно на 17,1% (P<0,05), а АРТТ на 8,1% (P<0,05) по отношению к исходным величинам (табл.2, рис.2,3).

На III – м этапе после извлечения плода, отмечали достоверное увеличение гемодинамических показателей в обеих исследуемых

группах относительно исходных величин и предыдущего этапа исследования. При этом изменения рН, рО₂ и рСО₂ не выходили за пределы физиологических величин. NT-proBNP в I –й и во II – й группе, по прежнему оставался выше исходных показателей на 383 – 138% относительно исхода и на 14,6 – 25,4% предыдущего этапа исследования (P<0,05). Лактат и АРТТ в I –й группе, также были выше исходных величин соответственно на 40,7 и 10,9 % (P<0,05). В то время, как во II – й группе, лактат снижался на 38% (P<0,05), относительно исходных показателей (табл.2, рис.2,3).

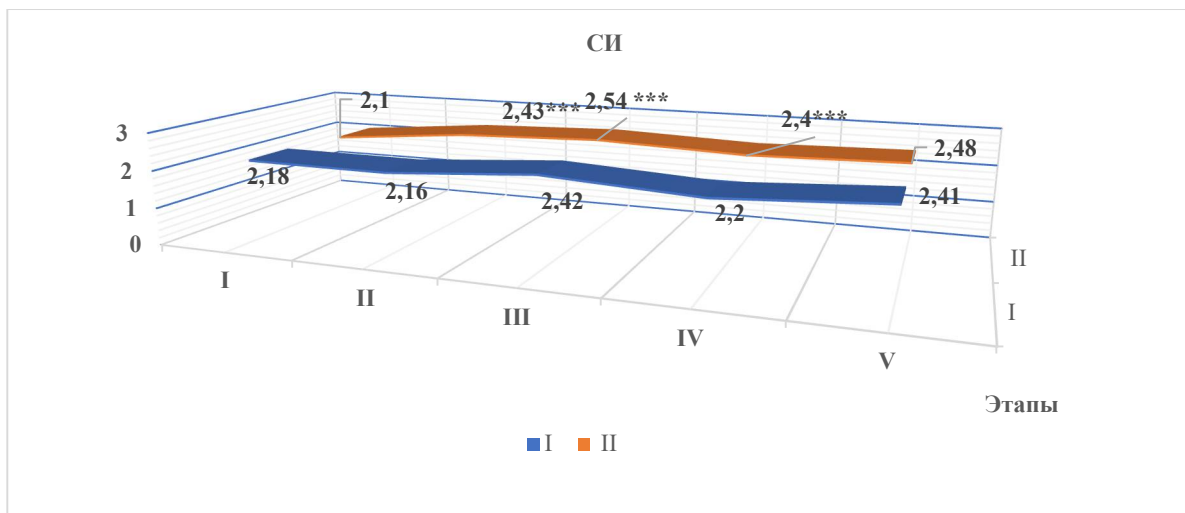


Рис. 1. Изменения СИ на этапах операции. *** - достоверность отличий между I –й и II –й группами.

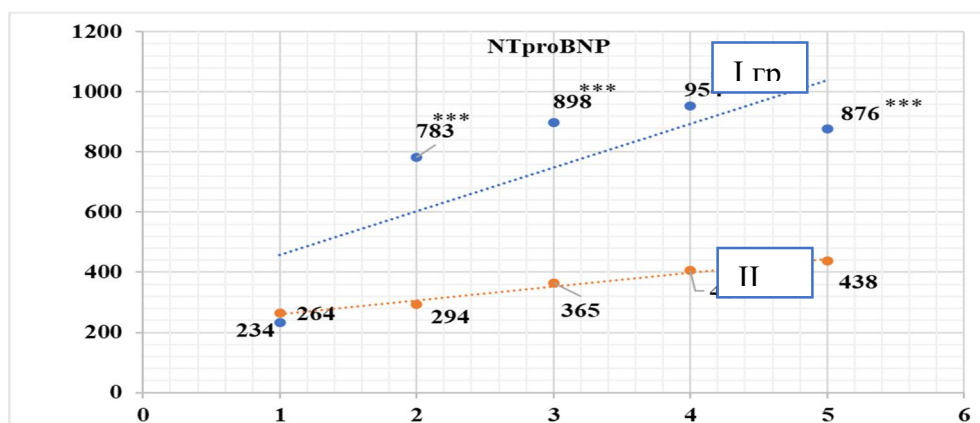


Рис. 2. Изменения NTproBNP на этапах операции. *** - достоверность отличий между I –й и II –й группами.

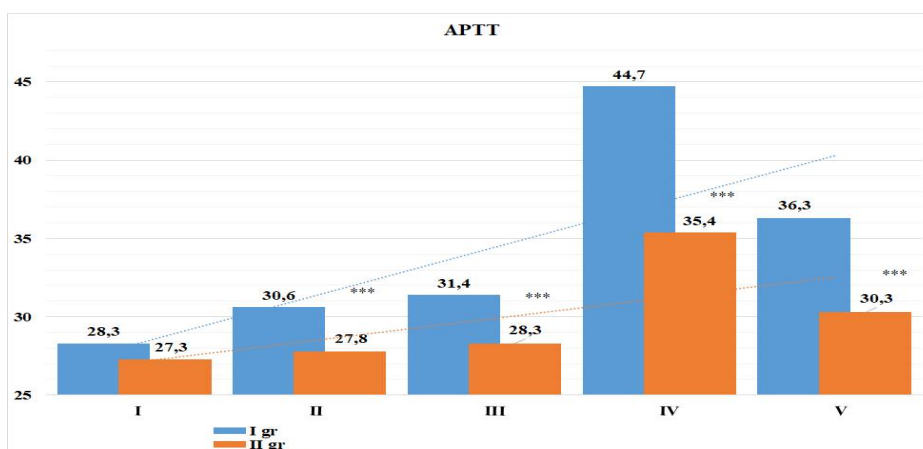


Рис. 3. Изменения АРТТ на этапах операции. *** - достоверность отличий между I –й и II –й группами.

На IV – м этапе после контроля за повреждением, остановленным кровотечением и возмещением ОЦК в исследуемых группах отмечали, достоверное увеличение ОПСС на 18,6 -10,6% и ЧСС на 18,5- 7,4% относительно исхода (P<0,05). При этом минутная производительность сердца во II – й группе

была на 14,2% (P<0,05) выше исходных показателей. NT-proBNP по прежнему оставался высоким относительно исхода и предыдущего этапа как в I –й так и во II –й группе на 407,6 – 154,1% и 6,2 – 11,5 % (P<0,05), при этом время АРТТ удлинялось

на 1,6 – 1,3 ($P<0,05$) раза по отношению к исходным показателям и в 1,4 – 1,3 ($P<0,05$) к предыдущему этапу (табл.2, рис.1,2,3).

Со стороны кислотно – основного состояния крови, также отмечали достоверное снижение pH, pO_2 относительно исхода соответственно на 0,5 – 0,2 % и 33,9 – 11,5% ($P<0,05$), pCO_2 в I – й и во II – й группе на 20,5 – 7,8% был выше исхода ($P<0,05$), при этом лактат значительно увеличивался относительно исходных показателей и предыдущего этапа соответственно на 221,4 – 126,6 и 157 – 195,8% ($P<0,05$) (табл.2).

После окончания операции (V этап), отмечали стабильный гемодинамический профиль, при этом CI, ОПСС, СДД и ЧСС достоверно увеличивались относительно исхода в I – й группе, при этом во II – й наблюдали достоверное увеличение CI, ОПСС и СДД соответственно на 18, 11,3 и 37,8% ($P<0,05$). NT-proBNP по прежнему сохранял высокие показатели относительно исхода, как в I – й так и во II – й группе на 374,3 – 76,1% ($P<0,05$), при этом к предыдущему этапу в I – й группе он был ниже на 8,2% ($P<0,05$). На фоне улучшения гемодинамической обеспеченности и восстановления кислородно – транспортной функции крови, по прежнему сохранялся более низкий уровень pH и pO_2 относительно исходного этапа исследования соответственно на 0,3 и 13,7% ($P<0,05$), в I – й группе, pCO_2 также был выше на 17,9% ($P<0,05$). Во II – й же группе pO_2 по-прежнему оставался также ниже исхода на 3,5 %, pCO_2 выше на 5,2% ($P<0,05$). Лактат артериальной крови по прежнему оставался выше исходных величин соответственно на 271,4 – 140% в I – й группе и во II – й и к предыдущему этапу соответственно на 22,5 – 10,5% ($P<0,05$), при этом время АРТТ удлинялось на 1,6 – 1,3 ($P<0,05$) раза по отношению к исходным показателям и в 1,4 – 1,3 ($P<0,05$) к предыдущему этапу (табл.2, рис.1,2,3).

В связи с высоким риском развития массивной кровопотери, с целью предварительной инфузионной нагрузке перед началом операции, применяли различные варианты инфузионной терапии. Традиционную, с использованием сбалансированных кристаллоидных растворов 15 – 20 мл/кг (I гр.) и ограничительную малообъемную инфузионную терапию сбалансированным гипертоническим кристаллоидным раствором Реосорбिलाкта 10 – 15 мл/кг (II гр.).

После проведения преинфузии, реакция основных параметров гомеостаза, показала неоднозначную картину на инфузионную нагрузку различных по объему и свойству кристаллоидных растворов. Так в I группе, после окончания инфузии отмечали резкое увеличение NT-proBNP (334%), что было связано с быстрым введением кристаллоидных растворов и достаточно большим его объемом (1200 – 1500 мл), что также приводила к достоверному снижению CI, pH и pO_2 , увеличению лактата и АПТВ на 17,1 и 6,3% ($P<0,05$). Исследования проведенные после остановки кровотечения и восполнения ОЦК, показали относительную стабильность гемодинамике, умеренно выраженный метаболический и дыхательный ацидоз, NT-proBNP в I – й группе по прежнему оставался на достаточно высоких цифрах и в 4,1 раза превышал исходные показатели, при этом АРТТ

увеличивалось в 1,6, что требовало дополнительного введения транексамовой кислоты и свежзамороженной плазмы. Окончание операции, характеризовалась стабилизацией основных параметров гомеостаза. Однако имели более выраженные изменения в I – й группе относительно II – й (табл.2, рис.1,2,3).

Изменения во II группе, имели не столь выраженный характер чем в I – й. Мозговой натрий уретический пептид, после преинфузии и восполнения ОЦК, был значительно ниже по сравнению с I – й группой в 2,6 и 2,3 раза ($P<0,05$). После окончания операции отмечали стабильный гемодинамический профиль, кислотно – основного состояния и системы гемостаза относительно I – й группы (табл.2, рис.1,2,3).

Имело место прямая достоверная отрицательная взаимосвязь ($r=-0,73$ при $p>95\%$), чем выше NTproBNP тем ниже CI в I – й группе, после контроля за повреждением, остановленным кровотечением и восполнением ОЦК.

Во всех исследуемых группах, новорожденные при рождении не имели признаков дистресса плода таблица. При этом S -100 β был в пределах референсных нормальных значений, что указывало на отсутствие гипоксически – ишемических повреждений головного мозга новорожденных (таблица 3).

Одним из наиболее частых осложнений массивных кровопотерь, является острое повреждение почек (ОПП) обусловленной преренальными факторами – острой гиповолемией. В связи с чем нами была проведена оценка функции почек в ближайшем послеоперационном периоде.

СКФ в I – й группе после окончания операции была существенно снижена и составляла $33,2 \pm 1,4$ мл/мин/1,73 и в 2,6 раза ниже исходных величин ($P<0,05$), такая тенденция сохранялась практически на всех этапах исследования и только через 48 ч повышалась до $58,4 \pm 1,2$ мл/мин/1,73, что соответствует умеренно сниженной СКФ. Во II – й группе СКФ соответствовала значениям незначительно сниженной фильтрации в пределах 65 мл/мин/1,73, через 48 часов значения СКФ соответствовали оптимальным величинам (таблица 4, Рис.4).

Острое повреждение почек оценивали по общепринятой классификации KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int Suppl 2012; Issue 1: 1–126). ОПП I стадии выявляли уже к концу оперативного вмешательства (II) в I – й группе, которая сохранялась до 48 часов (VI этап) таблица 4. В то время как во II – й группе согласно KDIGO, явлений ОПП не имело место.

Высокие значения микроальбумина наблюдали уже в конце операции в обеих исследуемых группах и на протяжении всех этапов исследования, что указывало на первичное поражение клубочков нефрона. Изменение количества микроальбумина носили более выраженный характер в I – й группе уже в конце операции (II) и был выше исхода в 55,8 раза, достигая максимума к концу первых суток (V) в 58,8 раз, в то время как во II – й он был выше на 25,7 и 18,2 раза ($P<0,05$) (таблица 4).

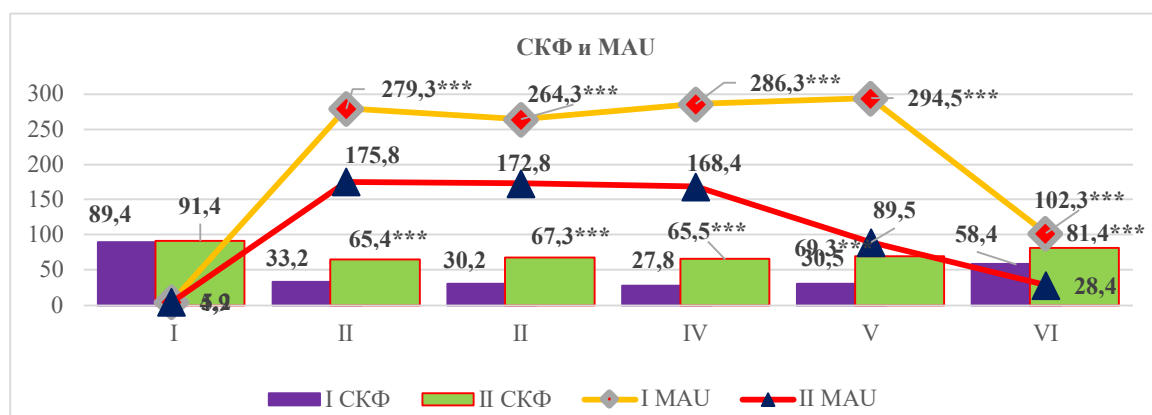


Рис. 4. Изменения СКФ и MAU на этапах операции. *** - достоверность отличий между I-й и II-й группами ($P<0,05$).

Проведенные исследования направленные на раннее выявление ОПП, показали, что ранними проявлениями острого повреждения

почек, являются микроальбуминурия и снижение СКФ (Цистатин С) таблица 4.

Оперативное вмешательство, с использованием современных хирургических технологий, позволило значительно уменьшить объем кровопотери 1672,4±49,3 в I – й группе и 1332,4±51,36 мл (P<0,05) во II – й и не допустить ее массивного характера. Общий объем инфузионной терапии плазмозаместителями (кристаллоидами) составлял в I – й группе 3309,4±56,5 и 2780,2±46,3 мл во II – й (P<0,05). Достоверное различие между группами, общего объема кровопотери и плазмозамещения, были связаны с тем, что в I – й группе использовали большее количество введенных кристаллоидных растворов по сравнению со II – й где применяли малообъемную ограничительную инфузию гипертоническими растворами. Введение большего объема неизбежно приводило к коагулопатии разведения различной степени тяжести. В 9 случаях (18,7%) случаях с целью поддержания гемодинамического профиля использовали волюстем (Гидроксизилиловый крахмал -130/0,4) в объеме 800 мл в I – й группе и 7 (14,2%) во II – й. Кровопотеря более 50% от ОЦК имела место у 4 (8,3%) женщин I – й группы и 3 (6,1%) во II – й, эти пациентки не вошли в группу исследований. Возмещение компонентами крови (эритроциты, плазма, криопреципитат) осуществлялось в 29 (60,4%) случаях I – й группы и 18 (36,7%) во II – й. Расход транексамовой кислоты также был выше в I – й группе в течение 1 часа (табл. 5).

В случае нестабильной гемодинамике (снижение СДД<65 мм.рт.ст.), коррекция гипотонии проводилась фенилэфрином.

Стоит обратить внимание на то, что введение Реосорбилакта не приводило к увеличению лактоацидоза (дилуционному ацидозу), затрат кислорода на метаболизм извне лактата и не мешал диагностическому использованию лактата, как важного маркера гипоксии.

Отличительной особенностью данного исследования, явилось

проведение сравнительной оценки различных сбалансированных кристаллоидных растворов, на основные системы жизнеобеспечения рожениц и родильниц при массивных акушерских кровотечениях.

Выводы

1. Рестриктивная (малообъемная) инфузионная терапия с применением гипертонического сбалансированного кристаллоидного раствора (Реосорбилакт) в качестве преинфузии у пациенток с вращением плаценты, стабилизирует гемодинамический профиль и КЩС, создает умеренную аутогемодилюцию, без развития дилуционной коагулопатии.

2. Использование сбалансированных кристаллоидных растворов до выполнения спинальной анестезии, приводит к значительному росту NT-proBNP в 3,3 раза, что указывает на развитие перегрузки кровообращения в ответ на инфузию, увеличение АРТТ в 1,6, что требовало дополнительного введения транексамовой кислоты и свежемороженой плазмы.

3. У пациенток I группы, у которых проводилась либеральная инфузионная реанимация, уже к концу операции отмечали ОПП, с максимальным проявлением к концу первых суток. Для ранней диагностики и лечения ОПП, рекомендовано исследование микроальбумина и СКФ по цистатину С.

5. Спинальная анестезия гипербарическим 0,5% раствором лонгокаина хеви в сочетании с Квандаксом, безопасный вариант анестезиологического пособия у пациентов без тяжелой массивной кровопотери.

6. Проведенные исследования показывают прямую достоверную отрицательную взаимосвязь между NTproBNP и сердечным индексом в группе с высокообъемной инфузионной терапией, чем выше мозговой натрий уретический пептид, тем ниже CI.

Использованная литература:

- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Белокриницкая Т.Е., и соавт. Интенсивная терапия и анестезия при внематочной беременности. Клинические рекомендации (Протокол лечения). МЗ РФ № 15-4/10/2-729 от 06.02.2017г. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии, 2017, том 16, №5, с. 69–77.
- Богнат, А. К. Квинтэссенция семинара по инфузионной терапии и контролю волемического статуса, прошедшего 14-19 июля 2014 года в г. Зальцбурге, Австрия. // Медицина неотложных состояний. – 2015.-№7.. - С.155-159.
- Лоскутов О. А., Недашковский С. М., Бабак С. И. и др. Современные подходы к коррекции гемодинамических нарушений у больных с тяжелой сочетанной травмой. // Периоперационная терапия. -2020.-Т.3.-№1.-С.21- 26.
- Маршалов Д.В., Шифман Е. М., Салов И. А., Петренко А. П. Коррекция дозы местного анестетика при спинальной анестезии у беременных с ожирением. // Анестезиология – реаниматология. -2014.-№5.-С.19 – 23.1.
- Плахотина Е.Н., Белоусова Т.Н., Куликов И.А., и др. Выбор анестезиологического пособия при органосохраняющих операциях по поводу вращающейся плаценты. Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь. 2020;9(2):221–230.
- Alison M., Ayadi E.I., Nuriya R., et al. Advances in the treatment of postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol. 2013;8(6):525-537.
- Alexander J Butwick., Lawrence T. Transfusion and coagulation management in major obstetric hemorrhage. // Curr Opin Anaesthesiol. 2015 Jun;28(3):275-84;
- Alexander P. J., et al. Transfusion strategies in bleeding critically ill adults: a clinical practice guideline from the European Society of Intensive Care Medicine. // Intensive Care Med/- 2021/- <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06531-x>
- Cannon Jeremy W. Hemorrhagic Shock. // N Engl J Med 2018.
- . Chowdhury A.H., Cox E.F., Francis S.T. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and Plasma-Lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. // Ann Surg. 2012; 256:18–24.
- Ekelund K., Hanke G. Hemostatic resuscitation in postpartum hemorrhage - a supplement to surgery// Acta Obstet Gynecol Scand. 2015 Jul;94(7):680-692/
- Grant T.R., Ellinas E.H., Kula A.O., Muravyeva M.Y. Risk-stratification, resource availability, and choice of surgical location for the management of parturients with abnormal placentation: a survey of United States-based obstetric anesthesiologists. // Int J Obstet Anesth. 2018 May;34:56-66.
- Heiko Lier., Christian von Heymann., Wolfgang Korte. Peripartum Haemorrhage: Haemostatic Aspects of the New German PPH Guideline. // Transfus Med Hemother. 2018 Apr;45(2):127-135.
- Hussmann B., Lefering R., Waydhas C., et al. Does increased prehospital replacement volume lead to a poor clinical course and an increased mortality? A matched-pair analysis of 1896 patients of the Trauma Registry of the German Society for Trauma Surgery who were managed by an emergency doctor at the accident site. Injury. 2013;44(5):611–7.
- Ioscovich A., Shatalin D., Butwick A.J., et al. Israeli survey of anesthesia practice related to placenta previa and accreta. // Acta Anaesthesiol Scand. 2015
- Malbrain M.L., Roberts D.J., Suqrue M., et al. The polycompartment syndrome: a concise state-of-the-art review. // Anaesthesiol. Intensive Ther. 2014; 46 (5): 433-50.
- Manu L.N.G. et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: A systematic review with suggestions for clinical practice. // Anaesthesiology Intensive Therapy. -2014, vol. 46, no 5, 361–380; WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. -2017.
- Organizacion Mundial de la Salud. Estrategia Mundial para la Salud de la Mujer, el Nino y el Adolescente 2016-2030. 2015

19. Portello CA, Schoenfeld JC. Hypertonic saline in critical illness – A systematic review. *Journal of Critical Care* [Internet]. Elsevier BV; 2017.
20. Population Reference Bureau (PRB). 2021 World population data sheet. Special focus on global fertility. 2021. Accessed September 12, 2021
21. Portcullis C.A., Schiphol J.C. Hypertonic saline in critical illness – A systematic review. *Journal of Critical Care* [Internet]. Elsevier BV; 2017.
22. Brouilly A, Loutrel O, Cinotti R, et al. Balanced versus chloride-rich solutions for fluid resuscitation in brain-injured patients: a randomised double-blind pilot study.// *Crit Care* 2013; 17:R7
23. Say L, Chou D, Gemmill A, et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob Health*. 2014.
24. Sanchez M., Jimenez-Lendinez M., Cidoncha M., et al. Comparison of fluid compartments and fluid responsiveness in septic and non-septic patients. *Anaesth. Intensive Care*. 2011; 39 (6): 1022-9;
25. Sibylle A., Kozek-Langenecker., Aamer B., et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines//*Eur J Anaesthesiol* 2017;34:332–395.
26. Sun Y., Xu Y., Wang G.N. Comparative evaluation of intrathecal bupivacaine alone, bupivacaine-fentanyl, and bupivacaine-dexmedetomidine in caesarean section. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65(9):468–472.



УДК: 617.735 - 007.281 – 089

**Клычев Спартак Ильхомович**Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Юсупбаев Рустам Базарбаевич**Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**СОСТОЯНИЕ ОВАРИАЛЬНОГО РЕЗЕРВА ПРИ КИСТЭКТОМИЯХ У ЖЕНЩИН С БЕСПЛОДИЕМ****For citation:** Klychev Spartak Ilhomovich, Yusupbaev Rustam Bazarbaevich, Ovarian reserve after cystectomies in infertile women, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 156-165<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8310729>**АННОТАЦИЯ**

В данной статье представлен ретроспективный и проспективный анализ предоперационных, интраоперационных, а также долгосрочных послеоперационных данных у больных бесплодием подвергшихся лапароскопическому удалению кист яичников, во время чего использовались различные виды гемостаза.

Ключевые слова: лапароскопия, кисты яичников, бесплодие, овариальный резерв, гемостаз.**Klychev Spartak Ilhomovich**Republican specialized
scientific and practical medical center
obstetrics and gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Yusupbaev Rustam Bazarbaevich**Republican specialized
scientific and practical medical center
obstetrics and gynecology
Tashkent, Uzbekistan**OVARIAN RESERVE AFTER CYSTECTOMIES IN INFERTILE WOMEN****ABSTRACT**

In current paper have been analyzed preoperative, intraoperative and long-term postoperative data's of infertile patients after laparoscopic ovarian cystectomy procedures with utilizing different hemostasis techniques.

Keywords: Laparoscopy, ovarian cysts, infertility, ovarian reserve, hemostasis**Klychev Spartak Ilhomovich**Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya
ilmiy va amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, Uzbekiston**Yusupbaev Rustam Bazarbaevich**

Respublika ixtisoslashtirilgan
akusherlik va ginekologiya
ilmiy va amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, Uzbekiston

BEPUSHT AYOLLARDA TUXOMDON KISTALARINING LAPAROSKOPIK OLISHDA TUXUMDON ZAXIRASINI XOLATI ANNOTATSIIYA

Mazkur makola doirasida bepust bemorlardagi tuxumdon kistalarini laparoskopik olish amaliyoti jarayonida turli kon tuxtatish usullar va energiyalar kullashning intraoperativ va kiska mudatli postoperativ ma'lumotlarni taxlili keltirilgan.

Kalit so'zlar: Laparoskopiya, tuxumdon kistalari, bepustlik, tuxumdon rezervi, kon tuxtatish usullari.

Следует отметить, что в соответствии с данными показателями ВОЗ от 2000 года в мире в среднем бесплодный брак выявляется с частотой 15%, при этом её показатели колеблются в пределах 9 – 30%, достигая максимальных значений в субсахаральной Африке. При этом в странах центральной Азии в соответствии частота выявления бесплодия равняется 17%. Такая вариабельность показателей частоты выявления бесплодия является следствием различия в распространённости имеющихся факторов риска в странах Мира. Так если в развитых странах основными факторами, определяющими развитие бесплодие, являются: планирование беременности в позднем репродуктивном возрасте, ожирение, адинамия, либо чрезмерные физические нагрузки, неправильная диета, курение, психологическое перенапряжение, чрезмерное использование алкоголя и/или кофенна, загрязнение окружающей среды поллютантами и химическими агентами; то в развивающихся странах одним из самых важных факторов является инфекционные заболевания половых путей, а также инфекция передающаяся половым путём [25, 36].

Имеющие данные указывают, что на сегодняшний день среди бесплодных пар те или иные нарушения в репродуктивной функции выявляются у 35% мужчин и у 65% женщин. Говоря о структуре женского бесплодия то, усреднённая его структура в странах Мира выглядит таковой: 40% овуляторная дисфункция, 40% трубная и тазовая патология, 10% бесплодие неясного генеза, и наконец 10% необычные причины (в т.ч. миома матки, кисты яичников и пр.) [25, 30, 35].

Сохранение фертильности остается основной задачей репродуктивной хирургии. Одной из наиболее распространенных (25—40%) в гинекологической практике патологий, ассоциированной с женским бесплодием, является эндометриоз. Это хроническое доброкачественное эстроген зависимое заболевание наблюдается у 5—10% женщин репродуктивного возраста и определяется как наличие активной ткани эндометрия вне полости матки [27].

Эндометриозидные кисты яичников (ЭКЯ) встречаются у 17—44% женщин с эндометриозом. Эндометриомы независимо от их размера повреждают яичники, вызывая механическое натяжение тканей.

Преимуществами лапароскопических вмешательств в лечении кист яичников являются: малая интраоперационная кровопотеря, меньшая интенсивность болевого синдрома в послеоперационном периоде, быстрое восстановление трудоспособности, высокое качество жизни, а также высокая рентабельность [29, 31]. Наличие эндометриозидных кист приводит к образованию массивных плотных спаек между яичником, маточной трубой и широкой маточной связкой, что также снижает вероятность наступления беременности. Эндометриома яичника во время цикла вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) может затруднять визуализацию и подсчет фактического количества фолликулов, вызывая сложности во время извлечения ооцитов. При хирургическом лечении снижение ОР оперированного яичника возникает вследствие удаления здоровой ткани, а также из-за термического повреждения нормальных фолликулов во время электрического гемостаза. Для успешного преодоления бесплодия при эндометриозе необходимо использовать сочетанный подход к лечению, включающий хирургическое, гормонотерапевтическое лечение и методы ВРТ. Самая большая проблема в оперативном лечении эндометриом заключается в обеспечении полного удаления кисты и снижении риска рецидивов при сохранении ОР [1,4]. Лапароскопия признана «золотым стандартом» в лечении доброкачественных образований

яичников. Однако частота наступления беременности после оперативного лечения колеблется от 20 до 50% в 1-й год после операции и снижается на 4% каждый последующий год [8,9]. При выполнении лапароскопического иссечения кист яичников ложе кисты, представляющие из себя остатки тканей яичника, кровоточат ввиду чего возникает необходимость в осуществлении гемостаза, который может быть реализован с применением различных способов. Таким образом, щадящие методы хирургических вмешательств на детородных органах являются приоритетными, так как в первую очередь необходимо помнить о сохранении репродуктивного потенциала женщин.

Учитывая вышеизложенное, целью нашего исследования явилось совершенствование хирургических подходов к обеспечению гемостаза при удалении кист яичников, позволяющих максимально сохранить функциональное состояние яичника.

На сегодняшний день имеются различные методы оценки овариального резерва после цистэктомии. К индикаторам оценки репродуктивного потенциала являются - частота наступления беременности у женщин, частота успешности, перенесших программ ВРТ. Среди клинко-инструментальных методик оценки ОР применяются: двухмерные ультразвуковые маркеры яичников, такие как объем подсчет количества АФ, цветовое доплеровское картирование, васкуляризация и измерение объема яичников; эндокринные маркеры овариального резерва, включая измерение сывороточных значений АМГ и ФСГ.

Материал и методы: в соответствии с целями и задачами исследования мы изучали морфофункциональность ткани яичников 160 пациенток с бесплодием, сочетанным с ЭОЯ (97) и ЗТ (63). Анализировали морфофункциональность ткани яичников до и после лапароскопической кистэктомии с применением или без разных методов гемостаза (биполярная электрокоагуляция (БПК), механический гемостаз интраовариальными швами). Оценивали менструальную и репродуктивную функции пациенток. Всем женщинам в исследовании операции проведены лапароскопическим доступом по общепринятой методике. Длительность периода от диагностического подозрения на яичниковое образование до хирургического вмешательства в рамках настоящего исследования составляла от 3 месяцев до 7 лет.

Результаты и их обсуждение: установлено, что снижение ОР не зависит от гистотипа кисты, а решающее значение в степени повреждения ткани яичника имеет метод гемостаза [19, 20].

В современной хирургии широко используются методы рассечения тканей и остановки кровотечения с применением эффективных энергий, которые принято объединять термином «хирургическая энергия». Хорошо изучены моно- и биполярные методы электрокоагуляции, лазерная энергия (CO₂), неодимовый, криптоновый, гелий-неоновый лазеры). В последние годы появились многочисленные научные работы о применении в хирургии аргонплазменной коагуляции и ультразвуковой энергии. Альтернативным методом является использование местных гемостатических матриц, которые вызывают образование сгустка. Несмотря на множество публикаций о важности органосохраняющих операций у пациенток с доброкачественными образованиями яичников, исследования, затрагивающие проблемы влияния хирургического лечения с учетом глубины воздействия, немногочисленны и противоречивы [28]. В основе электрохирургии лежит преобразование в тканях электрической энергии в тепловую. Электроэнергия вызывает термическое воздействие на ткани, которое может быть использовано как для разрезания тканей, так и для коагуляции. При коагуляции тканей и

кровеносных сосудов достигается гемостатический эффект. В зоне применения высокой температуры обеспечиваются условия асептики и абластики. БПК является традиционным гемостатическим методом при лапароскопической цистэктомии. Это просто, быстро и не требует значительных хирургических навыков. Однако БПК может привести к локальному термическому повреждению яичника, вызывая снижение ОР. Несмотря на большой опыт хирурга, часть функционирующей ткани яичника неизбежно удаляется вместе со стенкой кисты, к которой она тесно припаяна. Использование БПК не рекомендуется из-за высокой вероятности рецидива и низкой частоты наступления спонтанной беременности. В отделении акушерства и гинекологии больницы Канбукс Самсунг в Сеуле сравнивали послеоперационное снижение ОР при использовании БПК и наложении шва на яичник после лапароскопической цистэктомии. Пациентки с эндометриомой яичника ($n=125$) разделены на две группы: БПК ($n=62$); ушивание яичника ($n=63$). В обеих группах уровень АМГ после операции был ниже, чем в предоперационном периоде. Установлено, что скорость снижения АМГ была значительно выше в группе БПК, чем в группе ушивания яичника ($42,2$ и $24,6\%$ соответственно, $p=0,001$). Таким образом, результаты данного исследования показали, что использование лигатур для хирургического гемостаза предпочтительнее в хирургии эндометриомы [17]. При анализе систематического обзора, проведенного Р. Deckers и соавт. в 2018 г., выявлены данные в пользу использования шовного материала для гемостаза, поскольку это обеспечивает сохранение функции яичников после цистэктомии. Доказательством служат и более высокие показатели

АМГ, КАФ, пиковой систолической скорости и объема яичников при наложении швов по сравнению с использованием БПК [10]. J. Xiao и соавт. (2019) также исследовали влияние методов гемостаза, электрокоагуляции и наложения шва на фертильность при лапароскопической цистэктомии яичников. Пациентки с двусторонними кистами яичников ($n=80$), которым проведена лапароскопическая цистэктомия, случайным образом разделены на две группы на основе выбора метода гемостаза: по 40 человек в группах шовного материала и электрокоагуляции. Анализ крови взят у всех пациенток до операции, через 1 и 6 мес после нее. Через 6 мес после операции уровни всех гормонов приблизились к своим начальным значениям, что свидетельствует о некотором восстановлении ОР [20]. В другом похожем исследовании, которое проведено в Иране Z. Asgari и соавт. (2016), показано, что при лапароскопическом удалении эндометриомы ушивание яичника уменьшает повреждение ткани яичника с сохранением ОР по сравнению с БПК [28]. Выбор использования электрокоагуляции или ушивания яичника должен быть оправданным, чтобы минимизировать степень повреждения нормальной ткани яичника [15]. В результате исследования Y. Wang и соавт. (2019) сделали вывод, что наложение шва по сравнению с коагуляцией приводит к меньшему снижению АМГ в послеоперационном периоде [24].

Что же касается нами полученных результатов, то средняя продолжительность операции у пациенток с ушиванием ложа кисты была несколько более длительной $83,6 \pm 1,4$ минут в сравнении с $65,2 \pm 1,2$ минутами у пациенток с БПК гемостаза, хотя данная разница и не достигла уровня статистической значимости (таблица 1).

Таблица 1.

Интраоперационные показатели больных бесплодием подвергшихся лапароскопическому удалению кист яичников

Показатель	БПК	МГ	Уровень значимости Р
Длительность (мин).	$65,2 \pm 1,2$	$83,6 \pm 1,4$	$>0,05$
Кровопотеря (мл.)	$17,3 \pm 0,2$	$43,1 \pm 0,7$	$<0,01$

Одновременно с этим статистическая обработка данных выявила что у пациенток при ушивании ложа кисты наблюдалась большая интраоперационная кровопотеря $43,1 \pm 0,7$ против $17,3 \pm 0,2$ мл при использовании БПК, при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$.

В рамках исследования также был проведен анализ зависимости длительности вмешательства от вида используемой энергии для осуществления гемостаза

При этом было обнаружено что наименьшая длительность операции имела место у пациенток с электрокоагуляционным гемостазом, а наибольшая продолжительность вмешательства была обнаружена у пациенток с механическим гемостазом. Следует отметить, что длительность хирургического лечения была менее продолжительной у пациенток с монополярным гемостазом в сравнении с биполярным. Тем не менее, непараметрический тест для нескольких независимых групп выявил что продолжительность операций не зависела от метода гемостаза и энергии и была статистически однородной.

Анализ послеоперационных данных, выявил, что у пациенток с механическим гемостазом уровень падения гемоглобина на 1-ые сутки послеоперационного периода был меньшим в сравнении с показателями у пациенток с использованием БПК метода гемостаза, хотя данная разница не была подтверждена при статистическом анализе.

Потребность в анальгетиках и сроки восстановления функции кишечника также были статистически однородными у обследуемых обеих групп. И наконец длительность послеоперационной госпитализации была статистически равной у всех исследуемых.

На 1 этапе исследования до операции 97 больным с ЭОЯ оценивали ОР по результатам трансвагинального УЗИ: диаметр образования и объем нормальной ткани яичника, морфологические характеристики и локализация, число, размеры АФ. Интраовариальный кровоток анализировали по результатам доплерометрии с изучением максимальной артериальной скорости (МАС) и расчетом индекса резистентности (ИР).

До операции по эхограммам 97 исследуемых размеры ЭОЯ колебались в пределе $2,5-6,0$ см, в среднем – $4,2 \pm 0,3$ см.

В ходе обследования нами было установлено, что в 59,8% (58/97), размер их в среднем составил $2,8 \pm 0,2$ см, при этом, не превышая $3,5$ см (рис. 3.1). Парапортальная локализация кист отмечалась в 12,4% (12/97), размер в среднем составил $2,9 \pm 0,1$ см (от $2,5$ до $3,5$ см). В 27,8% (27/97) размер ЭОЯ в среднем достигала $4,4 \pm 0,1$ см и варьировала от $3,6$ до 5 см.

По эхограммам констатировали, периферически локализованные ЭОЯ у 75 женщин объем здоровой ткани яичника колебался в пределах $3,6-6,7$ см³, в среднем – $5,3 \pm 0,7$ см³.

Количество антральных фолликулов (КАФ) было 7-14, в среднем $9,7 \pm 0,5$, максимального диаметра 7 мм, в среднем $5,3 \pm 0,2$ мм. Фолликулы в основном локализовались по периферии яичника, а вокруг ЭОЯ фолликулы не достигали 4 мм, что объяснимо оксидативным стрессом при эндометриозе [14].

Допплерометрия интраовариальной гемодинамики констатировала на пораженной стороне средний ИР в $0,56 \pm 0,12$ при МАС $9,3 \pm 0,4$ см/сек. Причем все показатели ОР не имели статистически достоверной разницы между интактным и пораженным яичником и от результатов КГ ($p > 0,05$).

Эхография ОР констатировала существенные морфофункциональные нарушения у 16 пациенток с образованиями ворот яичника в непосредственной близости от крупных сосудов, питающих гонады и у 34 женщин с размерами ЭОЯ $3,5-5,0$ см.

На серошкальном УЗИ в здоровой овариальной ткани констатировались единичные 4-6 фолликулов, в среднем – $5,59 \pm 0,22$, объемом до 5 мм, объем здоровой ткани яичника составлял $3,8 \pm 0,8$ см³.

Допплерометрия интраовариальной гемодинамики уменьшалась в 1,2 раза относительно КГ: ИР – $0,65 \pm 0,03$, МАС – $8,1 \pm 0,6$ см/сек. УЗИ ОР коллатеральной гонады у 14 из 35 женщин констатировало превышение объема ткани яичника в 1,2 раза, КАФ – в 1,3 раза, интраовариальная гемодинамика усиливалась в 1,4 раза относительно КГ, что, скорее всего, связано с длительностью

контралатеральной ЭОЯ (5–7 лет). У остальных исследуемых достоверной разницы исследуемых параметров с КГ не констатировали ($p > 0,05$). Через 3 месяца при изучении ОР 31 женщины, которым не проведен интраоперационный гемостаз констатировали увеличение объема овариальной ткани ($12,2 \pm 0,7$ см³) в 2,26 раз относительно предоперационного размера. У 28 (90,3%) – констатированы 5–10 ($7,9 \pm 1,8$) АФ, их диаметр составил $6,2 \pm 0,1$ мм, без достоверной разницы с предоперационными показателями ($p > 0,05$). У 3 из 31 пациенток диагностированы единичные фолликулы (1–4) на фоне слабой перифолликулярной гемодинамики – женщины с размерами ЭОЯ 5 и более см на фоне позднего репродуктивного возраста – 39 лет.

Интраовариальная гемодинамика 28 из 31 пациенток констатировала увеличение МАС в 1,5 раза ($13,9 \pm 0,56$ см/сек) и уменьшение ИР в 1,2 раза ($0,47 \pm 0,01$) относительно исследования перед операцией.

УЗИ констатировало патологию фолликулогенеза в оперированной гонаде у половины пациенток: запоздалое формирование доминантного фолликула на 16–18, а овуляция на 25–26 день МЦ.

Отметим, что через год после хирургического вмешательства у всех 31 пациенток улучшалось морфофункциональное состояние оперированной гонады: в 2,8 раз уменьшился объем ткани яичника ($4,4 \pm 0,4$ см³) относительно предыдущего обследования, АФ стали округлыми эконегативными включениями, локализованными эксцентрично и парапортально 5–9 мм (в среднем $8,1 \pm 0,44$ мм), МАС составила $11,33 \pm 0,39$ см/сек, ИР – $0,5 \pm 0,06$.

У трети пациенток констатирована овуляция. Худшее морфофункциональное состояние оперированного яичника была у 8 женщин: позднее созревание доминантного фолликула – на 20 день МЦ лишь 13 мм с дальнейшей персистенцией – ановуляторный МЦ, синдром лютеинизации неовулировавшего фолликула (СЛНФ).

Спектральный анализ интраовариальной гемодинамики констатировал снижение МАС и высокий импеданс ($МАС = 7,3 \pm 0,42$ см/сек; $ИР = 0,69 \pm 0,03$). У трети пациенток констатирована овуляция в контралатеральной гонаде.

Эхография через 3 месяца после лапароскопии 32 женщин с биполярной интраоперационной коагуляцией, объем ткани яичника в 1,6 раза ($8,5 \pm 0,6$ см³) превышает предоперационные показатели, что объяснимо остаточной отечностью ткани, ишемией и ареактивным воспалением после электрокоагуляции. В корке яичника констатировали 2–4 деформированных (булавовидных и серповидных) фолликулов до 4 мм. Далее от операционного поля констатировали жидкостные включения округлой и овальной форм. Констатировано повышение интраовариальной гемодинамики относительно предоперационного уровня: МАС увеличилась в 1,8 раз ($16,4 \pm 0,45$ см/сек), ИР уменьшился в 1,4 раза ($0,4 \pm 0,02$) (таблица 2.)

Овуляция в прооперированном яичнике констатирована у 3 женщин из 32, диагностированы морфофункциональные отклонения – позднее формирование желтого тела со слабой периферической перфузией. У 12 из 32 констатировали СЛНФ.

Через год после операции у 32 женщин отсутствовали существенные улучшения ОР на УЗИ: объем гонады уменьшился в 2,5 раза относительно предыдущего исследования. У 28 из 32 констатированы единичные фолликулы ($2,2 \pm 0,8$), диаметром 2–6 мм (в среднем $4,6 \pm 0,12$ мм).

МАС равнялась в среднем $13,1 \pm 0,8$ см/сек, ИР – $0,45 \pm 0,05$. В течение всего исследования у 4 женщин из 32, объем оперированной гонады не достигал 2,3 см³ с постоянными отклонениями фолликулогенеза – отсутствовала интраовариальная перфузия и фолликулярный аппарат, нами диагностированы ретенционные кисты размерами 4,2–5,3 см и констатирована викарная гипертрофия, за 3–4 МЦ происходила их резорбция, что обусловлено угнетением компенсаторных механизмов яичниковой ткани, отклонении вектора фолликулогенеза – «преобладанием атрезии и дегенерации над ростом и созреванием фолликулов».

Скорее всего это обусловлено преимущественной локализацией ЭОЯ (2,5–3,0 см) в воротах гонады, что приводило к усложнению интраоперационной энуклеации с увеличением кровотоковости и большому гемостазу.

Морфофункциональность во 2 фазе МЦ характеризовалась жидкостными образованиями 15–18 мм у 4 пациенток из 32 и дальнейшей овуляцией. Лютеиновая фаза МЦ (19–23 день) характеризовалась угнетением перфузии желтого тела, низкой скоростью и большой резистентностью гемоперфузии – МАС – $10,1 \pm 1,2$ см/сек; ИР – $0,65 \pm 0,04$. У остальных исследуемых динамических изменений не было.

Овуляторная функция в интактном яичнике у 22 женщин из 32 характеризовалась доминантным фолликулом, овуляция констатирована у 8, персистенция фолликула – у 14 исследуемых. Мультифолликулярная реакция диагностирована у 4 пациенток с утраченной функцией оперированного яичника – рост числа фолликулов до 16–18 в одном срезе и объема ткани яичника – $15,3 \pm 1,5$ см³. Морфофункциональность оперированных яичников у 34 женщин с ЭОЯ и механическим гемостазом через 3 месяца характеризовалась ростом объема ткани гонады до $11,3 \pm 0,7$ см³, т.е. в 2,1 раза относительно предоперационных показателей.

Увеличение МАС до $14,5 \pm 0,51$ см/сек и уменьшение ИР до $0,47 \pm 0,04$, выявление единичных фолликулов (в среднем $3,0 \pm 1,5$) округлой и овальной форм в среднем $3,8 \pm 0,3$ мм, обусловлено присутствием асептического воспаления от рассасывающегося полигидролизного шовного материала, что явилось причиной транзитного отека и полнокровия тканей.

У 28 женщин из 34 ЭОЯ был 3,5–6,0 см, у 6 ЭОЯ находились на полюсах яичника и достигали 2,5–3,0 см. По УЗИ угнетение ОР диагностировано у 6 исследуемых из 28 с размерами ЭОЯ 4,5–5,0 см – уменьшался объем оперированной гонады ($2,4 \pm 0,23$ см³), единичные (1–3) эконегативные округлые включения до 4 мм. У 2 пациенток при ЦДК констатированы единичные цветковые локусы, низкой скоростью и большой резистентностью гемоперфузии (МАС – $7,5 \pm 0,3$ см/сек и ИР – $0,59 \pm 0,01$). У 1 исследуемой интраовариальная гемодинамика отображалась ахроматичной доплерограммой – после интраоперационного удаления образования 6,0 см ткань гонады была истончена и лентоподобна, наложены дополнительные швы с целью ремоделирования формы и максимально возможной морфофункциональности гонады.

В динамике у четверти пациенток в оперированной гонаде размер преовуляторных фолликулов был 17–18 мм к 16 дню МЦ, констатирована запоздалая овуляция. У 2 пациенток во 2 фазу МЦ УЗИ диагностировал округлые эконегативные включения 15–18 мм, в дальнейшем они были неизменны, овуляция не наступала.

Сонографическое исследование оперированного яичника через год после операции констатировало рост ОР, уменьшение объема оперированной гонады в 2,7 раза ($4,1 \pm 0,6$ см³) относительно предыдущего обследования. У 20 женщин из 34 в оперированной гонаде зафиксировали 5–9 (в среднем $5,5 \pm 0,4$) эксцентричных округлых АФ $5,4 \pm 0,23$ мм, уменьшение интенсивности гемодинамики в 1,3 раза – МАС – $8,9 \pm 0,8$ см/сек и ИР – $0,51 \pm 0,03$).

Морфофункциональность оперированного яичника характеризовалась наличием доминантного фолликула у 16 пациенток из 34, из них овуляция констатирована у 12, что в 1,5 раза превосходит показатель через 3 месяца после вмешательства, что обусловлено уменьшением интраовариальной перфузии и отека в оперированной гонаде. У 6 женщин из 12 овуляция констатирована запоздалой.

У 4 женщин из 16 преовуляторные фолликулы к 16–18 дню не достигали 19 мм, в дальнейшем фолликул персистировал и констатировали СЛНФ. У 12 пациенток в гонаде констатированы отклонения фолликулогенеза: картина УЗИ весь МЦ не менялась и цикл ановуляторен.

Сонография коллатерального яичника не выявляла отличия от предыдущего исследования, овуляцию констатировали у трети пациенток, у 2/3 женщин эхография фиксировала ановуляторность МЦ.

Морфофункциональность ткани гонад у пациенток с ЭОЯ характеризовалась снижением сонографических показателей ОР до и после операции.

До вмешательства состояние пораженного яичника было обусловлено размерами и расположением ЭОЯ, большие ЭОЯ и парапортальная локализация более других снижали число и качество АФ. После удаления ЭОЯ ОР в основном зависел от методики интраоперационного гемостаза.

Объем ткани яичника до 2,5 см³ после операции, особенно с БПК, обуславливает к преждевременное истощение примордиального пула оперированного яичника, тяжелую викарную гипертрофию с функциональными кистами интактной гонады.

Возраст также имеет значение: у женщин старше 35 лет ОР сильнее уменьшен при любом методе интраоперационного гемостаза.

Таблица 2.

Морфофункциональное состояние яичника и гемодинамика у исследуемых с ЭОЯ до и после операции

Данные УЗИ		Исходные данные, n=97	I группа, n=31		II группа, n=32		III группа, n=34		КГ, n=30
			через 3 мес.	через 1 год	через 3 мес.	через 1 год	через 3 мес.	через 1 год	
Объем яичника, см ³	1 фаза	5,1±0,6* (3,6-6,7)	12,1±0,5*^ (5,1-15,2)	4,5±0,3*^ (3,0-7,1)	8,4±0,5^ (5,7-14,8)	3,4±0,7*^ (2,5-10,3)	11,5±0,5^ (6,2-15,2)	4,2±0,4* (3,5-10,6)	8,1±0,6 (4,1-10,9)
	2 фаза	6,1±0,7* (4,0-7,3)	13,0±0,4*^ (6,2-18,3)	5,1±0,3* (3,7-8,4)	10,4±0,7^ (6,2-17,2)	4,4±0,36*^ (3,2-12,9)	13,3±0,4*^ (6,8-15,9)	6,3±0,4 (4,4-12,2)	7,9±1,1 (4,7-11,9)
Фолликулы, шт		9,4±0,4 (2-13)	7,6±0,6^ (4-11)	8,1±0,5 (3-11)	3,2±0,4*^ (2-4)	2,3±0,6*^ (2-6)	3,1±0,7*^ (2-7)	4,9±0,3*^ (4-9)	8,5±0,6 (6-13)
Диаметр фолликулов, мм		5,6±0,22* (4-8)	6,3±0,2 (4-8)	8,1±0,3^ (5-9)	3,1±0,6^ (2-4)	4,3±0,1^ (2-6)	3,7±0,3^ (3-8)	5,3±0,18 (4-7)	8,2±0,3 (6-10)
Овуляция в оперированном яичнике, n (%)		45 (46,4%)	16 (51,6%)	11 (35,5%)	3 (9,4%)	4 (12,5%)	7 (20,6%)	13 (38,2%)	13 (53,3%)
МАС, см/сек		9,9±0,2 (8,0-18,1)	10,2±0,3 (7,5-15,9)	11,4±0,2 (7,0-12,9)	10,3±0,2 (8,9-11,6)	14,2±0,4 (8,2-17,8)	14,8±0,43 (9,7-18,8)	9,6±0,6 (7,1-16,9)	10,7±1,1 (8,1-19,2)
ИР		0,49±0,05 (0,43-0,64)	0,47±0,01 (0,40-0,49)	0,48±0,04 (0,44-0,52)	0,47±0,01 (0,42-0,53)	0,44±0,04 (0,40-0,57)	0,46±0,04 (0,43-0,52)	0,51±0,04 (0,47-0,60)	0,49±0,03 (0,41-0,65)

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы (P<0,05); ^ - достоверность значений к исходным данным (P<0,05)

Эхографические сканограммы индикаторов ОР 63 женщин с ЗТ констатировали размер образований 2,8-4,9 см, средний – 3,9±0,8 см (таблица 3.) Так как ЗТ возникают из полипотентного высокоспециализированного герминогенного эпителия яичников, они редко возникают в корковом или мозговом слоях. Так у 34 (54,0%) пациенток ЗТ располагались на полюсе яичника, у 29 (46,0%) женщин – в парапортальной зоне.

Анализируя УЗ-критерии ОР 34 женщин, мы констатировали, что объем здоровой ткани в пораженной гонады в среднем составлял 6,8±0,6 см³, АФ (6,7±0,6) правильной округлой формы были размерами 2-8 мм (в среднем 7,34±0,43 мм). Интраовариальная гемоперфузия сопоставима с показателями КГ – МАС – 10,1±0,5 см/сек и ИР – 0,52±0,03.

При расположении ЗТ в воротной зоне гонады (29 женщин из 63) объем здоровой ткани был в среднем 3,3±0,9 см³, в периферической области располагались единичные (2-4) правильные округлые фолликулы до 6 мм.

Спектральная доплерография констатировала низкую скорость высокоимпедансной гемоперфузии (МАС – 9,1±0,2 см/сек при ИР – 0,56±0,01). Расположение ЗТ рядом с основными питающими артериями обуславливает патологию трофики и функциональности гонады, обуславливая повышение функциональности *интактного яичника*: у 12 женщин из 29 сканограммы зафиксировали полифолликулярные нарушения, хаотичность АФ (14,0±0,64) размерами 2-9 мм.

Констатировано увеличение интраовариальной гемодинамики: МАС – 14,5±0,4 см/сек при ИР – 0,47±0,08. Эхография яичников *через 3 месяца* у 16 женщин после операции *без гемостаза* констатировала рост объема овариальной ткани в 1,7 раз (11,6±0,5 см³). Число АФ не имело достоверной разницы относительно предоперационной картины (6,4±0,9), но их размер не превышал 6 мм (в среднем 5,2±0,3 мм).

Фолликулы констатировали в центре и по периферии яичника, МАС возросла в 1,4 раза – 14,2±0,75 см/сек, ИР уменьшалась в 1,2 раза – 0,42±0,03 относительно предоперационной картины.

В оперированном яичнике своевременная овуляция у была у трети исследуемых, у остальных диагностирована запоздалая овуляция и угнетение гемодинамики желтого тела по ЦДК. У части УЗ-картина была статична.

УЗИ ОР *через год* у 16 пациенток констатировало улучшение сонографических параметров относительно предыдущего исследования. Средний объем оперированной гонады составлял

6,2±0,5 см³, КАФ – 6,1±0,8, диаметр АФ – 8,3±0,6 мм. Фолликулы 6-9 мм правильной округлой формы располагались диффузно в паренхиме ткани гонады. ЦДК выявило цветовые сигналы в основном в строме яичника, МАС – 10,4±0,9 см/сек при ИР – 0,50±0,05.

Своевременная овуляция в оперированной и *коллатеральной* гонадах констатирована у 18 женщин, у 3 пациенток фолликулы не достигали 5 мм и практически не менялись в течение МЦ.

Сонографическая картина после операции *с применением биполярной энергии через 3 месяца* у 4 женщин с ЗТ выявила резкие морфофункциональные нарушения – двукратное увеличение оперированного яичника в 2 раза (13,7±0,35 см³). У 4 женщин из 19 диагностированы единичные (2-4) эксцентричные фолликулы до 5 мм. Единичные АФ диагностированы у 5 женщин из 19 позднего репродуктивного возраста с ЗТ 4,7-4,9 см и интраоперационным гемостазом. Спектральная и цветовая доплерография диагностировала гиперваскуляризацию тканей на фоне роста в 1,2 раза МАС – 16,4±0,9 см/сек и ИР – 0,4±0,05 относительно предоперационных параметров.

Эхографическая картина *через год* после операции у 5 женщин из 19 констатировала объем гонады в пределах 2,3-8,9 см³, в среднем – 3,9±0,4 см³, что в 3,5 раза меньше относительно предыдущего исследования, что, возможно, обусловлено уменьшением послеоперационного асептического воспаления. Диагностировались 4-7 эксцентричных АФ (в среднем 3,5±0,3), до 7 мм.

Констатирована низкая скорость при высокой резистентности перфузии, так МАС уменьшилась в 1,9 раза, а ИР увеличился в 1,3 раза относительно предыдущего исследования. Максимальные морфофункциональные отклонения были у 5 женщин из 19 – уменьшение объема ткани гонады (2,3±0,4 см³), единичные анэхогенные включения 2-4 мм и отсутствием локусов гонад на ЦДК.

У 5 женщин из 19 в оперированном яичнике констатировали запоздалую овуляцию на 18-22 день МЦ. Овуляция в *коллатеральном яичнике* зафиксирована у трети исследуемых. У 5 женщин из 19 формировались функциональные кисты 4,5-7 см, регрессирующие в течение 4-5 месяцев. Ановуляция констатирована у 20% женщин с ЗТ. Таким образом, компенсаторная гипертрофия изменяла во времени, а интенсивный фолликулогенез истощает примордиальный пул и обуславливает кистозную дегенерацию гонады.

ОР через 3 месяца 23 пациенток с механическим гемостазом проявлялся ростом в 1,7 раз объема ткани яичника ($11,5 \pm 0,3$ см³) относительно предоперационного периода. Интенсивность гемодинамики: МАС – $13,7 \pm 0,55$ см/сек при ИР – $0,47 \pm 0,05$, у 20 женщин из 23 констатированы 4–7 ($4,5 \pm 0,8$) периферических АФ до 4 мм ($2,4 \pm 0,7$ мм).

Своевременная овуляция в оперированном яичнике зафиксирована у 5 женщин из 23, у 3 из 23 овуляция запаздывала, во 2 фазе МЦ было угнетение кровотока желтого тела. Ановуляция констатирована у 5 женщин из 23 с интраоперационным гемостазом в виде 4–5 швов.

Через год после операции фиксировали некоторое улучшение ОР: объем ткани гонады уменьшился в 2,3 раза относительно предыдущего исследования ($4,9 \pm 0,7$), хаотичные правильные округлые АФ (4–8) размером 5–9 мм, гемодинамика сопоставима с предоперационной (МАС – $9,8 \pm 0,8$ см/сек при ИР – $0,51 \pm 0,03$).

Доминантный фолликул в оперированной гонаде определялся у 10 женщин из 23, своевременная овуляция – у 8, у 2 пациенток из 10 – доминантный фолликул созрел к 16–18 дню, перифолликулярная гемоперфузия недостаточна, далее фолликул персистировал, что считали СЛНФ.

Полноценная овуляция в коллатеральном яичнике была у 9 женщин из 23, у остальных МЦ был ановуляторным.

Таким образом, опираясь на приведенные выше данные, сонография ОР характеризует морфофункциональность ткани гонад, обусловливаемую возрастом женщины, характером, размерами и расположением овариального образования. Состояние фолликулярного пула очень зависит от методики и объема интраоперационного гемостаза или его отсутствия на тканях гонад.

Таблица 3.

Морфофункциональность яичника и параметры кровотока у пациенток с ЗТ до и после операции

Данные УЗИ		Исходные данные, n=63	I группа, n=21		II группа, n=19		III группа, n=23		КГ, n=30
			через 3 мес.	через 1 год	через 3 мес.	через 1 год	через 3 мес.	через 1 год	
Объем яичника, см ³	1 фаза	$6,7 \pm 0,5^*$ (4,0-9,7)	$11,1 \pm 0,5^{*^{\wedge}}$ (6,6-17,1)	$6,5 \pm 0,3^{*^{\wedge}}$ (4,0-9,6)	$13,6 \pm 0,4^{\wedge}$ (8,2-16,8)	$4,1 \pm 0,5^{*^{\wedge}}$ (2,8-9,3)	$11,5 \pm 0,5^{\wedge}$ (6,2-15,3)	$4,8 \pm 0,5^*$ (4,1-10,6)	$8,1 \pm 0,6$ (4,1-10,9)
	2 фаза	$8,1 \pm 0,7^*$ (4,1-10,7)	$12,1 \pm 0,4^{*^{\wedge}}$ (7,2-18,3)	$7,1 \pm 0,3^*$ (5,2-10,4)	$14,4 \pm 0,7^{\wedge}$ (9,2-17,2)	$4,4 \pm 0,4^{*^{\wedge}}$ (3,5-10,4)	$12,9 \pm 0,3^{*^{\wedge}}$ (7,1-16,9)	$5,3 \pm 0,6$ (4,5-12,7)	$7,9 \pm 1,1$ (4,7-11,9)
Фолликулы, шт		$6,6 \pm 0,5$ (5-10)	$6,6 \pm 0,6^{\wedge}$ (3-8)	$6,1 \pm 0,5$ (3-10)	$3,1 \pm 0,3^{*^{\wedge}}$ (2-4)	$3,3 \pm 0,2^{*^{\wedge}}$ (3-7)	$4,6 \pm 0,6^{*^{\wedge}}$ (4-7)	$7,0 \pm 0,4^{*^{\wedge}}$ (4-8)	$8,5 \pm 0,6$ (6-13)
Диаметр фолликулов, мм		$7,4 \pm 0,42^*$ (2-8)	$5,2 \pm 0,2$ (3-7)	$8,4 \pm 0,3^{\wedge}$ (5-9)	$3,1 \pm 0,3^{\wedge}$ (2-5)	$3,6 \pm 0,2^{\wedge}$ (2-7)	$2,3 \pm 0,3^{\wedge}$ (2-4)	$7,3 \pm 0,2$ (4-9)	$8,2 \pm 0,3$ (6-10)
Овуляция в оперированном яичнике, n (%)		29 (46,0%)	7 (33,3%)	9 (42,9%)	4 (21,1%)	5 (26,3%)	5 (21,7%)	8 (34,8%)	13 (53,3%)
МАС, см/сек		$11,1 \pm 0,2$ (8,7-18,4)	$15,2 \pm 0,5$ (8,5-17,9)	$11,8 \pm 0,2$ (8,7-18,5)	$16,3 \pm 0,3$ (10,9-19,6)	$9,1 \pm 0,4$ (8,2-17,8)	$14,5 \pm 0,39$ (9,5-19,6)	$10,5 \pm 0,7$ (8,1-17,4)	$10,7 \pm 1,1$ (8,1-19,2)
ИР		$0,54 \pm 0,05$ (0,45-0,63)	$0,47 \pm 0,01$ (0,40-0,54)	$0,52 \pm 0,04$ (0,44-0,59)	$0,46 \pm 0,01$ (0,40-0,53)	$0,54 \pm 0,04$ (0,45-0,59)	$0,50 \pm 0,05$ (0,43-0,57)	$0,52 \pm 0,04$ (0,41-0,59)	$0,49 \pm 0,03$ (0,41-0,65)

Примечание: * - достоверность данных к показателям контрольной группы ($P < 0,05$); $\wedge$ - достоверность значений к исходным данным ($P < 0,05$)

Оценка ОР УЗИ не дает полное представление морфофункциональности ткани гонад. Анализ уровня сывороточных половых и стероидных гормонов в аспекте соотношения с сонографическими параметрами ОР позволяет более конкретно и всесторонне анализировать фертильность и репродуктивность женщины [15, 16, 31, 35].

Мы анализировали сывороточный уровень гормонов (АМГ, эстрадиола, ФСГ и ЛГ) у 160 пациенток учитывая специфику образований гонад до и после лапароскопической кистэктомии (через 3, 6 и 12 месяцев) при отсутствии и применяя различные методы интраоперационного гемостаза

Для удобства восприятия считаем целесообразным повторить распределение пациенток по группам: I группа (не нуждались в коагуляции) – 31 женщина с ЭОЯ и 21 – с ЗТ; II группа (проведена биполярная коагуляция) – 32 женщины с ЭОЯ и 19 – с ЗТ; III группа (проведен механический гемостаз (МГ)) – 34 женщины с ЭОЯ и 23 – с ЗТ. В каждой подгруппе пациентки с ЭОЯ объединялись в подгруппу А, а с ЗТ – в подгруппу В, все результаты исследования сравнивали с показателями КГ.

Доказано, что АМГ достовернее коррелирует с количеством АФ, чем ФСГ, ЛГ, Е₂ и является изолированным биомаркером ОР. На уровень АМГ не влияют гипопизарные гонадотропины, он практически не меняется на протяжении МЦ и изменений ИМТ [11].

Сывороточная концентрация АМГ у 97 пациенток с монолатеральными ЭОЯ до операции характеризовалась уменьшением в 1,5 раза ($2,5 \pm 0,2$ нг/мл) относительно КГ ($3,8 \pm 0,6$ нг/мл) ($p < 0,05$), что совпадает с данными и других исследователей [12, 13].

Минимум АМГ констатировали у 22 (22,7%) женщин – 0,1–1,1 нг/мл, в среднем $0,9 \pm 0,6$ нг/мл. У 8 пациенток из 22 размер опухолей был 4,5–6,0 см, в здоровой овариальной ткани

развивались до 3 АФ 3–5 мм, при ЦДК фиксировались единичные локусы гемоперфузии. Интраоперационно констатирован выраженный спаечный процесс в малом тазу с заинтересованностью мезосальпинкса, что, как считают исследователи, угнетает ОР [13, 25].

У 7 больных из 22 с парапортальными образованиями до 3,5 см в овариальной ткани обнаруживались единичные деформированные фолликулы (3–5 мм), что, скорее всего, обусловлено склерозирующим воздействием ЭОЯ: «образуя псевдокапсулу, фиброзу подвергается мозговое вещество гонады – место прохождения основных магистралей сосудов и нервов, обеспечивающих трофику морфофункциональной ткани» [3].

У 7 пациенток из 22 достоверное уменьшение концентрации АМГ до $0,47 \pm 0,11$ нг/мл скорее всего обусловлено поздним репродуктивным возрастом 37–40 лет.

Независимо от методики гемостаза у всех 97 женщин через 3 месяца после операции практически двукратно уменьшался уровень АМГ относительно предоперационного, что связано с невольным интраоперационным удалением здоровой овариальной ткани, механическими и/или электрохирургическими повреждениями гонады, обуславливающим уменьшения числа АМГ-секретирующих гранулезных клеток [31].

Анализируя исследуемые параметры через 6–12 месяцев, мы констатировали у 26 женщин из 31 I группы снижение в 1,2 раза уровня сывороточного АМГ относительно предоперационных показателей ($2,2 \pm 0,3$ нг/мл). Минимум АМГ диагностирован у 5 женщин этой группы 37–40 лет ($0,3 \pm 0,08$ нг/мл).

Во II группе констатировали еще большее угнетение функциональности яичников – у 23 женщин из 32 пациенток ингибирующее вещество Мюллера уменьшено в 2,3 раза относительно предоперационных показателей в пределах 0,7–1,8

нг/мл ($0,9 \pm 0,2$ нг/мл) ($p < 0,05$), у 9 женщин концентрация АМГ была $0,3-0,5$ нг/мл.

Тщательный анализ констатировал, что у 7 женщин из 9 проведена длительная (более 5 сек.) биполярная электрокоагуляция вследствие высокой кровоточивости овариальной ткани и большой раневой поверхностью после энуклеации ЭОЯ $4,7-6,0$ см (2 случая) и сильными подпитательными спайками псевдокапсулы ЭОЯ $2,6-3,4$ см в воротах гонады (3 случая).

У пациенток III группы через год после операции констатировано уменьшение базальной концентрации АМГ в 1,3 раза, который равнялся в среднем $2,1 \pm 0,2$ нг/мл. У 6 представительниц этой группы проведена биполярная электрокоагуляция, АМГ у них был менее $0,8$ нг/мл.

Проведенное исследование демонстрирует уменьшение выработки АМГ у женщин с ЭОЯ уже в предоперационном периоде в 1,5 раза относительно КГ. Нами констатировано повышение секреции АМГ на 5–13% относительно периода 6 месяцев после кистэктомии, что, скорее всего, обусловлено нормализацией интраовариальной гемоперфузии, что привело к активации роста и созревания фолликулов, доказываемых ростом КАФ и их размерами на сканограммах.

Принимая в учет некоторый рост базальной продукции АМГ через год после операции, его концентрация все равно ниже дооперационной. Степень угнетения секреции АМГ напрямую зависит от метода интраоперационного гемостаза, размера и расположения новообразования, возраста оперируемой женщины.

Оценивая предоперационный сывороточный уровень АМГ у 63 пациенток с ЗТ нами доказано отсутствие статистически достоверной разницы с КГ. Концентрация АМГ зависит от размера и расположения новообразования, возраста оперируемой пациентки.

Уменьшение секреции АМГ в 1,3 раза относительно КГ констатировано у 11 (17,0%) женщин с ЭОЯ $2,5-4,1$ см с локализацией в воротах гонады ($2,8 \pm 0,8$ нг/мл) и у 6 (9,6%) пациенток с кистами $4,4-5,0$ см ($2,6 \pm 0,5$ нг/мл).

У пациенток 35–40 лет (5 женщин из 63) уровень АМГ ($2,6 \pm 1,1$ нг/мл) меньше в 1,4 раза относительно КГ.

Из представительниц I группы снижение АМГ в 1,6 раза относительно предоперационных показателей объясняется отсутствием механического или электрокоагуляционного интраоперационного гемостаза.

Через 6–12 месяцев в группе гемостаза без коагуляции показатели не имели достоверной разницы с КГ, у пациенток с ЗТ АМГ был $2,9 \pm 0,9$ нг/мл, на сканограммах диагностировали АФ до 6 мм в процессе рекрутирования и селекции, гранулезными клетками которых максимально секретируется АМГ [107, 111, 116, 117].

Максимальное АМГ констатировали в группе БПК – $0,7-2,1$ нг/мл, в среднем – $1,7 \pm 0,4$ нг/мл и $1,5 \pm 0,8$ нг/мл в А и Б подгруппах соответственно.

У 3 женщин из 19 с ЗТ уровень АМГ был ниже $0,9$ нг/мл, у них были новообразования $4,7-6,0$ см, удаление которых вызвало диффузное кровотечение из раневой поверхности в воротах гонады, что требовало биполярной коагуляции продолжительностью 5–10 сек.

На сканограммах объем гонады был $2,1-2,5$ см³ с единичными фолликулами до 3 мм, при ЦДС гемоперфузия не визуализировалась, что наряду с уровнями гормоном служило основанием для постановки диагноза преждевременного истощения яичников.

На основании полученных в исследовании данных сывороточного уровня АМГ в группе гемостаза в виде интракорпорального наложения лигатур, констатировали угнетение АМГ в 1,3 раза у пациенток с ЗТ ($2,4 \pm 0,5$ нг/мл), у 1 пациентки из 23 интраоперационно наложили 4–5 швов, уровень АМГ у нее не достигал $1,7$ нг/мл.

В МЦ гормональный фон женщин меняется: «...в процессе дифференциации преантральных клеток примордиальных фолликулов инициируется экспрессия АМГ, которая достигает своего максимума в гранулезных клетках преантральных и малых антральных фолликулов, далее градуально снижается, практически теряясь при размере фолликулов более 8 мм, когда начинают преобладать финальные ФСГ-зависимые стадии роста исковых, в основном экспрессия ФСГ отвечает за рост и развитие доминантного фолликула» [7].

Анализ сывороточных концентраций ФСГ до операции констатирует, что уровень ФСГ колебался в пределах $4,9-15,5$ МЕ/л, в среднем – $7,1 \pm 1,6$ МЕ/л у женщин с ЭОЯ ($n=97$) и $6,5 \pm 1,8$ МЕ/л при ЗТ ($n=63$).

У 30 (12,5%) пациенток позднего репродуктивного возраста сывороточный ФСГ в 2,3 раза превышал результаты КГ достигая в среднем уровня $13,1 \pm 1,5$ МЕ/л не зависимо от морфологической характеристики новообразования.

Уровень ФСГ через 3 месяца после операции возрос у всех пациенток в среднем в 1,4 раза относительно предоперационного уровня при любой методике гемостаза и морфологической характеристике новообразований.

У пациенток позднего репродуктивного возраста (37–40 лет) концентрация ФСГ после операции возросла в 1,5 раза, достигнув в среднем $13,9 \pm 1,5$ МЕ/л, и до конца динамического наблюдения находилась на плато.

Сопоставление гормонального уровня и результатов сонографии скрининга (объем яичника менее $2,5$ см³, в структуре – округлые эхонегативные образования без гемоперфузии) позволило считать, что функциональность оперированного яичника утрачена.

Сывороточный ФСГ через 6–12 месяцев уменьшался в 1,3 раза относительно предыдущего исследования. Нормальные уровни ФСГ констатированы у всех пациенток, кроме группы биполярной коагуляции (таблица 4.)

Таблица 4.

Концентрация ФСГ в сыворотке крови у обследуемых до и после оперативного лечения без применения и с использованием различных методов гемостаза, МЕ/л

Сроки наблюдения	Группы					
	I группа (без коаг.)		II группа (БПК)		III группа (МГ)	
	ЭОЯ, n=31	ЗТ, n=21	ЭОЯ, n=32	ЗТ, n=19	ЭОЯ, n=34	ЗТ, n=23
исходные данные	$7,12 \pm 0,58$	$6,29 \pm 0,56$	$7,14 \pm 0,61$	$6,32 \pm 0,64$	$7,07 \pm 0,59$	$6,36 \pm 0,75$
Через 3 месяца после операции	$10,78 \pm 0,45$	$8,35 \pm 0,74$	$13,87 \pm 1,2$	$9,12 \pm 0,92$	$9,91 \pm 0,85$	$8,62 \pm 0,79$
Через 6 месяца после операции	$9,12 \pm 0,85$	$8,31 \pm 0,78$	$12,23 \pm 0,78$	$8,14 \pm 0,56$	$8,71 \pm 0,81$	$8,29 \pm 0,58$
Через 12 месяца после операции	$7,51 \pm 0,58$	$6,78 \pm 0,65$	$13,43 \pm 1,12$	$7,93 \pm 0,74$	$7,84 \pm 0,87$	$7,15 \pm 0,61$

Максимальные отклонения уровня ФСГ констатированы у 18 женщин с образованиями $4,5-6,0$ см из группы БПК – рост в 3,3 раза относительно КГ – $13,4 \pm 1,6$ МЕ/л, хотя они и не достоверны, но сам ФСГ, как показатель ОР и репродуктивного потенциала достаточно надежен.

Рост уровня ФСГ констатировали и у женщин позднего репродуктивного возраста, и у пациенток с крупными новообразованиями 4,5–6,0 см и биполярной коагуляцией.

Достоверных отклонений ЛГ до и после операции у наших пациенток не зафиксировали. Несколько снижался уровень ЛГ у пациенток I группы с ЭОЯ относительно предоперационных данных в динамике (4,7±1,9 мМЕ/мл – до операции, 4,6±1,8 мМЕ/мл – через

3 месяца, 4,5±2,1 мМЕ/мл – через 3 месяца против 3,9±1,2 мМЕ/мл – через 12 месяцев). В 3 группе у женщин с ЗТ через 1 год констатированы не достоверные увеличения ЛГ.

Концентрация ЛГ оставалась без изменений при любом размере и морфологии новообразования, метода интраоперационного гемостаза (таблица 5).

Таблица 5.

Концентрация ЛГ в сыворотке крови у обследуемых до и после оперативного лечения без применения и с использованием современных методов гемостаза, мМЕ/мл.

Группы	Подгруппы	До операции	Через 3 мес.	Через 6 мес.	Через 12 мес.
I группа (без коаг.)	ЭОЯ	4,7±1,9	4,6±1,8	4,5±2,1	3,9±1,2
	ЗТ	4,1±1,8	4,5±2,1	4,7±1,8	4,4±1,1
II группа (БПК)	ЭОЯ	4,7±1,9	4,15±1,6	4,0±1,9	4,9±1,7
	ЗТ	4,1±1,8	4,2±1,9	5,6±1,7	4,2±1,1
III группа (МГ)	ЭОЯ	4,7±1,9	4,93±1,3	4,64±1,4	4,31±1,3
	ЗТ	4,1±1,8	4,3±1,4	4,3±1,4	5,31±1,15

В предоперационном периоде морфофункциональность пораженного яичника напрямую связана с размером и расположением новообразования, так с ростом размера ЭОЯ и близостью к воротам яичника число и качество АФ, частота овуляторных МЦ уменьшались. После оперативного удаления образований ОР сильно зависел от метода интраоперационного гемостаза. Объем ткани гонады меньше 2,5 см³ после энуклеации, особенно с биполярной коагуляцией, обуславливает преждевременное истощение примордиального пула оперированного яичника, тяжелой викарной гипертрофией с образованием функциональных кист интактной гонады. Большое значение имеет возраст женщин: при возрасте старше 35 лет ОР уменьшается сильнее независимо от метода интраоперационного гемостаза.

Таким образом, сонограммы ОР дают возможность анализировать морфофункциональность гонады, обусловленную возрастом женщины, характером, размером и расположением новообразования, фолликулярный пул также связан методом интраоперационного гемостаза.

АМГ признан нами максимально чувствительным маркером ОР и репродуктивного потенциала женщины, связанным с характером, размером и расположением новообразования, методом интраоперационного гемостаза и возрастом женщины. Определение сывороточной концентрации ЛГ и ФСГ не дает статистически достоверной разницы с КГ в пред- и послеоперационном периодах.

При динамическом осмотре нами были выделены прогностические факторы, влияющие на репродуктивный прогноз женщин, перенесших удаление кист яичников. Выполняли оценку уровня АМГ, ФСГ, вели подсчет антральных фолликулов, по данным УЗИ исследования определяли объем яичников. Возраст пациенток старше 30 лет, операции на яичниках в анамнезе, рецидив ЭКЯ, III–IV стадия эндометриоза, двустороннее поражение яичников, диаметр кисты более 4 см являются статистически значимыми ($P < 0,05$) факторами риска снижения овариального резерва.

Эти данные свидетельствуют о том, что еще до операции у женщин с ЭКЯ может быть снижен овариальный резерв. Тщательный сбор анамнеза, выявление факторов риска снижения овариального резерва, определение уровня АМГ и ФСГ в сыворотке крови, оценка данных УЗИ у пациенток с кистами яичника в предоперационном периоде позволят выделить группу риска формирования сниженного овариального резерва после хирургического лечения и выработать индивидуальный подход к тактике ведения данных пациенток.

Нами установлено, что низкий уровень АМГ в сыворотке крови до операции, двусторонняя резекция яичников, диаметр удаляемых кист более 4 см являются наиболее важными факторами, приводящими к развитию сниженного овариального резерва после хирургического лечения.

В связи с полученными данными нами разработана прогностическая матрица репродуктивного прогноза у пациенток с

бесплодием, планирующих выполнение лапароскопическое удаление кист яичников.

В начале нового тысячелетия часть исследователей считали, что фертильность женщин после органосохраняющих операций на гонадах практически не страдает, другие были уверены, что любая операция на яичниках угнетает репродуктивный потенциал пациентки [19].

Современная медицина доказала наличие морфофункциональных нарушений ткани гонад после оперативного вмешательства [17].

Исследуя данную тему, мы не обнаружили исследований МЦ и репродуктивной функции пациенток, перенесших органосохраняющие хирургические вмешательства по поводу ЭОЯ в аспекте сравнения морфологии образований и метода интраоперационного гемостаза.

Анализ фертильности спустя 18 месяцев после операции констатировал: 14 (8,8%) женщин отказались от дальнейшего участия в исследовании, у 88 (55,0%) наступила спонтанная беременность, 12 (7,5%) женщин 37,6±0,9 лет забеременели после стимуляции овуляции, 36,3% женщин не забеременели. 11 (52,4%) беременностей у женщин с ЗТ и без гемостаза разрешились своевременными самопроизвольными родами.

Кесарево сечение из всех 88 забеременевших проведено 4 (4,5%) женщинам с ЭОЯ и 5 (5,7%) с ЗТ. Беременность у всех женщин с ЗТ протекала без осложнений, а у 2 беременных с ЭОЯ возникали угрозы самопроизвольного прерывания беременности.

В группе интраоперационного гемостаза БПК беременности, завершившиеся своевременными родами, были у 4 (12,5%) женщин с ЭОЯ и у 5 (26,3%) с ЗТ. У всех в группе интраоперационного гемостаза БПК беременности протекали с осложнениями: у 4 – угрозы самопроизвольного прерывания беременности, у 2 – фетоплацентарная недостаточность, у 1 пациентки с ЭОЯ и у 3 с ЗТ зафиксировали дефицит прогестерона в I триместре.

У женщин, не нуждавшихся в интраоперационном гемостазе течение беременности и родов не имело отклонений. Неразвивающаяся беременность и самопроизвольный аборт констатированы при применении БПК у 1 (3,1%) больной с ЭОЯ и у 3 (15,8%) с ЗТ, при лигатурном гемостазе – у 2 (5,9%) с ЭОЯ и у 2 (8,7%) женщин с ЗТ, эти пациентки нуждались в терапии для пролонгирования беременности.

Реализовать репродуктивную функцию хотели 146 (91,3%) женщин, из них 58 (36,3%) так и не забеременели: 55 женщин с ЭОЯ 2,4–3,0 см парапортального расположения и 3 больных с ЗТ 4,5–6,0 см с продолжительной БПК. АМГ у этих 58 женщин был достоверно снижен ($0,7 \pm 0,3$ нг/мл), на сканограммах определяли 2–3 деформированных фолликула ($2,1 \pm 0,4$) до 3 мм ($2,2 \pm 0,3$ мм) и единичными локусами кровотока на ЦДК. Этим женщинам диагностировано преждевременное истощение гонад и рекомендованы вспомогательные репродуктивные технологии (ЭКО). Общая картина репродуктивных исходов изложена в таблице 6.

Таблица 6.

Характеристика репродуктивной функции у пациенток с образованиями яичников через 18 месяцев после оперативного лечения

Исходы	ЭОЯ (n=97)						ЗТ (n=63)						Всего (n=160)	
	1 группа (n=31)		2 группа (n=32)		3 группа (n=34)		1 группа (n=21)		2 группа (n=19)		3 группа (n=23)			
	а бс.	%	а бс.	%	а бс.	%	а бс.	%	а бс.	%	а бс.	%	а бс.	%
Отказ от исследования	3	9,7	3	9,4	1	2,9	4	19,0	1	5,3	2	8,7	14	8,8
Беременность не наступила	13	41,9	17	53,1	8	23,5	0	0,0	0	0,0	2	8,7	52	32,5
Всего беременностей	15	48,4	12	37,5	25	73,5	21	100,0	19	100,0	9	26,6	96	60,0
Неразвивающаяся беременность	2	6,5	1	3,1	2	5,9	2	9,5	3	15,8	2	8,7	12	7,5
Своевременные роды	6	19,4	4	12,5	3	8,8	11	52,4	5	26,3	8	34,8	37	23,1
Преждевременные роды	2	6,5	4	12,5	2	5,9	1	4,8	5	26,3	1	4,3	15	9,4
Кесарево сечение	1	3,2	2	6,3	1	2,9	3	14,3	1	5,3	1	4,3	9	5,6
Самопроизвольные аборты	4	12,9	1	3,1	0	0,0	4	19,0	5	26,3	1	4,3	15	9,4

Анализируя весь материал нашего исследования, мы пришли к выводу: у женщин после органосохраняющих вмешательств на гонадах для удаления доброкачественных новообразований при любом методе интраоперационного гемостаза наиболее уязвима репродуктивная функция, за исключением самостоятельного гемостаза без участия хирурга, наилучшим методом гемостаза явилась биполярная коагуляция, редко приводящая к беременности, но при ее наступлении характеризующаяся высокой частотой осложнений.

Особого внимания требуют женщины с ЭОЯ, учитывая сильное угнетение параметров фертильности и до операции, а в послеоперационном периоде такие пациентки несут потери ОР и репродуктивного потенциала, относительно новообразований с другими гистотипами.

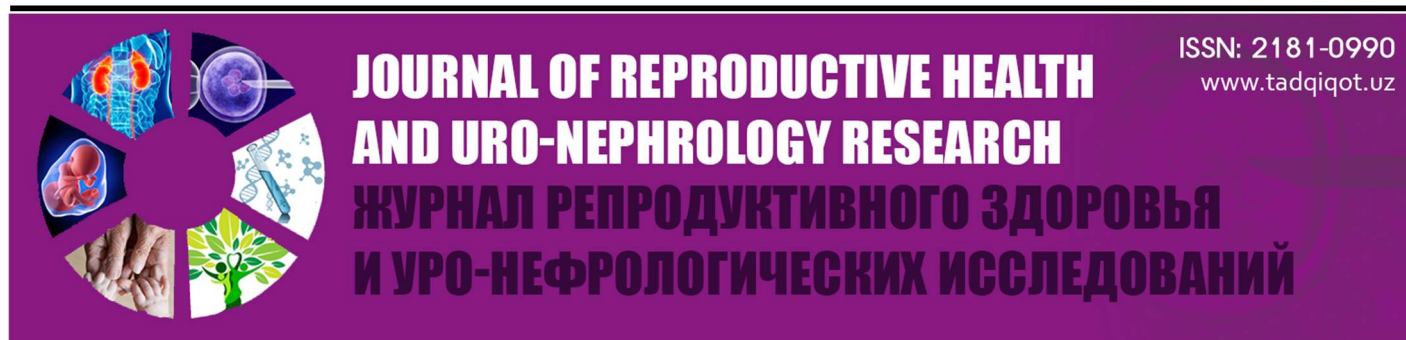
Выводы: Лапароскопическая операция удаления доброкачественных новообразований гонад снижает ОР. Эндометриоза сама по себе значительно влияет на овариальный

резерв большого яичника, и что удаление ЭОЯ может привести к большему повреждению овариального резерва, чем другие гистотипы кисты. При использовании БПК в качестве гемостаза, возникает дополнительный неблагоприятный эффект на ОР. Это побочное явление лапароскопической цистэктомии может быть предотвращено, если гемостаз достигается путем ушивания оставшейся части ткани яичника или же, стремлением к завершению операции без применения гемостатических манипуляций, что является не всегда вероятным. Поэтому, в лапароскопической хирургии при кистах яичников, в случае необходимости остановки кровотечений следует рекомендовать наложение швов как метод гемостаза. Тем не менее, несмотря на более длительный стаж и опыт работы в области эндовизуальных вмешательств, хирурги должны осознавать необходимость в надлежащем обучении лапароскопическому наложению швов и поощрять себя к практике.

Использованная литература:

- Абдуллаева Л.М. Применение цветного доплеровского картирования для определения характера образования яичника / Л. М. Абдуллаева // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2010. - N4. - С. 11-12.
- Абдуллаева Л.М. Прогнозирование характера опухолей и опухолевидных образований яичников в дооперационном периоде / Л. М. Абдуллаева // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2012. - N3. - С. 43-46.
- Абдуллаева Л.М. Современные методы в диагностике доброкачественных опухолей яичников: научное издание / Л. М. Абдуллаева, Г. С. Бабаджанова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2013. - N3. - С. 105-106.
- Бабаджанова Г.С. Характер нарушений репродуктивной функции у больных с доброкачественными образованиями яичников: научное издание / Г. С. Бабаджанова, Л. М. Абдуллаева, Д. Б. Назарова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - М., 2008. - N4. - С. 19
- Баев Д.А. Оценка эффективности физических методов гемостаза и диссекции при операциях на органах брюшной полости (экспериментально-клиническое исследование): дис. ... канд. мед. наук. - Уфа., 2012. - 124 с.
- Денисенко М.В. Значение исследования биоптата яичника в оценке овариального резерва у пациенток с бесплодием. // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2017. - № 5. - С. 52–56.
- Исамухамедова М. А. Возможности ультразвукового мониторинга и определение гормонального профиля в диагностике женского бесплодия эндокринного характера: научное издание / М. А. Исамухамедова, Л. Э. Шамсиева // Бюллетень ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2013. - N1. - С. 32-36.
- Исхаков Б.Р. Преимущества лапароскопических операций при осложненных кистах яичников: научное издание // Материалы IV Съезда ассоциации врачей экстренной медицинской помощи Узбекистана - Ташкент: Узбекистан. - 2018. - Часть 1. - С. 45-46
- Клинышкова Т.В., Перфильева О.Н., Фролова Н.Б. Дифференцированная лечебная тактика ведения пациенток с эндометриозными кистами яичников и бесплодием. // Лечащий врач. 2015 год. Том 8, № 8, с. 71- 75.
- Краснопольская К.В. Лечение бесплодия при эндометриозных кистах. // Проблемы репродукции. - 2012. - № 5 - С. 37–40.
- Краснопольская К.В. Эффективность лечения бесплодия, ассоциированного с перитонеальным и яичниковым эндометриозом. // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 8 – С. 46-50.
- Кузнецова И.В. Сохранение овариального резерва. // Проблемы репродукции. - 2016. - № 4. - С 37-42.

13. Курило Л.Ф. Структура генетически обусловленных заболеваний органов половой системы человека. / Л.Ф.Курило, Т.М.Сорокина, В.Б.Черных [и соавт.] // Андрология и генитальная хирургия - 2011. - № 3. - С. 17–26.
14. Овлащенко Е.И. О влиянии методов хирургического гемостаза на состояние овариального резерва у больных геморрагической формой апоплексии яичника. / Е.И.Овлащенко, С.И.Киселев, Е.Л.Яроцкая [и соавт.] // Проблемы репродукции. - 2013. - №1. - С. 48-51.
15. Овлащенко Е.И. Современные подходы к хирургическому лечению больных с анемической формой апоплексии яичника в аспекте сохранения овариального резерва: автореф. дис... канд. мед. наук. – М.: 2015. – 25 с.
16. Оленева М.А. Аргонплазменная коагуляция тканей при кесаревом сечении. / М.А.Оленева, Л.Н.Есипова, Ю.Д.Вученович // Status Praesens. – 2010.- № 2(4). - С. 61–64.
17. Оразов М.Р., Духин А.О., Шкрели И., Бикмаева Я.Р. Прогнозирование фертильности у женщин с рецидивирующим овариальным эндометриозом // Онкология репродуктивных органов: от профилактики и раннего выявления к эффективному лечению. – 2016. - С. 120- 121.
18. Сафронова Д.А. Овариальный резерв и репродуктивная функция у пациенток после лапароскопической кистэктомии по поводу доброкачественных опухолей яичников. / Д.А.Сафронова, О.В.Братчикова, Е.В.Кавтеладзе // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2011. - N.2 - С. 124- 127.
19. Candiani M, Ottolina J, Schimberni M, Tandoi I, Bartiromo L, Ferrari S. Recurrence Rate after «One-Step» CO2 Fiber Laser Vaporization versus Cystectomy for Ovarian Endometrioma: A 3-Year Follow-up Study. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*. 2020;27(4): 901-908. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2019.07.027>
20. Candiani M. Ovarian recovery after laparoscopic enucleation of ovarian cysts: insights from echographic, short-term postsurgical follow-up. / M.Candiani, M.Barbieri, B.Bottani [et al.] // *Min. Inv. Gyn.* - 2005. - Vol. 12. - P. 409–414.
21. Carrillo L. et al. The Role of Fertility Preservation in Patients with Endometriosis // *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*. - 2017. - P. 317–319.
22. Celik H.G. Effect of laparoscopic excision of endometriomas on ovarian reserve: serial changes in the serum antimüllerian hormone levels. / H.G.Celik, E.Dogan, E.Okyay [et al.] // *Fertil. Steril.* - 2012. - Vol. 97. - P. 1472–1478.
23. Dewailly, D. The physiology and clinical utility of anti-Müllerian hormone in women. / D.Dewailly, C.Y.Andersen, A.Balen [et al.] // *Hum. Reprod. Update* – 2014. – Vol. 20, №3. – P. 370–385.
24. Ding, W. Impact on ovarian reserve of haemostasis by bipolar coagulation versus suture following surgical stripping of ovarian endometrioma: a meta-analysis. / W.Ding, M.Li, Y.Teng // *Reprod. Biomed. Online*. - 2015. Pii: S. 1472–6483(15)00105–4.
25. Dolleman, M. The relationship between anti-Müllerian hormone in women receiving fertility assessments and age at menopause in subfertile women: evidence from large population studies. / M.Dolleman, M.J.Fadd, J.J.van Disseldrop [et al.] // *Clin. Endocrinol. Metab.* – 2013. – Vol. 98, №5. – P. 1946–53.
26. Kitajima, M. Endometriomas as a possible cause of reduced ovarian reserve in women with endometriosis. / Kitajima, M. [et al.] // *Fertility and Sterility*. - 2011. – Vol. 96, №3. – P. 685–691.
27. Koga K, Takamura M, Fujii T, Osuga Y. Prevention of the recurrence of symptom and lesions after conservative surgery for endometriosis. *Fertil Steril*. 2015;104(4):793–801
28. Kota, J. Follistatin Gene Delivery Enhances Muscle Growth and Strength in Nonhuman Primates. / J.Kota, C.R.Handy, A.M.Haidet [et al.] // *Sci. Transl. Med.* - 2009. – Vol.11, №1 (6). – P. 1-15.
29. Kwon S.K., Kim S.H., Yun S.C., Kim D.Y., Chae H.D., Kim C.H., Kang B.M. Decline of serum antimüllerian hormone levels after laparoscopic ovarian cystectomy in endometrioma and other benign cyst: a prospective cohort study. *Fertil Steril*. 2014; 101 (2); 435–441. doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.10.043.
30. Kyrou, D. How to improve probability of pregnancy in poor responders undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis. / D.Kyrou, E.Kolibianakis, C.A.Venetis [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2009. – Vol. 91, №2. – P. 749–766.
31. Mitra, S. Laparoscopic ovarian drilling: An alternative but not the ultimate in the management of polycystic ovary syndrome. / S.Mitra, P.K.Nayak, S.Agrawal // *J. Nat. Sci. Biol. Med.* - 2015. - Vol. 6, №1. - P. 40–48.
32. Morris, M.L. Electrosurgery in gastrointestinal endoscopy: principles to practice. /M.L.Morris, R.D.Tucker, T.H.Baron [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* - 2009. - Vol. 104, № 6. - P. 1563–1574.
33. Muzii L, Tucci Di Ch, Felicianantonio Di M, Marchetti C, Perniola G, Benedetti P. The effect of surgery for endometrioma on ovarian reserve evaluated by antral follicle count. *Hum Reprod*. 2014; 29(10): 2190-2198.
34. Somigliana E. Does laparoscopic removal of nonendometriotic benign ovarian cysts affect ovarian reserve? / E.Somigliana, G.Ragni, M.Infantino [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.* - 2006. - Vol. 85. - P. 74–77.
35. Song T, Kim WY, Lee KW, Kim KH (2014) Effect on ovarian reserve of hemostasis by bipolar coagulation versus suture during laparoendoscopic single-site cystectomy for ovarian endometriomas. *J Minim Invasive Gynecol* 22(3):415–420 14.
36. Zhou J, Liang H, Liu F, Xu C, Liang L. Impact of Hemostatic Methods on Ovarian Reserve and Fertility in Laparoscopic Ovarian Cystectomy. *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2019;17(4):2689-2693. <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7259>



УДК: 618.4-089.5

**Куличкин Юрий Всеволодович**Республиканский специализированный научно – практический
медицинский центр Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Ким Ен – Дин**Республиканский специализированный научно – практический
медицинский центр Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Ильхамов Акмаль Фаикович**Республиканский специализированный научно – практический
медицинский центр Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Камилов Азиз Исраилович**Республиканский специализированный научно – практический
медицинский центр Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Джураев Фарход Салахидинович**Республиканский специализированный научно – практический
медицинский центр Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Хайдаров Фахритдин Шухратович**Республиканский специализированный научно – практический
медицинский центр Акушерства и Гинекологии
Ташкент, Узбекистан**КЛИНИКО – ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПИНАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ КВАНАДЕКСОМ ПРИ
КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ****For citation:** Kulichkin Yuriy Vsevolodovich, Kim Yong-Din, Ilkhamov Akmal Faikovich, Komilov Aziz Isroilovich, Juraev Farhod Salahiddinovich, Xaydarov Faxritdin Shuhratovich, Clinical and physiological characteristics of spinal anesthesia with quanaedex during cesarean section, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 166-172
 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318004>
АННОТАЦИЯ

Целью настоящего исследования, явилось изучение Кванадекса в качестве адьюванта к 0,5% раствору лонгокаина хеви на клинко – физиологическую характеристику, эффективность и неонатальные исходы при кесаревом сечении. Проведено проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование у 189 женщин, без тяжелой экстрагенитальной патологии, с физическим статусом по ASA (II ст.). I группу составили беременные женщины, которым интратекально вводился 0,5% гипербарический раствор лонгокаин хеви, во II – 0,5% гипербарический раствор лонгокаин хеви в сочетании с 10 мкг Кванадекса. Спинальной инъекции предшествовала внутривенная инфузия сбалансированным полиэлектrolитным гиперосмолярным раствором Реосорбилактом в объеме 3 -5 мл/кг. Оценивали центральную гемодинамику, ВНС, интерлейкин – 6, новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах. Исследования показали, что использование высоко селективного агониста α_2 - адренорецепторов Кванадекса в качестве адьюванта к 0,5% раствору лонгокаина хеви, ускоряет наступление сенсорно-моторного блока, обеспечивает более длительный сенсорно – моторный блок без значительного влияния на показатели гемодинамике, ВНС, значительно снижает анестезиологический и хирургический стресс и не оказывает депрессивного влияния на новорожденных в неонатальном периоде адаптации.

Ключевые слова: Спинальная анестезия, кесарево сечение, кванадекс, α_2 – адренорецептор, лонгокаин хеви, сенсорно – моторный блок.

Kulichkin Yuriy VsevolodovichRespublika akusherlik va ginekologiya ixtisoslashgan
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston**Kim Yong-Din**Respublika akusherlik va ginekologiya ixtisoslashgan
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston**Ilkhamov Akmal Faikovich**Respublika akusherlik va ginekologiya ixtisoslashgan
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston**Komilov Aziz Isroilovich**Respublika akusherlik va ginekologiya ixtisoslashgan
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston**Juraev Farhod Salahiddinovich**Respublika akusherlik va ginekologiya ixtisoslashgan
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston**Xaydarov Faxritdin Shuhratovich**Respublika akusherlik va ginekologiya ixtisoslashgan
ilmiy-amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston**JARROHLIK TUG'RUQDA KVANADEKS BILAN SPINAL ANESTEZIYANI AMALGA OSHIRISHNING KLINIK-FIZIOLOGIK XUSUSIYATI****ANNOTATSIYA**

Ushbu tadqiqotning maqsadi, 0,5% Longokain Xevi eritmasiga ad'yuvant sifatida Kvanadeks preparatining jarrohlik tug'ruq amaliyotida uning klinik-fiziologik xususiyatlariga ta'siri, samaradorligi va neonatal yakunlarini o'rganish bo'lgan edi. Og'ir ekstragenital patologiyasi bo'lmagan, ASA bo'yicha jismoniy statusi II daraja bo'lgan 189 nafar ayollarda prospektiv ikki tomondan yopiq randomlashtirilgan nazorat qilinadigan klinik tadqiqot o'tkazildi. I-guruhni tashkil qilgan homilador ayollarga intratekal tarzda 0,5% Longokain Xevi preparatining giperbarik eritmasi kiritilgan, II-guruhdagi ayollarga 0,5% Longokain Xevi preparatining giperbarik eritmasi va 6 mkg Kvanadeks kiritilgan. Spinal in'ektsiyadan avval 3–5 ml/kg miqdorida Reosorbilakt balanslashtirilgan polielektrolitli giperosmolyar eritmasi bilan tomir ichiga infuziya qilingan. Tadqiqot davomida ayollarda markaziy gemodinamika, VNS, interleykin-6 darajasi, yangi tug'ilgan chaqaloqlar Apgar shkalasi bo'yicha 1-daqiqada va 5-daqiqada baholangan. Tadqiqot shuni ko'rsatdiki, $\alpha 2$ -adrenoretseptorlarning yuqori selektiv agonist vositasi bo'lgan Kvanadeksdan 0,5% Longokain Xevi eritmasiga ad'yuvant sifatida foydalanish, gemodinamika va VNS ko'rsatkichlariga jiddiy ta'sir ko'rsatmagan holda, sensor-motorik blokadaning yuzaga kelishini tezlashtiradi va uzoqroq sensor-motorik blokadani ta'minlaydi, anesteziologik va jarrohlik stressini sezilarli kamaytiradi va neonatal moslashuv davrida yangi tug'ilgan chaqaloqlarga depressiv ta'sir ko'rsatmaydi.

Kalit so'zlar: Kvanadeks, Longokain Xevi, spinal anesteziya, Reosorbilakt, interleykin-6, markaziy gemodinamika, $\alpha 2$ -adrenoretseptor.

Kulichkin Yuriy VsevolodovichRepublican Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Kim En-Din**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Ilkhamov Akmal Faikovich**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Kamilov Aziz Israilovich**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Juraev Farhod Salakhiddinovich**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Xaydarov Faxritdin Shukhratovich**Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center
of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**CLINICAL AND PHYSIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SPINAL ANESTHESIA WITH QUANADEx DURING CESAREAN SECTION****ABSTRACT**

The purpose of this research was to study Quanadex as an adjuvant to Longocain Heavy 0.5% solution for injections for clinical and physiological characteristics, efficacy and neonatal outcomes during cesarean section. A prospective double-blind randomized controlled clinical trial was conducted in 189 women, without severe extragenital pathology, with ASA II physical status. Group I consisted of pregnant women who

were intrathecally injected with Longocain Heavy 0.5% hyperbaric solution, Group II women were injected with Longocain Heavy 0.5% hyperbaric solution in combination with 6 mcg Quanax. The intravenous infusion of balanced polyelectrolyte hyperosmolar solution of Reosorbilact in a volume of 3–5 ml/kg preceded the spinal injection. Central hemodynamics, ANS, interleukin-6 were assessed, and newborns were evaluated on the Apgar scale at the 1st and 5th minutes. Studies have shown that the use of Quanax, a highly selective α_2 -adrenergic receptor agonist, as an adjuvant to a 0.5% solution of Longocaine Heavy accelerates the onset of sensory-motor blockade, provides a longer sensory-motor block without significant effect on hemodynamics and ANS parameters, significantly reduces anesthetic and surgical stress and does not have a depressive effect on newborns in neonatal period of adaptation.

Keywords: Quanax, Longocaine Heavy, spinal anesthesia, Reosorbilact, interleukin-6, central hemodynamics, α_2 -adrenoreceptor

Несмотря на современные достижения в области акушерской анестезиологии, проблема выбора анестезиологического пособия при кесаревом сечении особенно у пациенток с преэклампсией, по-прежнему остается краеугольным камнем. Общая многокомпонентная анестезия с ИВЛ, несмотря на негативные ее проявления на пренатальном этапе (риск развития аспирационного синдрома, гипертензия на интубацию трахеи, наркотическая депрессия новорожденных, абсолютная неполноценная антиноцицептивная защита пациентки и т.д.), применяется еще достаточно широко, в отдельных родовспомогательных учреждениях [5,11,18].

Варианты нейроаксиальной анестезии (спинальная и эпидуральная), в последнее десятилетие прочно занимают лидирующие позиции при обеспечении операции кесарева сечения [1,2,8,18]. Однако, несмотря на многочисленные положительные отзывы о целесообразности применения вариантов нейроаксиальной анестезии (НАн) при кесаревом сечении, до сих пор к сожалению имеются достаточно много побочных эффектов связанных с применением спинальной анестезии (САН): неудовлетворенность от качества анестезии во время траски матки и выведения ее из раны во время операции, тошнота и рвота в периперационном и послеоперационном периоде, зуд, дрожь кратковременность послеоперационной анальгезии требующих введение наркотических анальгетиков и т.д.

С целью уменьшения побочных реакций используется к сожалению широкий арсенал медицинских препаратов, которые в свою очередь также могут оказывать негативное влияние на мать, плод и новорожденного в неонатальном периоде.

В последнее десятилетие [14] был предложен для анестезиологического обеспечения высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов (а, б, с) Кванадекс, который обладает анксиолитическим, анальгетическим, гипнотическим эффектом и применяется при общей и регионарной анестезии. Однако внутривенное его введение может вызывать некоторые побочные эффекты, такие как брадикардия и гипотония. В связи с этим, чтобы уменьшить побочные эффекты, он используется либо в меньших дозах или изменяется его путь введения (эпидуральное или спинальное) [3,7,9,10,12,19].

Для улучшения анестезии и послеоперационного обезболивания интратекально используются наркотические анальгетики. Такие, как морфин и фентанил, которые обеспечивают послеоперационную анальгезию в течение 24 ч и 4–6 ч и более обеспечивают более быстрое наступление сенсорно-двигательного блока, одновременно продлевая время действия. В тоже время им свойственны побочные эффекты: зуд, сонливость, угнетение дыхания, тошнота и рвота, задержка мочи, что неизбежно приводит к развитию психоэмоционального дискомфорта у пациентов в периперационном периоде [6,7,10,12,15,16].

В связи с чем, в последние годы в качестве адьюванта

применяется Кванадекс, который усиливает интраоперационную и послеоперационную анальгезию, уменьшает количество местных анестетиков, а также продлевает сенсорно-моторный блок. Кванадекс, является новым типом агониста α_2 -адренорецепторов, сходным с клонидином, в то время как селективность его в восемь раз выше, чем у клонидина [4,13,14].

В свое время, большинство клинических исследований по интратекальному применению агонистов α_2 -адренорецепторов были связаны с клонидином, в то время как исследования по применению Кванадекса в качестве адьюванта при САН не достаточно освещены в клинических исследованиях.

В связи с чем, целью настоящего исследования, явилось изучение Кванадекса в качестве адьюванта к 0,5% раствору лонгокаину хеви на клинко-физиологическую характеристику, эффективность и неонатальные исходы при кесаревом сечении.

Материалы и методы исследования. Всего САН в качестве анестезиологического пособия при абдоминальном родоразрешении использована нами у 189 женщин (в возрасте от 21 до 36 лет), без тяжелой экстрагенитальной патологии, все операции выполнены в плановом порядке. Физический статус по ASA (II ст.). Показанием к операции служили: болезнь оперированной матки, несостоятельность рубца на матке, миопия высокой степени.

Проведено проспективное двойное слепое рандомизированное контролируемое клиническое исследование с октября по декабрь 2022 г.

Беременные женщины случайно распределялись для создания сопоставимых групп (возраст, вес, срок гестации и т.д.) таблица 1. Ни врач, ни беременная женщина не знали, в какую группу попали при рандомизации.

Все женщины были разделены на II группы. В I (n=93) группе премедикацию выполняли на столе димедролом (0,2 мг/кг). Пункцию субарахноидального пространства выполнялась на уровне L II – L IV иглами типа Pencil-Point G 25-26 в положении на боку. Медленно (в течение 2 мин) вводился 0,5% гипербарический раствор лонгокаин хеви (“Юрия Фарм”). Доза анестетика рассчитывалась в соответствии с предложенной дозировкой [1]. Во II -й (n=94) группе вводился 0,5% гипербарический раствор лонгокаин хеви в такой же дозировке, к которому в качестве адьюванта добавляли 10 мкг Кванадекса. Спинальной инъекции предшествовала внутривенная инфузия сбалансированным полиэлектролитным гиперосмолярным раствором Реосорбиллактом в объеме 3–5 мл/кг. С момента интратекальной инъекции местного анестетика инфузатом внутривенно вводили фенилэфрин 0,15–0,18 мкг/кг/мин.

Непосредственно после интратекального введения местных анестетиков пациенток поворачивали “на спину” и придавали операционному столу положение Фовлера на 15-20° и левоматочное положение.

Таблица 1.

Клиническая характеристика беременных женщин в исследуемых группах

Исследуемые показатели	Лонгокаин хеви 0,5% (I гр.) n=93	Лонгокаин хеви 0,5% с Кванадексом (II гр.) n=94
Возраст (лет)	29,5±0,47	28,9±0,54
Срок гестации (нед.)	38,37±0,2	38,45±0,25
ИМТ (%)	32,1±0,3	31,9±0,41
Продолжительность операции (мин)	38,1±1,2	36,5±1,4
Объем интраоперационной жидкости (мл)	1150,5±41,3	1080,3±39,3
Интраоперационная кровопотеря (мл)	390,5±5,9	405,3±6,1

Уровень сенсорного блока проверяли методом булавочного укола (pinprick test) с использованием иглы 25-G. Оценка дерматомного уровня проводилась каждую 1 минуту, до достижения пикового уровня сенсорного блока. Моторный блок оценивали в баллах по Bromage (0 – 3).

Оперативное вмешательство начинали после появления всех признаков хирургической стадии САН (полный сегментарный сенсорно-моторный блок).

Возмещение интраоперационной кровопотери не проводили.

Основные системы жизнеобеспечения оценивали по общепринятым клиническим признакам, СДД, ЧСС, SpO₂, ЭКГ и вегетативную реактивность на мониторе ЮМ – 300 (ЮТАС - Украина). Центральную гемодинамику оценивали методом эхокардиографического исследования, с помощью аппарата Sono Scare ST Model - 200 линейным мультисекторным датчиком 4–15 МГц. Изучали следующие показатели гемодинамики: СИ - сердечный индекс (л/мин.м²), ОПСС - общее периферическое сосудистое сопротивление (дин.с.см⁻⁵).

Оценку интерлейкина - 6 определяли на иммунофлюоресцентном анализаторе Finecare™ FIA MeterPlus/FS 113 (Wonfo). Новорожденных оценивали по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах.

Исследования проводили в V этапов: I -й - на операционном столе, II-й - перед кожным разрезом, III-й - непосредственно после извлечения плода, IV -й - после окончания операции и V – й через 6 ч после окончания операции.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием программы «Statistic», версия 8.0. Статистически

значимая разница между показателями принималась при (P< 0,05).

Результаты и их обсуждение. Исходное состояние рожениц характеризовалось умеренно выраженной тахикардией, некоторым повышением СДД, снижением минутной производительности сердца, активизацией симпатико-адреналовой системы.

Время начала сенсорного и моторного блока, а также пиковой сенсорной блокады и продолжительность двигательной был различен в исследуемых группах и представлен в таблице 2 и рис 1.

Время начала сенсорного блока во II –й группе в 1,6 раза был быстрее чем в I –й (P<0,05), время начала моторного блока в группе с Кванадексом 1,9±0,076 (II) было достоверно короче чем в первой 2,1±0,053 (P<0,05). Время достижения пиковой сенсорной блокады (Th_{vi}) также был достоверно короче во II –й группе, относительно I –й (табл., 2, рис 1).

Адекватный блок в 3 балла (II этап), был достигнут во всех исследуемых группах. Продолжительность моторного блока во II –й группе достоверно удлинялся на 26,1 минут относительно I –й (табл., 2, рис. 1).

После САН (II этап) перед кожным разрезом у всех обследуемых нами женщин регистрировали достоверное снижение СИ, СДД и ЧСС относительно исходных величин (таблица 3, рис 2). Фармакологические эффекты САН приводили к избирательному снижению симпатических влияний в I –й и II –й группе (P<0,05). Признаков угнетения функции внешнего дыхания, а также достоверных изменений со стороны SaO₂ не регистрировали. При этом отмечали достоверное урежение ЧСС во II –й группе относительно I –й на 12,1% (P<0,05).

Таблица 2.

Характеристики сенсорной и двигательной блокады при спинальной анестезии Кванадексом и бупиваканом

Показатели	Исследуемые группы	
	Группа I (n=93)	Группа II (n=94)
Время начала сенсорного блока (сек)	18,2±0,71	11,5±0,42***
Время начала моторного блока (сек) до +1	2,1±0,053	1,9±0,076***
Время пиковой сенсорной блокады (с)	5,79±0,1	5,14±0,08***
Уровень моторного блока (баллы)	3	3
Продолжительность двигательной блокады (мин) до 0 баллов	179,2±4,8	205,3±6,1***
Пиковый сенсорный уровень		
T4	5	2
T6	88	92

Примечание *** – достоверность различий между группами (P<0,05).

На кожный разрез, а также наиболее травматичные этапы, включая извлечение плода, пациентки не реагировали, каких либо жалоб не предъявляли. Обращала на себя внимание великолепная мышечная релаксация на соответствующем сегментарном уровне, ничем не уступающая таковой при использовании мышечных релаксантов.

Непосредственно после извлечения плода (III), несмотря на внешнее спокойное поведение женщин и отсутствие каких-либо жалоб, отмечали увеличение минутной производительности сердца во II -й группе (P<0,05) относительно исхода и предыдущего этапа исследования этапа. При этом СДД и ИН (P<0,05) оставались низкими относительно исхода (табл. 3).

После окончания операции, изучаемые показатели гемодинамики, SaO₂, оставались стабильными. При этом СИ во II группе (P<0,05) оставался по прежнему выше исхода. На этом

фоне ИН у женщин обеих групп был достоверно ниже исходных величин (табл. 3).

Через 6 часов после окончания операции отмечали достоверное увеличение минутной производительности сердца в обеих исследуемых группах относительно исходных показателей. При этом ИН по прежнему (P<0,05) был ниже исхода в I –й и II –й группе.

Провоспалительный цитокин IL-6 в обеих исследуемых группах был стабилен. Однако после окончания операции через 6 ч в I –й группе он был достоверно выше исхода. В то время как во II –й группе изменения носили недостоверный характер (табл. 3, рис. 2). Сравнительная оценка между группами показала, что после окончания операции и через 6 часов после ее окончания, во II –й группе он был достоверно ниже чем в I –й (табл 3, рис. 2).



Рис. 1.

Примечание *** – достоверность различий между группами.

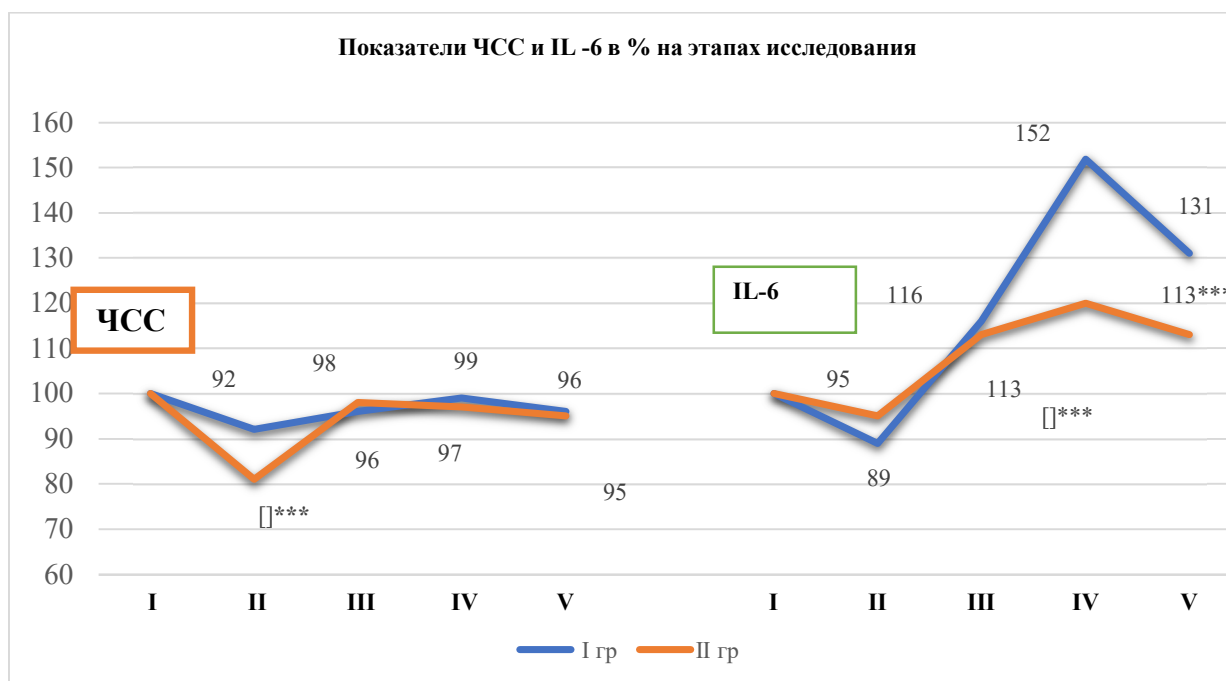


Рис. 2.

Примечание *** – достоверность различий между группами.

Исходное состояние ВНС, характеризовались умеренной активизацией центральных механизмов управления сердечным ритмом. Сравнительная оценка показателей сердечного ритма обеих групп показала, что во II - й группе относительно I – й, наблюдали достоверное снижение активности центральных компенсаторных механизмов регуляции сердечного ритма через 6 часов после окончания операции (табл. 3).

На протяжении многих лет, различные местные анестетики и адъюванты [6,10,12,15,] применяются для спинальной анестезии с целью увеличения продолжительности сенсорного и моторного блока, для повышения качества и продолжительности послеоперационной анальгезии, а также снижения побочных эффектов, как у матерей, так и новорожденных [6, 7,8].

В связи с этим, в последнее десятилетие после официального разрешения [14] Кванадекса к широкому клиническому применению у различных категорий пациентов, он стал использоваться и у акушерских пациентов в различных схемах анестезиологического пособия [3,5,9,12,13,16,19]. Учитывая его

высокую селективность к α_2 адренорецептарам он обеспечивает анксиолитический, анальгетический и гипнотический эффект и применяется при общей и регионарной анестезии [4,14]. Наше исследование показывает, что добавление Кванадекса в дозе 10 мкг к 0,5% лонгокаину хеви по сравнению с чистым 0,5% лонгокаином хеви продлевал и усиливал сенсорный и моторный блок бупивакаина без побочных эффектов.

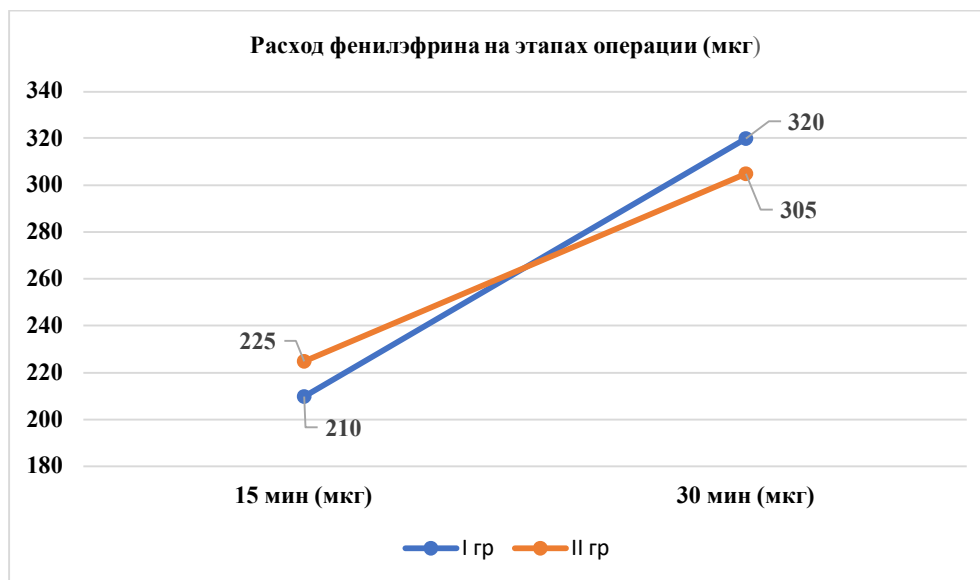
Время начала сенсорного блока во II – й группе наступала быстрее ($P<0,05$) в 1,6 раза чем в I (табл. 2, рис.1). Пиковый уровень моторного блока в I и II – й группе был практически одинаков с тем отличием, что в I группе у 5 пациенток он достигал (Th IV), во II – й всего у 2. Время пиковой сенсорной блокады во II – й группе также в 1,2 раза наступала быстрее чем в I ($P<0,05$).

Доза фенилэфрина через 15 мин после спинальной анестезии составила $210 \pm 10,2$ мкг в группе с лонгокаином хеви, в то время как в группе с Кванадексом в сочетании с лонгокаином хеви $225,5 \pm 11,5$ ($P>0,05$). Через 30 минут общая доза фенилэфрина в I - й группе составила $320,4 \pm 8,5$ в то время как во II - й $305,5 \pm 7,8$,

меньше чем в I -й, однако изменения носили недостоверный характер рис.3.

Добавление 10 мкг дексметомидина к 0,5% раствору лонгокаину хеви для САН, не вызывало значимого снижения СДД как и в группе сравнения, где применялся один лонгокаин хеви. Не было разницы в дозе фенилэфрина как через 15 минут, так и 30 после спинальной анестезии. Полученные данные указывают на то, что добавление низких доз дексметомидина (10 мкг) к

лонгокаину хеви, так же, как и в группе с чистым 0,5% лонгокаином хеви, не вызывает значительного снижения показателей гемодинамике на всех этапах анестезиологического обеспечения. Несмотря на ранние публикации где указывалось, что добавление 10 мкг дексметомидина в качестве адьюванта к спинальной анестезии приводило к более выраженному снижению систолического давления и больший расход фенилэфрина по сравнению с группой сравнения [17].



Комбинация Кванадекса с 0,5% лонгокаином хеви значительно продлевает сенсорно-моторный блок. Так продолжительность двигательной блокады в I -й группе составило $179,2 \pm 4,8$ мин в то время как во II -й $205,3 \pm 6,1$ ($P < 0,05$). Удлинение моторного блока Кванадексом обусловлено по всей видимости связыванием агонистов α_2 - адренорецепторов с двигательными нейронами спинного мозга в передних рогах серого вещества и синергизмом между местным анестетиком и кванадексом [4,6].

Транзиторной неврологической симптоматике (парестезии нижних конечностей и боли по ходу корешка) ни в одной группе не наблюдали.

Во всех исследуемых группах новорожденные не имели признаков дистресса плода, о чем свидетельствуют оценки Апгар в 8-10 баллов, через 1 и 5 мин соответственно.

Таким образом, использование высоко селективного агониста α_2 - адренорецепторов Кванадекса в качестве адьюванта к 0,5% раствору лонгокаина хеви, ускоряет наступление сенсорно-моторного блокады, обеспечивает более длительный сенсорно – моторный блок без значительного влияния на показатели гемодинамике, ВНС, значительно снижает анестезиологический и хирургический стресс и не оказывает депрессивного влияние на новорожденных в неонатальном периоде адаптации.

Выводы:

1. Кванадекс (10 мкг) в качестве адьюванта для спинальной анестезии в комбинации с 0,5% раствором лонгокаина хеви, является высокоэффективным и безопасным вариантом нейроаксиальной анестезии при кесаревом сечении.

2. Предлагаемый вариант спинальной анестезии не оказывает выраженного отрицательного влияния на гемодинамический профиль и ВНС, снижает интра – и послеоперационную секрецию цитокинов (IL-6), не оказывает влияние на новорожденных при рождении.

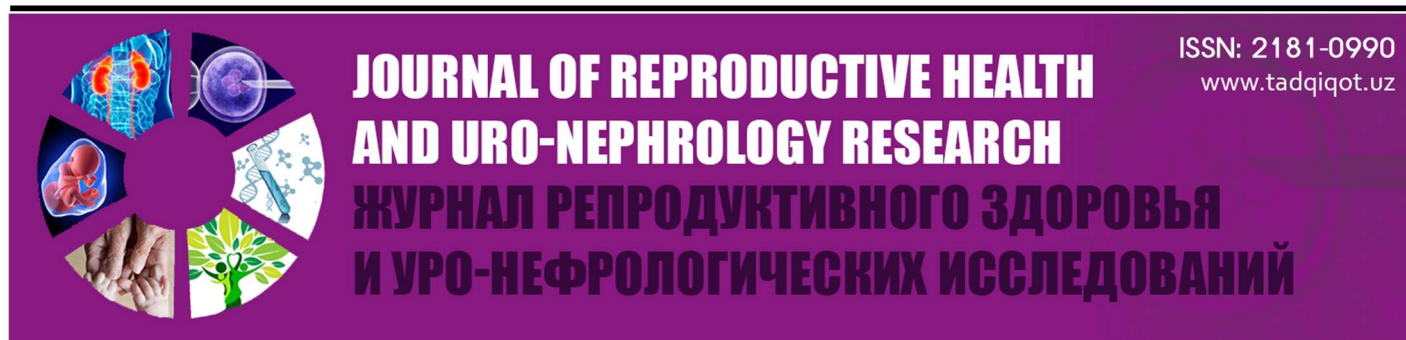
3. Время начала сенсорного блока и пиковой сенсорной блокады в группе с Кванадексом наступала в 1,6 и 1,2 раза быстрее чем в контрольной, также значительно продлевает сенсорно-моторный блок.

4. Не было достоверной разницы в дозе фенилэфрина, как через 15 минут, так и 30 минут после спинальной анестезии в исследуемых группах. Полученные данные указывают на то, что добавление низких доз кванадекса к лонгокаину хеви, так же, как и в группе с чистым 0,5% лонгокаином хеви, не вызывают значительного снижения среднего динамического давления и частоты сердечных сокращений.

Использованная литература:

1. Маршалов Д.В., Шифман Е. М., Салов И. А., Петренко А. П. Коррекция дозы местного анестетика при спинальной анестезии у беременных с ожирением.//Анестезиология – реаниматология.-2014.-№5.-С.19 – 23.1.
2. Артериальная гипертензия во время беременности. Национальный клинический протокол.-Ташкент. -2021. - 59 с.
3. Brogly N., Guasch E. Hypertension control during caesarean section in patients with pre-eclampsia: is dexmedetomidine an option?//Minerva Anestesiologica 2018 December;84(12):1329-31.
4. Civantos Calzada B, Aleixandre de Artinano A. Alpha-adrenoceptor subtypes. Pharmacol Res. 2001; 44: 195-208.
5. El-Tahan MR, Mowafi HA, Al Sheikh IH, Khidr AM, Al-Juhaiman RA. Efficacy of dexmedetomidine in suppressing cardiovascular and hormonal responses to general anesthesia for cesarean delivery: a dose response study. Int J Obstet Anesth. 2012; 21: 222-229.
6. Harada Y, Nishioka K, Kitahata LM, Kishikawa K, Collins JG. Visceral antinociceptive effects of spinal clonidine combined with morphine, [D-Pen2,D-Pen5] enkephalin, oR U50,488H. Anesthesiology. 1995; 83: 344-352.
7. He, L., Xu, J. M., Liu, S. M., Chen, Z. J., Li, X., and Zhu, R. (2017). Intrathecal Dexmedetomidine Alleviates Shivering during Cesarean Delivery under Spinal Anesthesia. Biol. Pharm. Bull. 40 (2), 169–173.
8. Henke V.G., Bateman B.T., Leffert L.R. Spinal anesthesia in severe preeclampsia. Anesth Analg 2013;117:686–93.
9. Kim JE, Kim NY, Lee HS, Kil HK. Effects of intrathecal dexmedetomidine on low-dose bupivacaine spinal anesthesia in elderly patients undergoing transurethral prostatectomy. Biol Pharm Bull. 2013; 36: 959-965.

10. Li Z, Tian M, Zhang CY, et al. A randomized controlled trial to evaluate the effectiveness of intrathecal bupivacaine combined with different adjuvants (Fentanyl, Clonidine and Dexmedetomidine) in caesarean section. *Drug Res (Stuttg)* 2015; 65: 581–586.
11. Li K. et al. Comparative Evaluation of Remifentanyl and Dexmedetomidine in General Anesthesia for Cesarean Delivery. *Med Sci Monit* 2015;21:3806-13.
12. Mahendru V, Tewari A, Katyal S, Grewal A, Singh MR, Katyal R. A comparison of intrathecal dexmedetomidine, clonidine, and fentanyl as adjuvants to hyperbaric bupivacaine for lower limb surgery: a double blind controlled study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2013; 29: 496-502.
13. Nasr DA, Abdelhamid HM. The efficacy of caudal dexmedetomidine on stress response and postoperative pain in pediatric cardiac surgery. *Ann Card Anesth*. 2013; 16: 109-114.
14. Sun Y., Xu Y., Wang G.N. Comparative evaluation of intrathecal bupivacaine alone, bupivacaine-fentanyl, and bupivacaine-dexmedetomidine in caesarean section. *Drug Res (Stuttg)*. 2015;65(9):468–472.
15. Weigl, W., Bierylo, A., Wielgus, M., Krzemien-Wiczynska, S., Kolacz, M., and Dabrowski, M. J. (2017). Perioperative analgesia after intrathecal fentanyl and morphine or morphine alone for cesarean section: A randomized controlled study. *Med. (Baltimore)* 96 (48), e8892.
16. Yong-Hong Bi., et al. Low dose of dexmedetomidine as an adjuvant to bupivacaine in cesarean surgery provides better intraoperative somato-visceral sensory block characteristics and postoperative analgesia.// *Oncotarget*, 2017, Vol. 8, (No. 38), pp: 63587-63595.
17. Zhang J., Zhou H., Sheng K., et al. Foetal responses to dexmedetomidine in parturients undergoing caesarean section: a systematic review and meta-analysis. *J Int Med Res* 2017;45:1613-25.
18. Zeqing Bao1, Chengmao Zhou1, Xianxue Wang. Intravenous dexmedetomidine during spinal anaesthesia for caesarean section: A meta-analysis of randomized trials.//*Journal of International Medical Research* 2017, Vol. 45(3) 924–932.



УДК 618.3, 616.005



Муминов Абдухалим Абдувакилович
Самаркандский Государственный Медицинский
Университет
Самарканд, Узбекистан.
Матлубов Мансур Муратович
Самаркандский Государственный Медицинский
Университет
Самарканд, Узбекистан
Хамдамова Элеонора Гафаровна
Самаркандский Государственный Медицинский
Университет
Самарканд, Узбекистан

ВЫБОР АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ПОСОБИЯ ПРИ КЕСАРЕВОМ СЕЧЕНИИ У ЖЕНЩИН С СОПУТСТВУЮЩИМ МИТРАЛЬНЫМ СТЕНОЗОМ

For citation: Muminov Abduhalim Abduvakilovich, Matlubov Mansur Muratovich, Hamdamova Eleonora Gafarovna, Choice of anesthesia method for caesarean section in women with mitral stenose, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 173-183

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318055>

АННОТАЦИЯ

Наиболее остро эта проблема стоит у беременных, сердечно-сосудистая патология у которых является одной из главных причин материнской смертности. В тоже время по мнению большинства акушер-гинекологов 80-90% беременных с митральным стенозом (МС) имеют компенсированное кровообращение. Особенно высока летальность беременных, рожениц и родильниц, страдающих МС, достигающая 5%. Летальность беременных увеличивается до 17% при появлении мерцательной аритмии. В связи с этим именно данный контингент беременных с МС требует индивидуального подхода к выбору способа обезболивания, надежно обеспечивающего безопасность родоразрешения.

С целью объективной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы к моменту предполагаемого родоразрешения (прерывания беременности) больных с МС различной степенью выраженности нами изучено состояние гемодинамики у 68 пациенток в возрасте от 20 до 28 лет при сроках гестации от 12-18 до 36-38 недель. Параллельно у того же контингента женщин исследовали функциональное состояния плодово-маточно-плацентарного кровотока (ПМПК), используя для этого метод доплерометрии. центральную гемодинамику изучали методом эхокардиографии.

Ключевые слова: беременность, митральный стеноз, коронарные резервы, кесарево сечение, спинальная анестезия, варианты эпидуральной анестезии,

Muminov Abduhalim Abduvakilovich
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti
Samarqand, O'zbekiston
Matlubov Mansur Muratovich
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti
Samarqand, O'zbekiston
Hamdamova Eleonora Gafarovna
Samarqand Davlat Tibbiyot Universiteti
Samarqand, O'zbekiston

MITRAL STENOZI BILAN KASALLANGAN AYOLLARDA KESAR KESISH AMALIYOTIDA ANESTEZIOLOGIK QO'LLANMANI TANLASH

ANNOTATSIYA

Yurak-qon tomir patologiyasi onalar o'limining asosiy sabablaridan biri bo'lgan dolzarb muammolardan biridir. Shu bilan birga, ko'pchilik akusher-ginekologlarning fikriga ko'ra, mitral stenoz (MS) bo'lgan homilador ayollarning 80-90 foizida qon aylanishi kompensatsiyalangan buladi. MS bilan og'rigan homilador ayollar va tug'ish davridagi ayollarning o'limi ayniqsa yuqori bo'lib 5% ga etadi. Homilador ayollarning o'lim darajasi hilpillovchi aritmiya paydo bo'lishi bilan 17% gacha oshadi. Shuning uchun MS bilan kasallangan homilador ayollarning ushbu kontingenti tug'ilish xavfsizligini ishonchli ta'minlaydigan anesteziya usulini tanlashda alohida yondashuvni talab qiladi.

Har xil og'irlikdagi MS bilan og'rigan bemorlarni tavsiya etilgan tug'ilish (abort) vaqtidagi yurak-qon tomir tizimining funktsional holatini ob'ektiv baholash uchun biz 20 yoshdan 28 yoshgacha bo'lgan homiladorlik davrinung 12-18 dan 36-38 haftagacha 68 nafar bemorning gemodinamik holati o'rganildi. Bunga parallel ravishda, Dopplerometriya usulidan foydalangan holda, xuddi shu ayollar kontingentida bachadon-yuldosh-homila qon oqimining funktsional holati o'rganildi. Exokardiyografiya yordamida markaziy gemodinamika ko'rsatgichlari o'rganildi.

Kalit suzlari: mitral stenoz, koronar zaxira, kesar- kesish, spinal anesteziya, epidural anesteziya variantlari

Muminov Abdukhalim Abdvakilovich

Samarkand State Medical University

Samarkand, Uzbekistan

Matlubov Mansur Muratovich

Samarkand State Medical University

Samarkand, Uzbekistan

Khamdamova Eleonora Gafarovna

Samarkand State Medical University

Samarkand, Uzbekistan

CHOICE OF ANESTHESIA METHOD FOR CAESAREAN SECTION IN WOMEN WITH MITRAL STENOSE

ABSTRACT

This problem is most acute in pregnant women, in whom cardiovascular pathology is one of the main causes of maternal mortality. At the same time, according to the majority of obstetricians and gynecologists, 80-90% of pregnant women with MS have compensated circulation. The mortality rate of pregnant, parturient, and puerperant women with mitral stenosis (MS) is particularly high, reaching 5%. Pregnant lethality increases by up to 17% in cases of atrial fibrillation development. Therefore, this particular contingent of pregnant women with MS requires an individual approach to the choice of anesthesia method, reliably ensuring safe delivery.

To objectively estimate the functional state of the cardiovascular system in 68 patients aged 20–28 years at gestational periods of 12-18 to 36-38 weeks, we studied the hemodynamic state by the time of labor delivery (termination of pregnancy) in patients with MS of varying severity. In parallel, the functional state of fetal-utero-placental blood flow (FUPBF) was studied in the same population of women using Doppler ultrasonography.

Keywords: pregnancy, mitral stenosis, coronary reserves, cesarean section, spinal anesthesia, epidural anesthesia options.

Актуальность. Анестезиологическое обеспечение акушерских операций пациентов с сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы относится к одной из наиболее трудных и далеко не полностью решённых вопросов современной анестезиологии.

Частота обнаружения болезней сердца у беременных, по данным различных авторов, колеблется от 0,4% до 10% [5,6,8,12,13,24,28,30], а по данным Р.Д. Курбанова [7] в Республике Узбекистан достигает 7%. Это прежде всего врожденные и приобретенные пороки сердца, миокардиты и ревмокардиты, аритмии, перенесенные операции на сердце, что при определенных ситуациях делают беременность нежелательной, а порой абсолютно противопоказанной.

Тенденцией последних лет является увеличение числа беременных и рожениц, страдающих ССЗ, что связано с рядом причин: ранней диагностикой заболеваний сердца, расширением показаний к сохранению беременности, увеличением группы женщин, оперированных на сердце, и числа серьезно больных женщин, которые либо сами, либо с разрешения врачей решают сохранить беременность, будучи уверенными в успехе медицинской науки и практики.

Наиболее остро эта проблема стоит у беременных, сердечно-сосудистой патология у которых является одной из главных причин материнской смертности [7,12,21,27]. Особенно высока летальность беременных, рожениц и родильниц, страдающих митральным стенозом (МС), достигающая 5%. [5,7,12,13]. Летальность беременных увеличивается до 17% при появлении мерцательной аритмии [1,5,12,13,30]. В тоже время по мнению большинства акушер-гинекологов 80-90% беременных с МС имеют компенсированное кровообращение. Такие женщины сравнительно легко переносят беременность и только у 10-20% из них беременность протекает с прогрессированием сердечно-сосудистой недостаточности. [1,3,9,17,22,23]. В связи с этим именно данный контингент беременных с МС требует

индивидуального подхода к выбору способа обезболивания, надежно обеспечивающего безопасность родоразрешения.

Выбор метода родоразрешения у больных с площадью митрального клапана менее 2см², как правило, решается в пользу кесарева сечения. [5,8,15,16,30]. Наиболее часто у этого контингента женщин используют общую многокомпонентную анестезию ОМА с ИВЛ и гораздо реже центральные нейроаксиальные блокады ЦНБ в связи с реальной опасностью грубых гемодинамических нарушений [14,15,25,26,30,20]. В тоже время существуют методики, позволяющие без ущерба для качества ЦНБ снизить общепринятые концентрации местноанестезирующих препаратов [13,20], что значительно расширяет возможности эпидуральной анестезии (ЭА) применительно к больным с низкими коронарными резервами. Целесообразность использования спинальной анестезии (СА) у беременных с заболеваниями сердечно-сосудистой, в том числе и с МС на сегодняшний день также до конца не изучена. В тоже время выбор компонентов и методов анестезии у данной категории больных не может быть случайным, должен зависеть в первую очередь от степени выраженности МС, функционального состояния сердечно-сосудистой системы к моменту родоразрешения, сохранности КР, быть максимально безопасным и оказывать минимальное влияние на основные системы жизнеобеспечения и прежде всего на гемодинамику.

Отечественное здравоохранение поэтапно осуществляет все меры, направленные на улучшение результатов лечения беременных с пороками сердца за счет внедрения современных методов диагностики и в том числе и разработке концепции адекватной кардиозащитной стратегии. Это предусмотрено стратегией действий по пяти приоритетным направлениям Республики Узбекистан на 2017-2021 годы.

Цель работы: Ознакомить врачей анестезиологов-реаниматологов, работающих в родовспомогательных учреждениях с мерами по обеспечению безопасности абдоминального родоразрешения у больных с митральным

стенозом различной степени выраженности путем усовершенствования вариантов анестезиологической защиты и дифференцированного их использования.

Материалы и методы исследования: Были проведены клинические наблюдения, анализ протоколов анестезий, карт послеоперационного наблюдения, а также комплекс клинко-функционально-биохимических исследований у беременных с МС различной степенью выраженности. Клинические наблюдения охватывают 124 женщины в возрасте от 23 до 28 лет при сроках гестации от 12 до 37 недель, находившихся на лечении в АО РСНПМЦ Акушерства и гинекологии (г. Ташкент), в родильном комплексе 1 клиники СамГосМУ (г. Самарканд) и Республиканском перинатальном центре (г. Ташкент).

Согласно классификации, А. Н. Огорокова [11] все наблюдаемые нами больные с МС разделены на 4 группы: незначительный МС площадью $2,9\text{ см}^2$ (I группа), умеренно выраженный $2,9-2,0\text{ см}^2$ (II группа), выраженный $1,9-1,1\text{ см}^2$ (III группа), критический 1 см^2 (IV группа).

Помимо основной патологии у всех беременных имели место достаточно серьёзные экстрагенитальные заболевания и акушерская патология. При этом у 60-70% женщин регистрировали 2-3 и более экстрагенитальных заболевания одновременно. Вышеизложенное позволяет относить этот контингент беременных к группе «высокого риска» и требует строго индивидуального подхода к каждой конкретной клинической ситуации как в плане сроков и методов родоразрешения, так и в выборе способа анестезии.

С целью объективной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы к моменту предполагаемого родоразрешения (прерывания беременности) больных с МС различной степенью выраженности нами изучено состояние гемодинамики у 68 пациентов в возрасте от 20 до 28 лет при сроках гестации от 12-18 до 36-38 недель. Параллельно у того же контингента женщин исследовали функциональное состояние плодово-маточно-плацентарного кровотока (ПМПК), используя для этого метод доплерометрии, центральную гемодинамику изучали методом эхокардиографии.

На основании полученных данных, а также дополнительных исследований, включающих функциональные нагрузочные пробы и факторы, характеризующие течение беременности, нами разработана шкала дородовой оценки степени сохранности коронарных резервов и интегральная система прогностических факторов риска анестезиологических осложнений, позволяющих заблаговременно планировать наиболее рациональный способ обезболивания, определить акушерскую тактику, направленность предродовой медикаментозной подготовки, исключить возможные тактические ошибки, обеспечивая тем самым безопасность родоразрешения.

Выбор способа обезболивания осуществляли индивидуально с учетом степени выраженности МС, функционального состояния сердечно-сосудистой системы к моменту родоразрешения, степени сохранности КР, сроков гестации. Пациентам с критической формой МС было предложено прерывание беременности по жизненным показаниям с последующей хирургической коррекцией порока. Способ прерывания беременности и его анестезиологическое обеспечение в данной работе не рассматривались.

Показанием к абдоминальному родоразрешению у пациенток с МС площадью $<2,9\text{ см}^2$ считали срок гестации 36-38 недель, отказ женщины от родоразрешения через естественные родовые пути, отхождение вод, начало родовой деятельности. Методом выбора обезболивания при этих условиях считали СА и ЭА.

У женщин с площадью МС $2,9-2\text{ см}^2$, сниженными КР, прогрессирующим ухудшением функционального состояния сердечно-сосудистой системы (тахикардия, артериальная гипертензия, одышка, сниженные разовая и минутная производительности сердца) кесарево сечение проводили в срок гестации 35-36 недель. Оптимальным вариантом обезболивания считали сбалансированную ЭА сниженными концентрациями бупивакаина. Однако с целью объективной оценки безопасности других вариантов ЦНБ использовали также традиционные способы СА и ЭА.

У беременных с площадью МС $1,9-1,1\text{ см}^2$, резко сниженными КР, прогрессирующим ухудшением общего состояния и функционального состояния сердечно-сосудистой системы кесарево сечение проводили в сроки гестации 33-35 недель. Методом выбора считали ОКСА на основе эпидуральной блокады сниженными концентрациями бупивакаина. В группу сравнения включены пациенты, оперированные в условиях традиционного варианта ОМА.

Методика спинальной анестезии: Всем больным вне зависимости от степени сохранности КР в премедикацию включили димедрол ($0,2\text{ мг/кг}$) и дексаметазон ($0,07\text{ мг/кг}$), которые вводили внутривенно на операционном столе. Люмбальная пункция выполнялась, а уровне $\text{VL}_2\text{-VL}_4$ с последующим введением $7,5-12\text{ мг } 0,5\%$ гипербарического раствора бупивакаина. Операционному столу придавали положение Фовлера в $15-20$ градусов. Операцию начинали через 3-8 минут с появлением всех клинических признаков полного сегментарного сенсорного-моторного блока. В качестве гипнотического компонента использовали сибазон ($0,07-0,15\text{ мг/кг}$), который вводили после пережатия пуповины.

С целью профилактики развития синдрома внутрибрюшной гипертензии, в период до извлечения плода роженицам придавали «левоматочное положение» с углом наклона в $15-20$ градусов. Инфузионная программа базировалась преимущественно на введении кристаллоидов в объеме $8-10\text{ мл/кг/час}$.

Методы эпидуральной анестезии: Пункцию-катетеризацию эпидурального пространства (ЭП) проводили на уровне $\text{VL}_2\text{-VL}_4$ с проведением катетера в краниальном направлении на $4-5\text{ см}$. После введения «тест дозы» и отсутствия признаков СА фракционно вводили основную дозу $75-150\text{ мг } 0,5\%$ раствора бупивакаина. Операцию начинали через $15-20$ минут с появлением признаков полноценной сегментарной сенсорно-моторной блокады (хирургическая стадия ЭА). В качестве гипнотического компонента использовали сибазон ($0,07-0,15\text{ мг/кг}$), который вводили фракционно-внутривенно после пережатия пуповины. Эпидуральный катетер применялся для послеоперационной анальгезии, используя для этого $0,25\%$ раствор бупивакаина.

Методика эпидуральной анестезии сниженными концентрациями местоанестезирующих препаратов в сочетании с превентивной анальгезии: в основу метода положены комплексные электрофизиологические исследования, [16] позволяющие считать, что эпидуральная анестезия $0,375\%-20\text{ мл}$ раствором бупивакаина в сочетании с фентанилом ($1,4\text{ мкг/кг}$) обеспечивает высокоэффективную антиноцептивную защиту на соответствующем сегментарном уровне, в связи с чем может быть использована для анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения у пациентов высокого риска

После премедикации димедролом ($0,2\text{ мг/кг}$) и дексаметазоном ($0,07\text{ мг/кг}$) и внутривенного введения парацетамола в положении на левом боку на уровне $\text{VL}_2\text{-VL}_4$ проводили пункцию-катетеризацию ЭП. Катетер проводили в краниальном направлении на $4-5\text{ см}$ и осторожно переворачивали больных на спину, придавая им «левоматочное положение» в $15-20^\circ$, которое сохраняли до извлечения плода. После «тест-дозы» ($2\text{ мг } 0,5\%$ бупивакаина) при отсутствии клинических признаков спинальной блокады фракционно вводили основную дозу $16-20\text{ мг } 0,375\%$ бупивакаина в сочетании с $1,4\text{ мкг/кг}$ фентанила. Оперативное вмешательство начинали с появлением клинических признаков хирургической стадии ЭА. Седацию осуществляли сибазоном, который использовали в дозировке $0,07-0,15\text{ мг/кг}$ и применяли только после извлечения плода. В тех отдельных наблюдениях, когда на этапе извлечения плода больные предъявляли жалобы на неприятные или незначительные болевые ощущения анестезию углубляли дополнительными внутривенным введением кетамина в дозировке не более $0,7\text{ мг/кг}$. Интраоперационную кровопотерю определяли гравиметрическим методом, возмещали своевременно и в полном объеме, преимущественно растворами ГЭК. Послеоперационную анальгезию осуществляли путем эпидурального введения $0,25\%$ бупивакаина с интервалами в $4-8$ часов.

Методика общей комбинированной сбалансированной анестезии: После внутримышечного введения димедрола (0,2мг/кг), дексаметазона (4-8 мг) и внутривенного введения 100 мл 1% парацетамола на уровне L1- L4 проводили пункцию катетеризацию ЭП с проведением катетера в краниальном направлении на 4-5 см. После «тест дозы» и отсутствия клинических признаков спинальной анестезии фракционно вводили основную дозу -16-18 мг 0,25% бупивакаина в сочетании с 1,4мкг/кг фентанила. С появлением первых признаков сегментарной сенсорно-моторной блокады проводили индукцию в наркоз (кетамин 1-1,5 мг/кг), прекураризацию (1 мг ардуан), дитилин (2мг/кг), интубировали трахею. Перед интубацией голосовую щель обрабатывали 10% аэрозолем лидокаина, внутривенно вводили 1,4мкг/кг фентанила. ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции проводили закисно-кислородной смесью (2:1); тотальную кураризацию достигали ардуаном или панкуронием. Экстубацию трахеи проводили только после полного восстановления рефлекторно-мышечной активности, сознания, адекватного самостоятельного дыхания, на фоне стабильной гемодинамики и полностью возмещенной кровопотери. Медикаментозную декураризацию не использовали, отдавая предпочтение спонтанной. Методика послеоперационного обезболивания не отличалась от описанной в предыдущем разделе.

Методика общей многокомпонентной анестезии с ИВЛ: Из всего многообразия вариантов ОМА с ИВЛ мы выбирали наиболее часто используемый вариант в оперативном акушерстве применительно к беременным с недостаточностью кровообращения. Премедикация димедролом (0,2-0,3 мг/кг) и дексаметазоном (4-8 мг); сердечные гликозиды использовались по показаниям. Индукцию в наркоз осуществляли кетамин (1,0-1,5 мг/кг) и фентанилом (100 - 200 мкг). После прекураризации ардуаном или панкуронием (1,5-2,0 мг/кг) вводили дитилин (1,5-2,0мг/кг), а с появлением клинических признаков тотальной кураризации интубировали трахею и переводили больных на ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции. Поддержание анестезии до извлечения плода осуществляли закисно-кислородной смесью с соотношения (2:1; 1:1). Непосредственно после извлечения плода и пережатия пуповины анестезию углубляли путем введения фентанила (доза насыщения 3мкг/кг: доза подержания 5мкг/кг/час) и сибазоном (0,14 мг/кг через каждые 45-60 минут). Продолжали ингаляцию ингаляцией закиси азота и кислорода 50% (1:1). При отсутствии N₂O использовали рекофол или пофол (2,0-2,5 мг/кг/час), исключая при этом бензодеазипины.

Экстубацию трахеи осуществляли только после полного восстановления рефлекторно-мышечной активности, сознания, адекватного самостоятельного дыхания при стабильных гемодинамических показателях. Темп инфузионно-трансфузионной терапии ограничивали, однако

интраоперационную кровопотерю возмещали полностью преимущественно препаратами ГЭК. Предпочтение отдавали спонтанной декураризации. Послеоперационную аналгезию проводили традиционным способом (наркотические и ненаркотические анальгетики).

Вне зависимости от способа обезболивания всех прооперированных больных переводили в отделение реанимации, где проводили соответствующую посиндромную терапию и круглосуточный мониторинг за основными системами жизнеобеспечения.

Продолжительность оперативных вмешательств составила от 30 до 60 минут. Для оценки эффективности анестезии использовали общепринятые клинические признаки, а также данные электрофизиологических и биохимических методов исследования, отражающих функциональное состояние основных систем жизнеобеспечения. Центральную гемодинамику изучали методом эхокардиографии, с помощью ACCUVIXQX (Япония), PHILIPS ENVISOR CHD (Голландия), фирмы Mindray (Китай) и с помощью аппарата Тритон (Россия). Функции внешнего дыхания оценивались методом волуметрии и показателями SpO₂. Периферическое кровообращение оценивали по минутному диурезу. О функциональном состоянии вегетативной, симпатическо-адреналовой и гипоталамо-гипофизарно-адреналокортикальной системах судили по индексу напряжения (ИН), используя для этого математический анализ сердечного ритма; уровню суммарного кортизола плазмы крови (радиоиммунный метод), скорости экскреции норадреналина с мочой (флюорометрический метод). При оценке исходного функционального состояния кардиореспираторной системы помимо центральной гемодинамики и функции внешнего дыхания использовали 6 минутную шаговую и нитроглицериновую пробы с задержкой дыхания. Все числовые величины полученные, при исследовании обработаны статистически при помощи программы Microsof Excel.

Результаты исследования и их обсуждение:
Функциональное состояние системы кровообращения матери и плода к моменту родоразрешения (прерывания беременности). В зависимости от степени выраженности МС и срока гестации к моменту предполагаемого родоразрешения (прерывания беременности) все пациенты разделены на IV группы (по 17 наблюдений в каждой). I-ю группу составили пациенты с “незначительным” МС > 2,9 см²; II-ю – “умеренно выраженным” МС -2,9-2,0 см²; в III-ю группу вошли женщины с “выраженным” МС 1,9-1,1 см²; в IV-ю группу с “критическим” МС<1,0 см². Исследования проводили при следующих сроках гестации: в I-й группе -36-38 недель. Во 2-й -34-36 недель; в 3-й -32-34 недели, в 4-й -12-14 недель. Сведения о функциональном состоянии гемодинамики больных с МС представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Некоторые показатели центральной гемодинамики у беременных с митральным стенозом к моменту родоразрешения прерывания беременности

Изучаемые показатели	Исследуемые группы, сроки гестации			
	Незначительный МС (36-38 недель) n=17	Умеренно выраженный МС (34-36 недель) n=17	Выраженный МС (32-34 недели) n=17	Критический МС (12-18 недель) n=17
ЧСС, уд. в. мин	92,5+2,6	99,7+2,3Δ*	113,9+3,9Δ□	98,4+1,6□
СДД, мм. рт. ст	80,4+3,3	84,1+2,2Δ*	82,3+2,1Δ□	82,7+3,1□
УИ, л/м ² /мин	33,7+2,8	26,7+1,7Δ*	17,4+1,6Δ□	22,6+1,5□
СИ, л/м ² /мин	3,08+0,06	2,58+0,04Δ*	1,92+0,08Δ□	2,2+0,08□
ОПСС, динхс.5хсм	1365,4+48,6	1754+52,7Δ*	2021,7+2,1Δ□	1875+87,6□
КФР	0,88+0,03	0,71+0,08Δ*	0,64+0,02Δ□	0,61+0,04□

Некоторые показатели центральной гемодинамики у беременных с митральным стенозом к моменту родоразрешения прерывания беременности

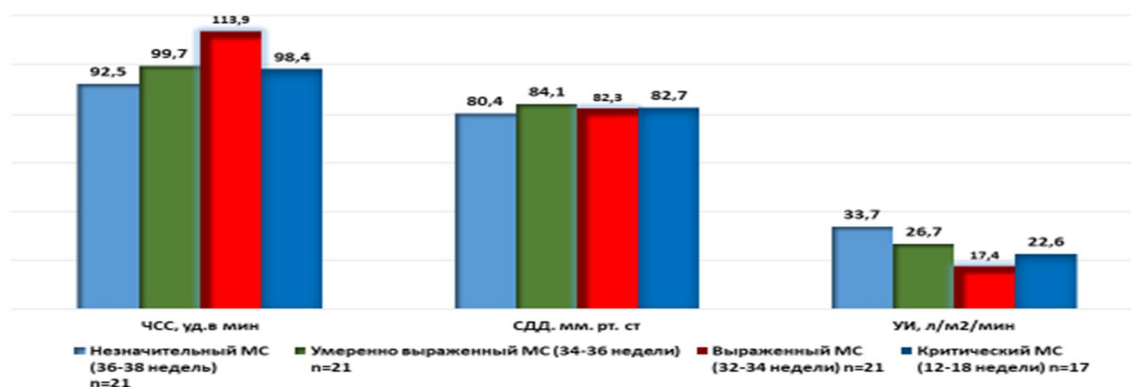


Рисунок 1.

Некоторые показатели центральной гемодинамики у беременных с митральным стенозом к моменту родоразрешения прерывания беременности

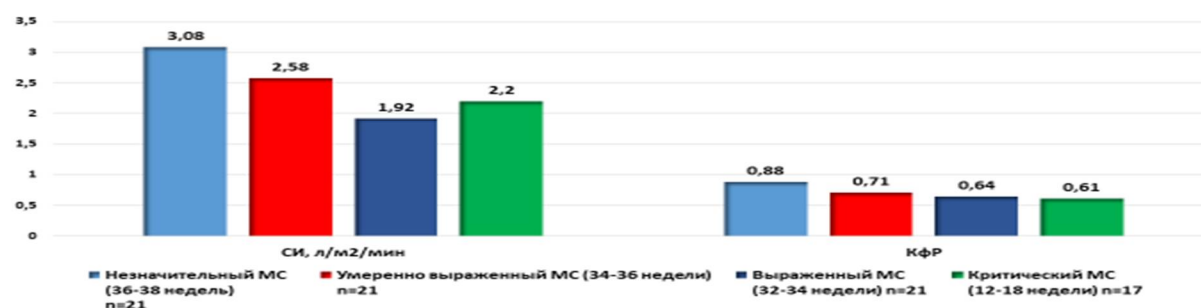


Рисунок 2.

Как видно из таблицы 1, рис.1 у пациенток I-ой группы при сроках гестации 36-38 недель регистрировали вполне удовлетворительное состояние центральной гемодинамики, укладывающейся в нормодинамический режим кровообращения. Совершенно иную картину перед предстоящим родоразрешением наблюдали у беременных II-ой III-ей групп (см таб.1). У беременных II-ой группы регистрировали умеренно выраженную гемодинамическую недостаточность в виде выраженной тахикардии, снижении разовой и минутной производительности сердца. Вышеназванные параметры в значительной степени отличались от таковых у беременных I-ой исследуемой группы, несмотря на меньшие сроки гестации. В целом состояние центральной гемодинамики накладывалось в гиподинамический

режим кровообращения, СН I-й ст (2-3 фк по NYHA). Осознавая факт дальнейшего прогрессирования СН по мере увеличения сроков гестации следует задуматься о целесообразности дальнейшего пролонгирования беременности и её досрочном родоразрешении путём кесарева сечения.

У женщин IV группы с «критической» формой МС уже при сроках гестации 12-16 недель наблюдали выраженную тахикардию, предельно низкие показатели разовой и минутной производительности сердца, что характеризуют гиподинамический режим кровообращения и СН IIА ст (3-4 фк по NYHA). Вышеприведенные патологические изменения позволяют рекомендовать немедленное прерывания беременности с последующей кардиохирургической коррекции порока.

Некоторые показатели центральной гемодинамики у беременных с митральным стенозом к моменту родоразрешения прерывания беременности

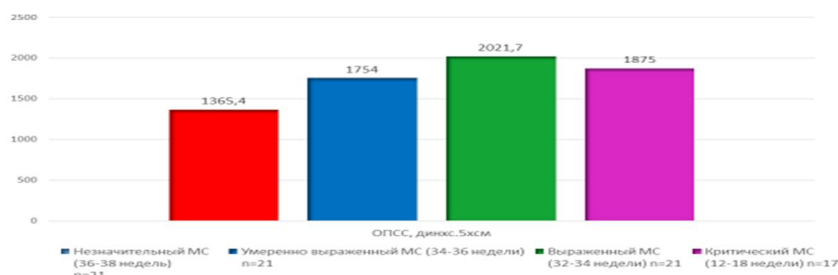


Рисунок 3

Сведения о функциональном состоянии плодово-маточно-плацентарного кровотока у беременных с МС различной степени выраженности к моменту родоразрешения с прерывания беременности представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Некоторые показатели маточно-плацентарного-плодового кровотока у беременных с митральным стенозом к моменту родоразрешения прерывания беременности

Исследуемые показатели	Исследуемые группы
------------------------	--------------------

	Незначительный МС (36-38 недель) n=21	Умеренно выраженный МС (34-36 недели) n=21	Выраженный МС (32-34 недели) n=21	Критический МС (12-18 недели) n=17
Левая маточная артерия (ИР)	0,61±0,012	0,8±0,013Δ*	0,91±0,012Δ□	-
Правая маточная артерия (ИР)	0,62±0,014	0,78±0,011Δ*	0,9±0,01Δ□	-
Артерия пуповины (ИР)	0,59±0,013	0,74±0,012Δ*	0,86±0,011Δ□	-
Средняя мозговая артерия (СДО)	9,6±0,014	13,7±0,012Δ*	17,4±0,03Δ□	-

Примечание: Δ- достоверность различий ($P<0,05$) между 1-ой и 2-ой группами; Δ- достоверность различий ($P<0,05$) между 2-ой и 3-ой группами; □- достоверность различий ($P<0,05$) между 1-ой и 3-ой группами; □- достоверность различий ($P<0,05$) между 1-ой и 4-ой группами;

Исследования проводили у того же контингента женщин, у которых изучали функциональные состояние гемодинамики. Изучали индекс резистентности (ИР) левой и правой маточной артерии, артерии пуповины. Исследовали также СДО в среднемозговой артерии плода.

Установлено, что у женщин с «незначительным» МС при сроках гестации в 36-38 недель показатели, характеризующие ПМПК соответствуют таковым у практически здоровых беременных в те же сроки гестации. По мере увеличения выраженности МС регистрировали снижение диастолического кровотока вследствие повышения резистентности в ПМПК. Степень нарушений ПМПК напрямую зависела от выраженности гемодинамических нарушений матери, вне зависимости от сроков гестации. Так у пациентов с «выраженной» формой МС при сроках гестации в 32-34 недели констатировали прогрессирующие ухудшение МППК, ставящее под сомнение дальнейшее протонирование беременности в связи с выраженной фетоплацентарной недостаточностью.

Критерии сохранности коронарных резервов применительно больных с МС С целью определения оптимальной анестезиологической тактики и направленности предродовой медикаментозной подготовки нами предложены многофакторные критерии сохранности резервных возможностей сердечно-сосудистой системы (см. таб. 3).

Исследована диагностическая значимость следующих факторов ЧД, ЧСС, АД, SpO_2 , параметров центральной гемодинамики-УОС, УИ, МОС, СИ, ОПСС, МЛЖ, КфР и ФВ; результаты функциональных проб; степень выраженности сердечной недостаточности. Полученные данные обработаны с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания патологических процессов. Был произведен подбор информативных признаков и их ранжирования с помощью меры информативности Кульбака, согласно модели конструктивной логики [18,19]. Для отобранных признаков были рассчитаны

диагностические коэффициенты - баллы. При использовании метода производили суммирование баллов до достижения порогов: нормальная сохранность КР - 6-9 баллов; снижение баллов до 10-17 указывает на значительное снижение КР; высокого (18-24 балла) обозначающего резкое снижение КР и критического (25-30 баллов), свидетельствующего об отсутствии резервов.

Полученная информация позволяет индивидуально определить степень сохранности КР для пациентов с МС, а, следовательно, определить операционно-анестезиологическую тактику, необходимость и направленность предродовой медикаментозной подготовки в каждой конкретной клинической ситуации.

Естественно, что такой контингент беременных требует индивидуального подхода к анестезиологическому пособию, главным требованием к которому является обеспечение безопасности родоразрешения, гемодинамическая стабильность в течении всего предоперационного и ближайшего послеоперационного периода. Для успешного выполнения этих требований важное значение имеет дородовая прогностическая оценка степени риска возможных осложнений.

Учитывая вышеизложенное, нами предложена система многофакторного прогнозирования развития осложнений во время анестезии при абдоминальном родоразрешении применительно пациентов с МС. В качестве прототипа использовали «Систему многофакторного прогнозирования развития синдрома низкого сердечного выброса в кардиологии» [2].

У 106 беременных с МС в возрасте от 17 до 32 лет при сроках гестации от 12 до 38 недель была изучена диагностическая и прогностическая значимость следующих факторов: возраст, срок гестации, степень выраженности МС, акушерская и экстрагенитальная патология, сердечная недостаточность ФК II-IV степени (по NYHA), дополнительные факторы, определяющие функциональные состояние сердечно-сосудистой системы (легочная гипертензия, мерцательная аритмия, рестеноз митрального отверстия, активация ревматического процесса), параметры центральной гемодинамики (УО, УИ, МОС, СИ, КфР, ОПСС), результаты функциональных проб (проба Штанге, 6 минутная шаговая проба), артериальное давление, ЧСС и SpO_2 . Использовали также результаты оценки степени сохранности коронарных резервов, представленных в разделе в таблице 3.

Таблица 3.

Многофакторные критерии сохранности коронарных резервов для беременных с митральным стенозом	
Наиболее информативные признаки	Прогностический балл
Степень выраженности	
I-ая – незначительная ($>2,9 \text{ см}^2$)	0,5
II-ая - умеренно выраженная ($2,9-2,0 \text{ см}^2$)	1
III-ая - выраженная ($1,9-1,1 \text{ см}^2$)	3
IV-ая - критическая ($<1 \text{ см}^2$)	5
Сердечный индекс, л/м²/мин	
2,8-2,5 л/м ² /мин	1
2,4-2,0 л/м ² /мин	2
$<2,0 \text{ л/м}^2/\text{мин}$	5
Фракция выброса	
60,0-55,0	1
54,0-50,0	2
$<50,0$	5
Проба с задержкой дыхания, в секундах	

30,0-20,0 секунд	1
19,0-10,0 секунд	2
<10,0 секунд	3
Выполнение невозможно	5
Проба с нитроглицерином (согласно изменениям ИМЛЖ)	
ИМЛЖ возрастает	1
ИМЛЖ остается без динамики	2
ИМЛЖ снижается	5
6 минутная шаговая проба, в метрах	
301-400-метр	1
300-250-метр	2
249-150-метр	4
Выполнение невозможно из-за тяжести общего состояния	5

Примечание: Максимальное количество баллов – 30. Коронарные резервы сохранены – 6-9 баллов; снижены – 10-17 баллов; резко снижены – 18-24 балла; отсутствуют – 25-30 баллов

Полученные данные обработаны с помощью неоднородной последовательной процедуры распознавания патологических процессов [18]. Был произведен подбор информативных признаков и их ранжирование с помощью меры информативности Кульбака, согласно модели конструктивной логики [19].

Из всех признаков наиболее информативными оказались факторы риска в представленных в таблице 3 и 4. С целью повышения надежности распознавания риска, каждому диагностическому признаку присвоен количественный

коэффициент в баллах, суммирование которых и определяет степень риска анестезиологических осложнений. При использовании метода проводили суммирование баллов до достижения порогов: низкого (12-19 баллов), означающего минимальную степень риска осложнений; среднюю (20-35 баллов) свидетельствующую о довольно высокой вероятности осложнений; высокую (36-49 баллов) и очень высокую (более 50 баллов) – обозначающих высокую вероятность или неизбежность интра-и послеоперационных осложнений (см. табл. 4).

Таблица 4

Прогностический вес факторов риска исходного состояния

Факторы риска	Прогностический вес факторов (в баллах)
Степень выраженности МС	
I-ая- (>2,9см ²) незначительная	1
II-ая-(2,9-2,0см ²) умеренно выраженная	2
III-ая-(1,9-1,1см ²) выраженная	4
IV-ая-(<см ²) критическая	5
Течение беременности	
Неосложнённое	1
Преэклампсия легкой/ тяжелой степени	2,5
Многоплодная беременность	3
легкой тяжелой степени ФПН	3/1
Экстрагенитальная патология	
Анемия легкой/ тяжелой степени	1/3
Артериальная гипертензия	2
Сахарный диабет	2
Бронхолёгочные заболевания	2
Почечно-печёночная патология	2
Варикозная болезнь	2
Заболевания ЦНС	2
Степень СН (NYHA)	
ФК- I	1
ФК -II	2
ФК -III	4
ФК- IV	5
Сердечный индекс (СИ) в л/м²/мин	
2,8 л/м ² /мин	1
2,4-2,0 л/м ² /мин	3
<2,0 л/м ² /мин	5
Факторы определяющие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы	
Симптомы лёгочной гипертензии	4
Мерцательная аритмия	5
Прогрессирование СН	3
Рестеноз атриовентрикулярного отверстия	4
Активация ревматического процесса	3
Результаты функциональных проб	
Резервы сохранены	0
Резервы снижены	2
Резервы резко снижены	4
Отсутствует	5
Сохранность коронарных резервов	

Сохранены	0
Снижены	2
Резко снижены	4
Отсутствует	5

Всего 108 баллов. Степень риска исходного состояния: 12-19 - баллов низкая риск, 20-35-баллов средняя риск; 36-49-баллов высокая риск; 50- баллов и более очень высокая риск

Другими словами, была произведена замена группы диагностических параметров на один интегральный показатель высокой информативности. Предложенная система определения индивидуального прогностического показателя позволяет сформировать алгоритмы анестезиологической тактики в зависимости от степени выраженности риска анестезиологических осложнений. Предложенная нами система определения индивидуального прогностического показателя операционно-анестезиологического риска позволила сформулировать наиболее рациональную анестезиологическую тактику и определить наиболее безопасный вариант анестезиологического пособия для каждой конкретной клинической ситуации.

Так, при минимальной степени риска (12-19 баллов) и полной сохранности коронарных резервов при абдоминальном родоразрешении можно использовать как СА, так и ЭА в классических вариантах. Как правило под эту категорию попадают беременные с незначительным МС ($МО > 2,9 \text{ см}^2$).

При средней степени вероятности развития анестезиологических осложнений (20-35 баллов) от классических вариантов ЭА и тем более СА следует отказаться в пользу сбалансированной ЭА сниженными концентрациями местных анестетиков.

При высокой (36-49 баллов) и очень высокой (50 и более баллов) степени анестезиологического риска и резким снижением (отсутствием) коронарных резервов наиболее безопасным способом анестезиологического обеспечения абдоминального родоразрешения следует признать варианты общей многокомпонентной анестезии с ИВЛ.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что предродовая оценка функционального состояния системы кровообращения с определением степени сохранности коронарных резервов и индивидуального прогностического показателя риска анестезиологических осложнений позволяет заблаговременно планировать индивидуальный подход к выбору наиболее рационального способа анестезиологического пособия, патогенетический обосновать направленность предродовой подготовки, исключить возможные тактические ошибки, определить оптимальную акушерскую тактику, обеспечивая тем самым безопасность родоразрешения.

Оценка эффективности используемых вариантов центральных (нейроаксиальных) блокад при кесаревом сечении у больных с митральным стенозом. Для объективной оценки анестезиологической эффективности и безопасности апробируемых вариантов ЦНБ применительно кесарева сечения нами использованы общепринятые клинические признаки, некоторые показатели гемодинамики и периферического кровообращения (ЧСС, СДД, КфР, УИ, СИ, ОПСС, минутный диурез), функция внешнего дыхания (ЧД, ДО, МОФ, МВЛ, SpO_2). Адекватность анестезии оценивали по индексу напряжения (ИН), используя для этого математический анализ сердечного ритма, по уровню суммарного кортизола (СК) в плазме крови, скорости экскреции норадrenalина (НА) с мочой. Исследования проводили в 5 этапов: 1-на операционном столе; 2- перед кожным разрезом; 3- на наиболее травматичном этапе операции (извлечение плода, ревизия брюшной полости); 4-после окончания операции; 5-через 24 часа после операции. Изучали так же осложнения и побочные эффекты, связанные с анестезиологическими пособиями. Все числовые величины обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента (при помощи программы Microsoft Excel). Статистические достоверными считали различия при $p < 0,05$.

Оценка эффективности СА и ЭА у больных с «незначительным» МС, оперированных в сроки гестации 36-38 недель. Результаты проведенных исследований показали достаточно гладкое течение всего интра- и ближайшего послеоперационного периода и высокую эффективность ЦНБ. На

всех этапах анестезии и операции регистрировали стабильность гемодинамических показателей. Умеренное снижение СДД и ОПСС имело место только на этапе формирования хирургической стадии анестезии, достоверно более выраженное при использовании СА. Снижение АД было кратковременным и не требовало вазопрессорной поддержки; функция внешнего дыхания не страдала. Полноценная антиноцицептивная защита организма от хирургической и анестезиологической агрессии подтверждалась умеренной активацией симпатического отдела ВНС и гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. При этом их абсолютные величины не выходили за пределы «стресс-нормы». Осложнений связанных с использованием СА и ЭА у этой категории больных не зарегистрировано.

Оценка эффективности СА, ЭА и ЭА сниженными концентрациями бупивакаина у больных с «умеренно выраженным» МС, оперированных в сроки гестации 34-36 недель. Анализ результатов проведенных исследований у пациентов всех трех исследуемых групп показал, что у всех женщин с «умеренно выраженным» МС ($2,9-2 \text{ см}^2$) к 35-36 неделе гестации формировались все признаки НК ПА (II-III ФК NYHA). Имело место значительное снижение КР, гипокINETический режим кровообращения, возрастал риск интраоперационных осложнений, что и являлось основным показанием к досрочному абдоминальному родоразрешению.

Перед кожным разрезом на высоте полного сегментарного сенсорно-моторного блока у всех пациентов регистрировали снижение СДД и ОПСС, достоверно более выраженное в группе пациентов, у которых использовали СА. Так, СДД и ОПСС в этой группе больных снизился соответственно на 29% и 17,2%, при использовании ЭА- на 16,4% и 10,4%, а на фоне ЭА сниженными концентрациями бупивакаина только на 9,1% и 4,1%. Следует отметить, что в группе больных, у которых использовали СА исследования проводили на фоне минимальной вазопрессорной поддержки, а у пациентов, которым проводились варианты ЭА при исследованиях вазопрессорная поддержка не требовалась. На этом фоне СИ в группе больных с использованием СА снижался до $1,9 \pm 0,06 \text{ л/м}^2/\text{мин}$, составляя 78,2% от исходных величин. Минутная производительность сердца при использовании вариантов ЭА у пациентов на данном этапе исследования также имела тенденцию к снижению, но не столь выраженная, как при использовании СА, составляя соответственно 88% и 96,8% от исходных величин. Соответственно перестройки гемодинамики изменялся минутный диурез, который при использовании СА резко снижался (вплоть до анурии) что косвенно характеризует нарушение периферического кровообращения.

Перед кожным разрезом во всех 3-х исследуемых группах регистрировали умеренное, но достоверное урежение ЧД, снижение МОД и МВЛ, SpO_2 до $92,4-92,6\%$ более выраженное при использовании СА, что вызвало необходимость постоянной ингаляции увлажненного кислорода. Умеренно выраженную депрессию легочной вентиляции можно объяснить частичной блокадой межреберных нервов, а также более или менее выраженными гемодинамическими сдвигами.

На этом фоне ИН во всех 3-х исследуемых группах относительно исходных дооперационных величин снижался соответственно на 31,8%, 17,3% и 11%, а СК плазмы увеличивался на 52,9%, 44,8% и 33,5%, что свидетельствовало о значительном снижении симпатических влияний и высокой степени напряжения регуляторных систем СР с одновременной рефлекторной и вполне адекватной защитной реакцией гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы на перестройку гемодинамики и снижение симпатических влияний. Наиболее травматичный этап операции характеризовался относительно нормальной изучаемых параметров гемодинамики, что обусловлено выраженным периферическим спазмом, связанным как с

включением адаптационно-приспособительных механизмов так, как и с вынужденным использованием вазопрессоров.

Наиболее благоприятные показатели гемодинамики регистрировали при использовании ЭА сниженными концентрациями бупивакаина. Абсолютные величины СИ в исследуемых группах больных составляли соответственно $2,12 \pm 0,09$ л/м² /мин- $2,2 \pm 0,07$ л/м² /мин и $2,34 \pm 0,06$ л/м² /мин. Функция внешнего дыхания на данном этапе исследования не страдала. Однако, SpO₂ составляла 93,2-93,8%, что требовало периодической ингаляции увлажненного кислорода.

ИН во всех трех группах достоверно повышался относительно исходных дооперационных величин соответственно на 32,7%, 28,8% и 44,6%, а концентрация СК в плазме увеличивалась на 78,7%, 70,8%, 73,5%. Следует отметить, что ни в одной из исследуемых групп ИН и СК не выходили за пределы «стресс-нормы», подтверждая тем самым высокую антиноцицептивную эффективность анестезии.

Окончание операции у пациентов 3-й, 4-ой, 5-ой групп сопровождалось тенденцией к нормализации изучаемых параметров гемодинамики, умеренным напряжением регуляторных систем СР, снижением активности гипоталамо-гипофизарно-адренальной системы. Однако, по-прежнему сохранялся гемодинамический режим кровообращения, а абсолютные величины ИН и СК в значительной степени превышали исходные дооперационные величины.

Экскреция НА с мочой за период операции в сравнении с его исходными дооперационными величинами умеренно увеличивалась от 37,3% до 47,1%, что еще раз объективно подтверждает высокое качество антиноцицептивной защиты.

Среди осложнений, связанных с использованием вариантов ЦНБ у пациентов с «умеренно выраженным» МС следует отмечать выраженную артериальную гипотензию, потребовавшую длительной вазопрессорной поддержки. Следует отметить, что это осложнение имело место более чем у 50% больных, которым использовали СА. У женщин, оперированных в условиях ЭА наблюдали преимущественно умеренно выраженную и кратковременную артериальную гипотензию, требующую одноразового болюсного введения вазопрессоров. Осложнений и побочных эффектов у больных оперированных в условиях сбалансированной ЭА сниженными концентрациями бупивакаина не зарегистрировано.

Таким образом, несмотря на высокую антиноцицептивную эффективность всех трех вариантов ЦНБ наиболее приемлемой в плане безопасности следует признать сбалансированную ЭА сниженными концентрациями бупивакаина. От использования СА у больных с умеренно выраженным МС следует отказаться в связи с реальной возможностью развития гемодинамической катастрофы в период формирования ее к хирургической стадии.

Оценка эффективности ОКСА и ОМА у больных с «выраженным» МС, оперированных в сроки гестации 32-34 недели. Анализ результатов проведенных исследований показал, что у всех женщин с выраженным МС (МО – 1,9-1,1 см²) к 32-34 неделе гестации формируются все признаки СН IIА (III ФК по NYHA), имеют место гипокINETический режим кровообращения, высокий риск интраоперационных осложнений, резко сниженные КР. В связи с этим у данной категории больных в качестве анестезиологического обеспечения операции кесарево сечение могут быть использованы только варианты общей анестезии с ИВЛ.

Сравнительной оценке подвергнуты два варианта общей анестезии с ИВЛ: ОМА на основе кетамина, фентанила, бензодиазепинов, закиса азота или рефокола и ОКСА на основе эпидуральной блокады сниженными концентрациями бупивакаина, закиса азота или рефокола.

Исходные параметры гемодинамики, функции внешнего дыхания, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной систем у больных обеих групп были идентичны без достоверных межгрупповых различий.

Перед кожным разрезом, непосредственно после перевода на ИВЛ у пациентов, оперированных в условиях ОМА имела место умеренно выраженная артериальная гипертензия, повышалось ОПСС. УИ и СИ достоверно не менялись. В те же сроки у больных

оперированных в условиях ОКСА регистрировали достоверное относительно исходных дооперационных величин снижение СДД и ОПСС соответственно на 56% и 16,3%, урежение ЧСС, достоверно меньший относительно сравнительной группы темп снижения минутного диуреза. Столь разительное отличие в изучаемых показателях можно объяснить, как результат позитивного влияния превентивной анальгезии, орошения голосовой щели аэрозолем лидокаина, умеренно выраженной сегментарной симпатической блокады,

Вышеизложенное объективно подтверждают достоверно более выраженным напряжением симпатического отдела ВНС и гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальных систем у больных оперированных в условиях ОМА. Так ИН у данной категории больных в сравнении с его абсолютными исходными величинами увеличился на 125,4%, а концентрация в плазме СК на 60%. В те же сроки у женщин основной группы ИН увеличился только на 63,3%, а СК – на 29,2%.

В наиболее травматичные этапы операции оперированных в условиях ОМА пациентов сохранялась относительная гемодинамическая стабильность. Однако сохранялись выраженная тахикардия, повышение ОПСС, олигурия; УИ и СИ снижались до $21,2 \pm 1,1$ мл/м² и $1,86 \pm 0,09$ л/м² /мин. В те же сроки у пациентов основной группы абсолютные величины СДД и ОПСС были достоверно ниже таковых в группе сравнения соответственно на 28,8% и 34,5%, УИ и СИ были достоверно более высокими, а тахикардия не носила столь выраженного характера. ИВЛ в режиме умеренной гипервентиляции в обеих группах обеспечивала достаточно высокий уровень SpO₂. На этом фоне регистрировали дальнейшее повышение ИН и СК плазмы в группе сравнения до $1168,2 \pm 36,0$ усл. ед. и $926,3 \pm 32,6$ нмоль/л, а в основной группе только до $846,8 \pm 38,4$ усл. ед. и $769,2 \pm 29,4$ нмоль/л, что позволяет утверждать о более надежной и качественной антиноцицептивной защите организма от хирургической агрессии пациентов, у которых использовали ОКСА.

Окончание операции в обеих исследуемых группах характеризовалось значительным улучшением изучаемых параметров гемодинамики, достоверно более выраженной в основной группе больных.

Через 2 часа после экстубации трахеи на фоне полностью восстановленного сознания, рефлекторно-мышечной активности и самостоятельного дыхания в обеих исследуемых группах каких-либо объективных признаков респираторной депрессии не зарегистрировано. Показатель SpO₂ составлял $95,8 \pm 1,3\%$, а в 7-ой – $95,3 \pm 1,3\%$.

На данном этапе исследования в обеих исследуемых группах больных регистрировали снижение симпатических влияний и степень напряжения гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальных систем. Однако, ИН и СК плазмы оставались на достоверно высоких цифрах, что является адекватной реакцией организма на хирургическую и анестезиологическую агрессию. Экскреция НА с мочой за период операции в группе сравнения составляла $18,6 \pm 0,9$ нмоль/л, а в основной группе больных была достоверно менее выраженной, составляя $14,1 \pm 0,8$ нмоль/л, что свидетельствует о более высокой эффективности ОКСА.

Осложнения, связанные с использованием вариантов общей анестезии с ИВЛ были диаметрально противоположными в своих проявлениях. Так, при использовании ОМА это были: выраженная артериальная гипертензия непосредственно после интубации трахеи, ларингоспазм, постинтубационный ларинготрахеит.

У пациентов, оперированных в условиях ОКСА на основе ЭБ с обязательной превентивной обработкой голосовой щели 10% аэрозолем лидокаина вышеприведенные осложнения практически отсутствовали. Отсутствовала так же артериальная гипотензия столь типичная для ЦНБ в их классическом варианте.

Резюмируя изложенное можно заключить, что ОКСА выгодно отличается от ОМА, как в плане качества антиноцицептивной защиты от хирургической агрессии, так и минимальным влиянием на основные системы жизнеобеспечения. Следует отметить, что ИВЛ у данной категории больных, обеспечивая адекватный газообмен, в значительной степени нивелирует исходные нарушения функции внешнего дыхания, обусловленные

негативным влиянием СН, связанной с беременностью на фоне выраженного МС

Выводы:

1. Основной гарантией безопасного течения анестезии при абдоминальном родоразрешении больных с МС является строго индивидуальный подход к выбору анестезиологического пособия с учетом степени выраженности стеноза, сроков гестации и функционального состояния сердечно-сосудистой системы и ее резервов к моменту родоразрешения.

2. Интегральная система многофакторного прогнозирования риска осложнений во время абдоминального родоразрешения и степень сохранности коронарных резервов позволяет установить индивидуальный риск, определить анестезиологическую и акушерскую тактику, а также направленность лечебных и профилактических мероприятий.

3. При «незначительном» МС ($МО > 2,9 \text{ см}^2$), сохраненных коронарных резервах следует использовать спинальную или эпидуральную анестезию в классических их вариантах. Оптимальным сроком родоразрешения следует считать 37-38 недель гестации.

4. При «умеренно выраженном» МС ($МО - 2,9-2,0 \text{ см}^2$), сниженных коронарных резервах оптимальным вариантом ЦНБ следует считать эпидуральную анестезию сниженными концентрациями бупивакаина и превентивной анальгезией. Оптимальный срок родоразрешения 35-36 недель.

5. При «выраженном» МС ($МО - 1,9-1,1 \text{ см}^2$), резко сниженных коронарных резервах, высоком риске интраоперационных осложнений следует использовать варианты общей анестезии с ИВЛ. Оптимальный срок родоразрешения – 32-34 недели.

6. В основе предродового обследования беременных с МС должна лежать интегральная система многофакторного прогнозирования риска осложнений и степени сохранности коронарных резервов.

7. С целью получения полноценной сегментарной сенсорно-моторной блокады и снижения ее симпатических влияний концентрацию бупивакаина можно снизить до 0,375%, при условии добавления к нему 1,4 мкг/кг фентанила и использования превентивной анальгезии парацетамолом (1000 мг).

8. ЭА 0,375% раствором бупивакаина в сочетании с 1,4 мкг/кг фентанила целесообразно использовать у беременных с «умеренно выраженным» МС и сниженными КР.

9. СА 0,5% раствором бупивакаина можно использовать только у больных с «незначительным» МС при условии сохранности КР.

10. Эпидуральную блокаду 0,25% раствором бупивакаина в сочетании с 1,4 мкг/кг фентанила следует использовать в качестве основного антиноцицептивного компонента общей комбинированной анестезии с ИВЛ.

11. Беременные с МС вне зависимости от степени его сужения должны находиться на операционном столе в положении Фовлера и со смещением матки влево, независимо от вида планируемой анестезии.

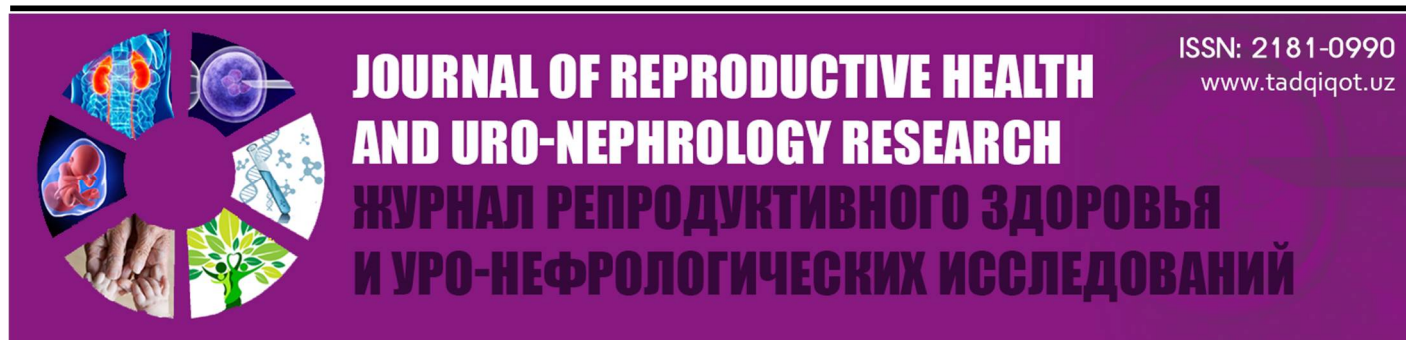
12. Все беременные с подозрением на сердечно-сосудистую патологию должны быть подвергнуты эхокардиографическому исследованию в сроки 8-10 недель гестации, а при выявлении МС в течение всей беременности необходимо наблюдение акушера-гинеколога, кардиолога, кардиохирурга.

13. Беременные с умеренно выраженным МС начиная с 26-28 недель должны быть госпитализированы в родовспомогательные учреждения II или III уровня.

Использованная литература:

- Абдуллаева М. А. Особенности тактики лечения стеноза митрального отверстия у беременных с применением эндоваскулярных технологий: Автореферат дис. Доктора философии (PhD) по медицинским наукам. Ташкент, 2020. ст 45
- Алиев М., Жумадилов Ж.Ш., Сейдалиев А.О., Жумадилов А.Ш., Акимжанов К. Д., Симаков Г. Л. Свидетельство о государственной регистрации объекта интеллектуальной собственности № 188 от 27.03.07. Система многофакторного компьютерного прогнозирования развития синдрома низкого выброса в кардиохирургии.
- Асатова М. М., Абдукаримов Т. А., Хагей О. А. //Анализ течения и исход беременности и родов у женщин с ревматическими пороками сердца. // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. - Ташкент, 2013, 3В. С 27-28.
- Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности (Национальные рекомендации). Разработаны комитетом экспертов Российского кардиологического общества Москва 2018. стр. 91-134.
- Матлубов М.М. Клинико-функциональное обоснование выбора оптимальной анестезиологической тактики при родоразрешении у пациенток с ожирением. дисс ... д-ра мед наук. 2018
- Митральный стеноз (клинические рекомендации). Министерство Здравоохранения Российской Федерации Москва. 2016. 47 стр.
- Окороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов. Минск: Мед литература 2009; 9:258-305. [Okorokov A.N. Diagnostika bolezney vnutrennikh organov. Minsk: Med literatura 2009; 9:258-305.
- Падроль М. М., Скрыбина В. В., Берсенева С. Р. Неблагополучные материнские исходы- анализ определений и показателей материнской и несостоявшейся материнской смертности, о чем говорят цифры. // Акушерство и гинекология 2018г, 10 с 12-18.
- Рекомендации по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний во время беременности (Европейское общество кардиологов). Российский кардиологический журнал 2019, с (24). С 151-228.
- Семеняхин А. А. «Современные подходы к анестезиологическому обеспечению вагинального и абдоминального родоразрешения у пациентов с недостаточностью кровообращения» Сборник цикла лекции Европейского образования для анестезиологов. - Ташкент-2013-С 126-136.
- Семеняхин А. А., Баратова Л. З. Оценка эффективности регионарных блокад сниженными концентрациями местных анестетиков. // Регионарная и лечение острой боли. 2009. Т IV. (4). С 21-27.
- Семеняхин А. А., Ким Ен Дин, Халилова Г. Р. Причины летальных исходов, связанных с использованием субарахноидальной анестезии в акушерстве. // Вестник врача. -2009. -№3 С. 117-119.
- Султонов С. Н., Юсупбаев Р. Б., Умиров Л. Р. Оптимизация акушерской тактики у беременных с митральным стенозом (информационное письмо). Ташкент. 2012 ст 10.
- Хромушин В. А., Минаков Е. И., Бархатник В. А., Хромушин О. В., Бучел. В. Ф. Упрощенный вариант алгебраической модели конструктивной логики // Вестник новых медицинских технологий. Тула: Тул ГУ. 2012. №1. С 44-47.
- Юсупбаев Р. Б. Структура сердечно-сосудистых заболеваний и их методы родоразрешения: научное издание / Р. Б. Юсупбаев, М. Ж. Даулетова, Ш. С. Мухамедова, Г. М. Умарова // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – Ташкент, 2012. - №4-С 36-37 (Шифр Н 9012).
- Юсупбаев Р. Б. «К вопросу о родоразрешении беременных с заболеваниями сердца» «Журнал теоретической и клинической медицины» №2, 2012г. С. 40-46.
- Юсупбаев Р. Б., Закирова Ф. А., Бекбулатова И. Р. Ведение беременности и родов при заболеваниях сердца (методическое пособие). Ташкент- 2013. -32 С.
- Benatta NF, Batouche DD, Djazouli MA, Zelmat SA, Merzouk T, Hammou L. [Management of mitral valve stenosis during pregnancy at the Oran university hospital center: About 83 cases]. Ann Cardiol Angeiol (Paris). 2018Sep; 67(4):274-279. doi: 10.1016/j.ancard.2018.04.013. Epub 2018 Jun 15. French.PubMed PMID: 29909950.

19. Fanning N, Balki M, Sermer M, Colman J, Carvalho JC. Noninvasive cardiacoutput monitoring during general anesthesia for Cesarean delivery in a patientwith severe aortic stenosis. *Can J Anaesth*. 2011 Sep; 58(9):837-41. doi:10.1007/s12630-011-9537-z. Epub 2011 Jun 18. PubMed PMID: 21688054.
20. Fu Q, Wang XJ, Wang BS, Lin JH. Cardiac risk prediction model for pregnant women with structural heart disease in Eastern China. *Int J Gynaecol Obstet*. 2019Jun; 145(3):324-330. doi: 10.1002/ijgo.12820. Epub 2019 Apr 23. PubMed PMID: 30932184Sener EB, Guldogus F, Karakaya D, Baris S, Kocamanoglu S, Tur A. Comparison of neonatal effects of epidural and general anesthesia for cesarean section. *Gynecol Obstet Invest*. 2003; 55 (1):41-5. PubMed PMID: 12624551.
21. Scott H, Bateman C, Price M. The use of remifentanil in general anaesthesiafor caesarean section in a patient with mitral valve disease. *Anaesthesia*. 1998 Jul; 53(7):695-7. PubMed PMID: 9771179.
22. Szpotanska-Sikorska M, Mazanowska N, Jankowski K, Lichodziejewska B,Bomba-Opóń D. Favourable pregnancy outcome in a woman with secondary pulmonary hypertension complicating mitral stenosis. *Ginekol Pol*. 2017;88(5):276-277.doi:10.5603/GP.a2017.0052.PubMed PMID: 28580575.
23. Wu w, Chen Q, Zhang L, Chen W. Epidural anesthesia for cesarean section for pregnant women with rheumatic heart disease and mitral stenosis *Arch Gynecol Obstet*. 2016 Jul; 294 (1):103-8.doi. PubMed PMID: 26742731/10. 1007/s00404-015-4003-8. Epub 2016 Jan.



УДК: 618.173:615.035.1



Набиева Диера Юлдош кизи
Андижанский Государственный медицинский институт
Андижан, Узбекистан
Мухитдинова Тухтахон Кадырова
Андижанский Государственный медицинский институт
Андижан, Узбекистан
Каюмова Дилрабо Талмасовна
Ташкентская медицинская академия
Ташкент, Узбекистан

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ И КАЧЕСТВА ЖЕНЩИН С ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ И РАННЕЙ МЕНОПАУЗОЙ

For citation. Nabiyeva Diyora Yuldash kizi, Mukhitdinova Tukhtakhon Kadirovna, Kayumova Dilrabo Talmasovna, Markers for diagnostics of premature and early menopause, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 184-191



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318086>

АННОТАЦИЯ

Актуальность. Преждевременная и ранняя менопауза на сегодняшний день является актуальной, она требует особенного внимания для раннего выявления групп риска и прогнозирования данной патологии. Так как в организме женщины происходят резкие изменения они приводят многим осложнениям. Цель исследования: оценить состояния здоровья и качества жизни женщин с преждевременной и ранней менопаузой. Материалы и методы. Проведена сравнительная оценка состояния здоровья 355/294 женщин путем анализа заполненных анкет, результатов общего и гинекологического осмотров, клинико-лабораторных исследований. Результаты исследования: качество жизни пациенток трех сравниваемых групп были оценены по 6 параметрам, вследствие чего, был сделан вывод что в группах с ПМ и РМ достоверно выше количество жалоб по указанным параметрам, по сравнению с контрольной группой. Данное положение подтверждает, что, у пациенток с ПМ и РМ качество жизни снижена по сравнению с пациентками с своевременной менопаузой. Заключение. Таким образом исходя из выше изложенного можно сделать вывод что, при преждевременной и ранней менопаузе уровень проявления осложнений более высок по сравнению с своевременной менопаузой.

Ключевые слова: соматическая патология, гинекологические заболевания, качество жизни, преждевременная менопауза, ранняя менопауза.

Nabiyeva Diyora Yuldash kizi
Andijon davlat tibbiyot instituti
Andijon, O'zbekiston.
Muxitdinova Tuxtaxon Kadirovna
Andijon davlat tibbiyot instituti
Andijon, O'zbekiston.
Kayumova Dilrabo Talmasovna
Toshkent tibbiyot akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston

MUDDAT OLDINGI VA ERTA MENOPAUZA KUZATILGAN AYOLLAR SOG'LIG'I VA HAYOT SIFATIGA QIYOSIY BAHO BERISH

ANNOTATSIYA

Dolzrabligi. Muddatdan oldingi va erta menopauza bugungi kunning dolzarb muammolaridan biri bo'lib, ushbu patologiya o'ziga xos e'tibor talab qiladi. Tadqiqot maqsadi: Muddatdan oldingi va erta menopauza bilan og'rigan ayollar sog'lig'i va hayot sifatiga baho berish. Tadqiqot

materiallari va usullari. Biz ayollar sog'lig'iga baho berishda ishlatiladigan 355/294 ta anketalarni to'ldirish, umumiy va ginekologik ko'rik natijalari, kliniko-laborator tadqiqotlarni o'tkazib, ushbu ko'rsatkichlarni tahlil qildik. Tekshirish natijalari: uchchala qiyoslanuvchi guruhlar 6 ko'rsatkichlar asosida tahlil qilinib, muddatdan oldingi va erta menopauza kuzatilgan guruhlarda nazorat guruhiga nisbatan ko'proq shikoyatlar aniqlangan. Ushbu holat muddatdan oldingi va erta menopauza kuzatilgan guruhlarda hayot sifati o'z muddatida menopauza boshlangan ayollarga nisbatan pasayganligini e'tirof etilgan. Xulosa. Shuning uchun, yuqoridagilardan kelib chiqqan holatda, muddatdan oldingi va erta menopauza kuzatilgan ayollarda asoratlar darajasi o'z vaqtida menopauza sodir bo'lganlarga nisbatan yuqori ekanligi haqida xulosa qilish mumkin.

Kalit so'zlar: menopauza, muddatdan oldingi menopauza, erta menopauza, klimakterik sindromi, hayot sifati.

Nabieva Diyora Yuldosh kizi

Andijan State Medical Institute

Andijan, Uzbekistan

Mukhitdinova Tukhtakhon Kadirovna

Andijan State Medical Institute

Andijan, Uzbekistan

Kayumova Dilrabo Talmasovna

Tashkent Medical Academy

Tashkent, Uzbekistan

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE STATE OF HEALTH AND QUALITY OF WOMEN WITH PREMATURE AND EARLY MENOPAUSE

ANNOTATION

Relevance. Premature and early menopause is relevant today, it requires special attention for the early identification of risk groups and the prediction of this pathology. Since a woman's body undergoes drastic changes, they lead to many complications. The purpose of the study: to assess the health status and quality of life of women with premature and early menopause. Materials and methods. A comparative assessment of the health status of 355/294 women was carried out by analyzing the completed questionnaires, the results of general and gynecological examinations, and clinical and laboratory studies. Results of the study: the quality of life of patients of the three compared groups was assessed by 6 parameters, as a result, it was concluded that in groups with PM and RM, the number of complaints was significantly higher in these parameters compared to the control group. This provision confirms that, in patients with PM and RM, the quality of life is reduced compared to patients with timely menopause. Conclusion. Thus, based on the above, we can conclude that, with premature and early menopause, the level of manifestation of complications is higher compared with timely menopause.

Key words: menopause, premature menopause, early menopause, menopause syndrome, quality of life

Актуальность. Одной из самых актуальных проблем в современной гинекологии является проблема преждевременной или ранней менопаузы (РМ) [1,3,9]. Преждевременная менопауза (ПМ) относится к менопаузе, которая наступает в возрасте до 40 лет, а РМ – в 40-45 лет, причем оба данных случаев ниже среднего возраста естественной менопаузы (возраст 51 год). В литературе, частота ПМ очень расходится, варьируя от 0,3 до 10% [2,5,6]. Всемирная организация здравоохранения разработала глобальную стратегию и план действий по старению и здоровью, чтобы люди жили лучше и дольше. Средняя продолжительность жизни женщин увеличилась почти на 10 лет за последние полвека и в настоящее время составляет примерно 78-86 лет в большинстве европейских стран. Это ведет к тому, что почти половину их жизни им приходится жить в период менопаузы с постоянным риском развития ряда симптомов и заболеваний дефицита эстрогена. Независимо от причины, женщины, которые испытывают дефицит эстрогена в возрасте задолго до среднего возраста естественной менопаузы, в настоящее время признаны подверженными повышенному риску преждевременной заболеваемости и смертности [4,7,12]. Хотя гормональный фон у женщин со спонтанной преждевременной недостаточностью яичников сильно различается по сравнению с женщинами, перенесшими индуцированную менопаузу из-за хирургических вмешательств, но оба состояния связаны с долгосрочными рисками для здоровья [8,10,11,13]. В настоящее время для определения степени тяжести климактерического синдрома используется индекс Куппермана в модификации Е.В. Уваровой (1982). Общая оценка модифицированного менопаузального индекса Куппермана (ММИК): 12-34 балла - слабая степень выраженности климактерического синдрома, 35-58 баллов - умеренная степень, более 58 баллов - тяжелая степень [15,16,2]. Несмотря на то, что климактерический период является абсолютно физиологичным, только 20% женщин не испытывают проблем в перименопаузальный период [15], а более чем у 50% женщин снижение продукции эстрогенов вызывает различные расстройства [16].

Цель исследования: оценить состояние здоровья и качество жизни женщин с преждевременной и ранней менопаузой.

Материалы и методы исследования. На I этапе обследовано 1525 женщин в репродуктивном, пери- и постменопаузальном

периодах с 2018-2023 годы путем одномоментного скринингового анкетирования. Из данной когорты были выявлены женщины с ПМ и РМ для проведения II, основного, этапа обследования, за которыми в последующем было проведено проспективное наблюдение и лечение. Все специализированные исследования проводились в многопрофильной клинике Ташкентской медицинской академии.

Проведена сравнительная оценка состояния здоровья 294 женщин путем анализа заполненных анкет, результатов общего и гинекологического осмотров, клинко-лабораторных исследований. Женщины были разделены на две основные группы:

1 группа, (n=26) – женщины с ПМ;

2 группа, (n=101) – женщины с РМ;

Контрольная группа, (n=167) – условно здоровые женщины аналогичного возраста.

I этап обследования 1525 женщин 35-60 лет позволил, путем анкетирования, выявить группы женщин с ПМ и РМ, их распространенность в узбекской популяции. Средний возраст обследованных женщин составил 48,7±0,38 лет. Проведение исследования женщинам контрольной группы позволило определить предикторы развития ПМ и РМ, а также их патологического течения.

На II этапе изучено состояние здоровья – сбор жалоб, анамнеза, общеклинические и специальные методы исследования с последующим анализом полученных данных женщин с ПМ и РМ в сравнении с группой женщин аналогичного возраста.

Критерии включения женщин в исследование: возраст 35-60 лет, отсутствие приема МГТ, гормональной контрацепции, антидепрессантов, а также препаратов для лечения климактерических расстройств в течение минимум за 6 месяцев до начала исследования.

Критерии исключения: наличие злокачественных опухолей молочной железы, эстроген-зависимых и других злокачественных новообразований другой локализации в настоящее время и в анамнезе; хронические заболевания в стадии декомпенсации или обострения, беременность.

Результаты исследования.

I этап экспресс-опроса 1525 женщин выявил, что в узбекской популяции своевременная менопауза наступала у 87,7% женщин, группа с ПМ составила 26 (1,7%), с РМ 101 (6,62%) – всего 127

(8,32%), с хирургической менопаузой – 61 (4%) женщин. Следовательно, 10% женщин исследуемой популяции (каждая 10-я) имеют менопаузу раньше физиологического срока ее наступления.

С целью сравнительной оценки состояния здоровья с ПМ и РМ, нами был проведен опрос и осмотр 294 женщин основных и контрольной групп, также изучены соматический, акушерско-

гинекологический анамнезы, проведены общесоматическое, психометрическое, гинекологическое исследования.

Результаты опроса и осмотра показали, что из соматической патологии во всех группах лидирующие позиции по частоте встречаемости занимали заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), щитовидной железы и мочевыделительной системы, а гипертоническая болезнь (ГБ) конкурировала с анемией (табл.1).

Таблица 1. Сравнительные показатели соматической патологии в группах, абс, %

Заболевания	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Анемия	5	19,2±7,9	12	11,9±3,2	24	14,4±2,7
ГБ	3	11,5±6,4	22	21,8±4,1	33	19,8±3,1
Гипотония	0	0	5	5,0±2,2^	3	1,8±1,0
ИБС	1	3,8±3,8	6	5,9±2,4	6	3,6±1,4
НЦД (нейроциркуляторная дистония)	2	7,7±5,3	6	5,9±2,4	13	7,8±2,1
Мигрень	1	3,8±3,8	1	1,0±1,0	4	2,4±1,2
Заболевания дыхательной системы	2	7,7±5,3	11	10,9±3,1	27	16,2±2,9
ОРВИ	3	11,5±6,4	15	14,9±3,6	25	15,0±2,8
Всего заболевания дыхательной системы	5	19,2±7,9	23	22,8±4,2	48	28,7±3,5
Гастрит	6	23,1±8,4	20	19,8±4,0	37	22,2±3,2
Гепатохолецистит	6	23,1±8,4	12	11,9±3,2	28	16,8±2,9
Колит	1	3,8±3,8*	14	13,9±3,5^	27	16,2±2,9
Всего заболевания ЖКТ (желудочно-кишечного тракта)	10	38,5±9,7	34	33,7±4,7*	78	46,7±3,9
СД (сахарный диабет)	0	0*	3	3,0±1,7^	7	4,2±1,6
Неврологическая (Депрессия)	3	11,5±6,4	18	17,8±3,8	22	13,2±2,6
Зоб	11	42,3±9,9	37	36,6±4,8	64	38,3±3,8
Остеохондроз	1	3,8±3,8	11	10,9±3,1	9	5,4±1,8
Заболевания почек	5	19,2±7,9	21	20,8±4,1*	20	12,0±2,5
Боль	0	0**	9	8,9±2,8^^	10	6,0±1,8

Примечание: * - достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01)

^ - достоверно по сравнению с показателями преждевременной менопаузы (^-P<0,05; ^^ - P<0,01)

Частота заболеваний ЖКТ отмечалась с частотой от 33,7% - в группе с РМ до 46,7% - в группе контроля. Так, практически каждая четвертая женщина с ПМ (1 группа) страдала гепатохолециститом, гастритом (23,1%). Краевая патология – заболевания щитовидной железы были второй по частоте экстрагенитальной патологией и также наиболее часто (у 42,3%) были диагностированы в группе с ПМ (1 группа), тогда как в остальных группах частота выявления зоба была от 36,3% (2 группа – с РМ) до 38,3% (контрольная группа). Как выяснилось, частота еще одной краевой патологии среди женщин – анемии - была выявлена наиболее часто – у каждой пятой женщины 1-й (ПМ) группы, а наиболее реже – у каждой 10-й женщины (11,1%) 2-й группы (РМ). Составляющие метаболического синдрома - ГБ и сахарный диабет (СД) были четко возраст-ассоциированными заболеваниями. Так, ГБ у женщин с ПМ отмечалась в 11,6 %, а у женщин с РМ и контрольной – практически у каждой пятой – 21,6 и 19,8% - почти в 2 раза чаще. СД в группе с ПМ не встречался, а выявлялся в группах с РМ и контрольной (3,0 и 4,2%, соответственно). Заболевания почек были ассоциированы с ПМ и РМ – они наблюдались практически в 2 раза чаще у каждой пятой женщины (19,2 и 20,6%), чем в контрольной группе (12%). Заболевания

дыхательной системы, включая эпизоды ОРВИ, отмечались практически с одинаковой частотой у женщин основных групп – у каждой пятой (19,2 и 22,7%) и достоверно чаще - 28,7%, в группе контроля. Нередко равномерно у всех групп женщин наблюдались изменения со стороны нервно-психического статуса – от 11,5 до 17,6 % жаловались на депрессию либо нервно-эмоциональное возбуждение. Практически каждая 10-я женщина 2 группы (РМ) жаловалась на боль различной локализации, что могло сказываться на показателях их качества жизни (КЖ).

Таким образом, отмечается высокая специфичность выявляемой краевой патологии – зоб, заболевания ЖКТ во всех исследуемых группах, так и связанной с возрастом – ГБ и СД (компоненты метаболического синдрома) в более старших возрастных группах, тогда как для ПМ и РМ – характерны более частая (в 2 раза) заболеваемость со стороны мочевыводящей системы.

Анализ характера менструальной функции показал, что средний возраст наступления менархе в основных группах (ПМ и РМ) был недостоверно более ранним, чем в контрольной и составил от 13,2 (в 1 группе) до 13,9 лет (в контрольной группе) (табл. 2).

Таблица 2.

Данные о менструальной функции исследованных женщин, абс (%)

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Менархе	13,2±0,22* (10-15)		13,7±0,15^ (10-18)		13,9±0,11 (10-18)	
До 11 лет	3	11,5±6,4	4	4,0±2,0	1	0,60±0,60

16 лет и старше	0	0***	14	13,9±3,5^^	20	12,0±2,5
Нерегулярный цикл	4	15,4±7,2*	2	2,0±1,4	3	1,8±1,0
Продолжительность менструации, дни	4,6±0,38 (2-7)		4,3±0,14 (2-7)		4,4±0,11 (2-7)	
Длительность менструации, дни	28,0±0,46 (24-30)		26,7±0,29*^		27,4±0,24 (21-35)	
Длительность менопаузы, лет	11,9±1,89** (1-28)		8,2±0,57***^		5,3±0,47 (1-16)	
Возраст менопаузы, лет	36,7±0,50*** (30-39)		43,1±0,18***^^		49,1±0,29 (45-54)	

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^ - достоверно по сравнению с показателями преждевременной менопаузы (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ -P<0,001)

Раннее менархе отмечалось у каждой 10-й (11,5%) женщины с ПМ, что было практически в 3 раза чаще, чем во 2 группе (4%) и в 19 раз, чем в контрольной (0,6%), что свидетельствует о риске в будущем у девушек с ранним менархе к развитию ПМ. Позднее менархе – старше 16 лет – чаще всего отмечалось в группе женщин с РМ у 14 (13,9%), чего не отмечалось у девушек с ПМ.

Длительность менструального цикла у женщин всех обследуемых групп была от 21 до 35 дней и практически не отличалась (в среднем от 26,7±0,29 до 28,0±0,46 дней) по группам, как и длительность менструального кровотечения – в среднем – от 4,4±0,11 дней в группе

контроля, до 4,6±0,38 дней в группе с ПМ. Анализ регулярности менструального цикла указал на явный фактор риска развития ПМ у женщин с нерегулярным менструальным циклом в анамнезе у 4 женщин из 26 (15,4%). Возраст наступления менопаузы был предопределен в связи с распределением на группы по данному признаку как основному. Длительность менопаузы в среднем составила в группе женщин с ПМ 11,9±1,89 лет, 8,2±0,57 лет – в группе с РМ и в группе контроля – был наиболее короткий как диапазон (1-16 лет), так и период постменопаузы – 5,3±0,47 лет.

Таблица 3.

Анамнестические данные репродуктивной функции женщин, (абс., %)

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Не были беременными	2	7,7±5,3	1	1,0±1,0	7	4,2±1,6
Количество беременевших	24	92,3±5,3	100	99,0±1,0	160	95,8±1,6
Число беременностей, диапазон, среднее число	5,2±0,8 (0-20)		5,4±0,3 (1-13)		5,2±1,2 (1-18)	
Из них:						
Количество рожавших	22	84,6±7,2	100	99,0±1,0*^	158	94,6±1,8
Количество женщин с абортами	16	61,5±9,7	71	70,3±4,6	119	71,3±3,5
Количество с выкидышем/ами	4	15,4±7,2	19	18,8±3,9	28	16,8±2,9
Привычное невынашивание	1	3,8±3,8	4	4,0±2,0	6	3,6±1,4
РОПМ			4	4,0±2,0	6	3,6±1,4
Кесарево сечение	1	3,8±3,8	2	2,0±1,4	5	3,0±1,3
Кровотечения в родах и после			2	2,0±1,4	3	1,8±1,0
Травмы род путей			1	1,0±1,0	4	2,4±1,2
Неразвивающаяся беременность					1	0,6±0,6
Внематочная беременность	1	3,8±3,8	1	1,0±1,0	3	1,8±1,0
Гестационные гипертензивные нарушения	1	3,8±3,8	2	2,0±1,4	5	3,0±1,3
Среднее число событий на 1 женщину в среднем						
Количество беременностей	5,2±0,8		5,4±0,3		5,2±0,20	
Количество родов	3,3±0,2*		3,3±0,1***		2,7±0,09	
Количество абортов	2,9±0,9		2,6±0,3		2,6±0,16	
Количество выкидышей	1,3±0,3		1,4±0,2		1,5±0,27	

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; ***-P<0,001)

^ - достоверно по сравнению с показателями преждевременной менопаузы (^-P<0,05)

Исследование репродуктивного, акушерского анамнеза выявило, что беременности в анамнезе имели 284 (96,6%), роды – 280 (96,6%) женщин из всех 294 исследованных (табл. 3), таким образом – подавляющее большинство женщин имели беременность и роды в анамнезе. Внушительной является высокая частота женщин с абортми/ами в анамнезе во всех группах (от 61,5 до 71,3%), а практически каждая 6-я женщина в каждой из исследуемых групп перенесла выкидыш/ы в анамнезе. отношение абортми к выкидышам в среднем составило 2:1. Внематочная беременность, хоть и отмечалась нечасто, однако у женщин с ПМ она наблюдалась в 2 раза чаще, чем в контрольной, а в группе с РМ наиболее реже – практически в 4 раза, чем с ПМ и в 2 раза, чем в группе контроля.

Гипертензивные гестационные нарушения в анамнезе также были нечастыми, однако у женщин с ПМ они достоверно – в 2 и 1,5 раза наблюдались чаще по сравнению с группой женщин с РМ и

контрольной. По количеству родов достоверно больше их было в группах с ПМ и РМ (P<0,05; P<0,001).

В сохранение репродуктивного здоровья женщин большое значение имеет контрацепция. При этом женщины в исследуемых группах использовали около 6 методов контрацепции. Так, более половины женщин всех групп использовали какие-либо методы контрацепции (от 57,7 до 72,5%) и наиболее популярным методом – явился метод ВМС – почти половина женщин с РМ и в контрольной группе (табл. 3.4). Гормональная контрацепция использовалась значительно реже – от каждой 5й (19,2%) женщины с ПМ до каждой 8й (12%) – в группе контроля, хотя достоверных отличий в частоте использования не наблюдалось. Неутешительные результаты получены в отношении большого числа женщин, не использующих контрацепцию – хотя факт бесплодия и невынашивания, что может служить сдерживающим

фактором к их использованию не был столь высок. Данные указаны в таблице 4

Таблица 4

Частота использованных методов контрацепции, (абс., %)

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ВМС	10	38,5±9,7*	45	44,6±5,0*	96	57,5±3,8
Гормональная контрацепция	5	19,2±7,9	16	15,8±3,6	20	12,0±2,5
Coitus interruptus	2	7,7±5,3	6	5,9±2,4	10	6,0±3,8
Презервативы	2	7,7±5,3	13	12,9±3,4	25	15,0±2,8
Физиологический метод	2	7,7±5,3	8	7,9±2,7	17	10,2±2,3
ДХС	1	3,8±3,8	1	1,0±1,0	2	1,2±0,85
Другие методы	15	57,7±9,9	64	63,4±4,8	121	72,5±3,5
Всего использовало	11	42,3±9,9	37	36,6±4,8	46	27,5±3,5
Не использовали	10	38,5±9,7*	45	44,6±5,0*	96	57,5±3,8

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05)

Как видно из данной таблицы пациентки по большей мере использовали ВМС во всех группах. Надо отметить, что, женщины не использовавшие методы контрацепции имели более высокие показатели осложнений в репродуктивном плане.

Проведенный анализ гинекологического анамнеза свидетельствует о недостоверной разнице в повышенной оперативной активности на половых органах по сравнению с контролем – в практически 5 раз – у женщин с ПМ и в 2 раза – у женщин с РМ (табл.3).

Таблица 5.

Гинекологический анамнез исследуемых женщин, абс (%)

Заболевания /вмешательства	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Операции на половых органах	3	11,5±6,4	5	5,0±2,2	4	2,4±1,2
Эрозия ш/м (шейки матки)	0	0	3	3,0±1,7	1	0,6±0,6
ДЭК ш/м	0	0	1	1,0±1,0	0	0,0
Аднексит	0	0	3	3,0±1,7	0	0,0
Кольпит	1	3,8±3,8	3	3,0±1,7	2	1,2±0,85
Бесплодие	1	3,8±3,8	3	3,0±1,7	0	0,0
Миома	6	23,1±8,4	6	5,9±2,4	22	13,2±2,6
Мастопатия	0	0	1	1,0±1,0	2	1,2±0,85
Метрит	0	0	2	2,0±1,4	0	0,0
АМК	0	0	0	0,0	3	1,8±1,0
Пролапс гениталий	0	0	3	3,0±1,7	1	0,6±0,6
Эндометриоз	0	0	1	1,0±1,0	1	0,6±0,6
Киста яичников	3	11,5±6,4	6	5,9±2,4	5	3,0±1,3
Полип ш/м	1	3,8±3,8	1	1,0±1,0	0	0,0

Частота воспалительных заболеваний гениталий была выше, хотя и недостоверно, у женщин с ПМ и РМ. В группе женщин с ПМ отмечалась высокая частота миом матки – у каждой 4й женщины, тогда как в группе контроля – только у 13,2% - в 2 раза реже, а в группе с РМ – у 5,9% - в 4 раза. Кисты яичников также чаще отмечались в группе с ПМ (у каждой 10й женщины), что было в 3 раза чаще, чем в группе с РМ и в 4 раза – чем в группе контроля. Следовательно, как гиперпластические процессы миометрия, так и кисты яичников могут быть предикторами факторами развития ПМ.

Проведенный анализ гинекологического анамнеза свидетельствует о недостоверной разнице в повышенной оперативной активности на половых органах по сравнению с контролем – практически в 5 раз – у женщин с ПМ и в 2 раза – у женщин с РМ. Надо отметить, что,

экстирпация матки, миома и кисты яичников были существенно больше констатированы в группе с ПМ.

Анализ данных времени наступления, продолжительности менопаузы показал, что адекватно распределению женщин по группам – продолжительность постменопаузы в основных группах была значительно дольше ввиду раннего прекращения менструаций. 11 (42,3%) женщин группы с ПМ, 46 (45,5%) – с РМ и 38 (22,8%) – с контрольной группы находились в периоде «терапевтического окна» гормональной коррекции – «золотого» стандарта лечения эстрогендефицита (таблица 6). Исходя из данных этой таблицы можно сделать вывод, что пациентки в постменопаузальном периоде более 6 лет составили больше половины обследованных.

Таблица 6.

Данные времени наступления, среднего возраста и продолжительности постменопаузы, абс, %

Постменопауза, продолжительность	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Постменопауза	26	100±0,0***	101	100±0,0***	66	39,5±3,8
1-2 лет	7	26,9±8,9	18	17,8±3,8	21	12,6±2,6
3-6 лет	4	15,4±7,2	28	27,7±4,5**	17	10,2±2,3
Более 6 лет	15	57,7±9,9***	55	54,5±5,0***	28	16,8±2,9

Примечание: достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (**-P<0,01; ***-P<0,001)

Анкетирование и активный распрос женщин всех групп по ММИК, свидетельствующих о патологическом течении климактерического периода показал, что подавляющее большинство женщин в целом имели жалобы нейровегетативного, обменно-эндокринного и психоэмоционального характера (табл. 7).

Таблица 7.

Число женщин, имеющих жалобы по ММИК (абс, %)

	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Нейровегетативные нарушения						
Изменение АД	22	84,6±7,2*	79	78,2±4,1	116	69,5±3,6
Головные боли	22	84,6±7,2	82	81,2±3,9	144	86,2±2,7
Вестибулопатии	16	61,5±9,7	61	60,4±4,9	106	63,5±3,7
Сердцебиение в покое	15	57,7±9,9	49	48,5±5,0	98	58,7±3,8
Непереносимость температуры	17	65,4±9,5*	69	68,3±4,7**	148	88,6±2,5
Судороги/онемение	14	53,8±10,0	57	56,4±5,0	86	51,5±3,9
Гусиная кожа	14	53,8±10,0	48	47,5±5,0	79	47,3±3,9
Дермографизм	19	73,1±8,9	77	76,2±4,3	113	67,7±3,6
Сухость кожи	19	73,1±8,9	80	79,2±4,1	126	75,4±3,3
Потливость	14	53,8±10,0	74	73,3±4,4	116	69,5±3,6
Отечность	12	46,2±10,0	57	56,4±5,0	98	58,7±3,8
Аллергические реакции	7	26,9±8,9	34	33,7±4,7	56	33,5±3,7
Экзофтальм, блеск глаз	13	50,0±10,0	44	43,6±5,0	69	41,3±3,8
Повышенная возбудимость	13	50,0±10,0	60	59,4±4,9	94	56,3±3,8
Сонливость	19	73,1±8,9	61	60,4±4,9*	122	73,1±3,4
Нарушения сна	12	46,2±10,0	52	51,5±5,0	78	46,7±3,9
Приливы жара (в сутки)	14	53,8±10,0	50	49,5±5,0	71	42,5±3,8
Приступы удушья (в неделю)	5	19,2±7,9	21	20,8±4,1	35	21,0±3,2
Симпто-адреналовые кризы (в сутки)	6	23,1±8,4	28	27,7±4,5*	26	15,6±2,8
Эндокринно-метаболические нарушения						
Ожирение, ИМТ	13	50,0±10,0	61	60,4±4,9	89	53,3±3,9
Тиреоидная дисфункция	19	73,1±8,9**	37	36,6±4,8^^	69	41,3±3,8
Сахарный диабет,	0	0,0**	7	6,9±2,5^	14	8,4±2,2
Гиперплазия молочных желез	14	53,8±10,0***	25	24,8±4,3****^	37	22,2±1,2
Мышечно суставные боли	5	19,2±7,9***	69	68,3±4,7^^^	126	75,4±3,3
Жажда	6	23,1±8,4*	64	63,4±4,8^***	82	49,1±3,9
Атрофия гениталий	4	15,4±7,2	23	22,8±4,2	36	21,6±3,2
Психоэмоциональные нарушения						
Утомляемость	23	88,5±6,4	86	85,1±3,6	144	86,2±2,7
Снижение памяти	23	88,5±6,4	76	75,2±4,3	133	79,6±3,1
Слезливость	17	65,4±9,5	71	70,3±4,6	112	67,1±3,6
Изменение аппетита	20	76,9±8,4*	59	58,4±4,9^	95	56,9±3,8
Навязчивые идеи	12	46,2±10,0	44	43,6±5,0	76	45,5±3,9
Настроение	17	65,4±9,5	68	67,3±4,7	101	60,5±3,8
Либи́до	14	53,8±10,0	64	63,4±4,8	99	59,3±3,8

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^ - достоверно по сравнению с показателями преждевременная менопауза (^-P<0,05; ^^ -P<0,01; ^^ -P<0,001)

Так, наиболее часто из нейровегетативных нарушений женщины с ПМ отмечали изменение АД (достоверно чаще P<0,05, с ПМ) головные боли, сухость кожи и красный дермографизм, сонливость, непереносимость высокой температуры).

Исходя из данных в вышеизложенной таблице можно сказать что, у женщин всех трех групп преобладали симптомы нейровегетативных нарушений, в частности, повышение АД, что объясняется вероятно наступившим гормональным дисбалансом - эстрогендефицитом. Кроме того, психоэмоциональные нарушения возникшие почти у всех женщин данного периода характеризуют

переход в менопаузу как огромный стресс в связи с изменениями происходящими в организме женщины. Это еще раз подтверждает, что ПМ и РМ должны лечиться не только по стандартам у врачей акушеров-гинекологов, врачей семейной медицины/врачей общей парктики, но и у смежных специалистов таких как эндокринолог и невропатолог, данное положение требует индивидуального, а также комплексного подхода. Симптоматика климактерического синдрома и виды его течения различаются между собой даже у женщин одной возрастной категории, исходя из этого нами было решено изучить и этот аспект, результаты которого даны в таблице 8.

Таблица 8.

Клинические варианты течения климактерического синдрома (абс., %)

Клинические варианты течения КС	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%

Осложненное течение						
ГБ	3	11,5±6,4*	22	21,8±4,1*	33	19,8±3,1
СД	0	0	3	3,0±1,7	7	4,2±1,6
ГБ+СД	0	0	3	3,0±1,7*	2	1,2±0,85
Атипичное течение						
Выраженные кризы	3	11,5±6,4	22	21,8±4,1	33	19,8±3,1
Приступы удушья	0	0	3	3,0±1,7	7	4,2±1,6
Аллергия	0	0	3	3,0±1,7*	2	1,2±0,85

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05)

При анализе вариантов течения климактерического синдрома в наших группах в основном встречались 6 вышеизложенных на таблице видов, из которых аллергия как нетипичный вид проявления данного синдрома констатировался почти во всех группах одинаково и составлял 1/3 всех изучаемых вариантов. Вследствии этого пациентки с данным видом обычно лечатся у других специалистов годами без ощутимого эффекта от проводимой терапии. Также выраженные кризы, как ещё один вид

нетипичного течения климактерического синдрома, встречались во всех группах, а в группе с ПМ и РМ они достоверно определялись чаще по сравнению с контрольной группой.

Качество жизни пациенток при наступлении климакса резко меняется в негативную сторону, в связи с этим это послужило ещё одним критерием для изучения. При непосредственном изучении качества жизни женщин с помощью анкетирования были получены следующие результаты, указанные в таблице 9.

Таблица 9.

Качество жизни исследуемых женщин, средний балл (M±n)			
Показатели	Преждевременная менопауза, n=26	Ранняя менопауза, n= 101	Контрольная группа, n=167
Физиологическая активность	12,8±1,12*	12,1±0,65*	11,0±0,49
Психическое состояние	16,2±1,4*	15,7±0,81*	13,7±0,59
Общественная деятельность	8,8±0,83	9,9±0,51	9,3±0,36
Личная деятельность	8,5±1,04	8,9±0,65*	7,8±0,48
Сексуальная функция	7,3±0,75*	8,4±0,57*	7,9±0,42
Субъективная оценка здоровья	6,9±1,03**	6,6±0,51**	5,2±0,35
Общ сумма	60,5±4,48*	60,8±2,69*	54,7±1,97

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01)

Как видно из данной таблицы качество жизни пациенток трех сравниваемых групп были оценены по 6 параметрам, вследствие чего, был сделан вывод, что в группах с ПМ и РМ выше количество жалоб по указанным параметрам, по сравнению с контрольной группой. Данное положение подтверждает, что у пациенток с ПМ

и РМ качество жизни снижен по сравнению с пациентками с своевременной менопаузой.

Следующим параметром были антропометрические данные женщин исследуемых групп. При котором, определялся рост-весовой индекс, который характеризует состояние пациента. Данные указаны на таблице 10.

Таблица 10.

Антропометрические показатели у женщин, абс., %						
Состояния	Преждевременная менопауза, n=26		Ранняя менопауза, n= 101		Контрольная группа, n=167	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
ОТ, (см), M±m	83,3±4,58		91,0±2,55		89,7±1,57	
До 80	13	50,0±10,0*	20	19,8±4,0***	122	73,1±3,4
81 и более	13	50,0±10,0*	81	80,2±4,0***	45	26,9±3,4
ИМТ, (кг/м²), M±m	28,8±1,34		29,0±0,61		28,5 ±0,48	
ИМТ норма 18-24,9	5	19,2±7,9	21	20,8±4,1	21	20,8±4,1
ИМТ≥25	21	80,8±7,9	80	79,2±4,1	80	79,2±4,1
Избыт масса тела 25,1-29,9	11	42,3±9,9	40	39,6±4,9	40	39,6±4,9
30-34,9 ожирение I	7	26,9±8,9	26	25,7±4,4	26	25,7±4,4
35-39,9 ожирение II	1	3,8±3,8	8	7,9±2,7	8	7,9±2,7
40 и > ожирение III	2	7,7±5,3	6	5,9±2,4	9	5,4±1,8

Примечание: *- достоверно по сравнению с показателями контрольной группы (*-P<0,05; **-P<0,01; ***-P<0,001)

^ - достоверно по сравнению с показателями преждевременная менопауза (^-P<0,05)

При анализе вышеуказанных показателей, мы определили, что окружность/объем талии (ОТ) ниже в группе с ПМ, по сравнению с двумя другими. Пациентки с нормальным ИМТ составляли в группах ПМ и РМ около 1/5, а в контрольной ¼ части. Избыточную

массу тела имели около 40% женщин во всех группах, тогда как показатели ожирения 1 степени встречался в первой группе с ПМ на 6,5% и во второй группе с РМ на 5,3% больше по сравнению с контрольной. Ожирение второй степени встречалось в

контрольной группе почти в три раза больше по сравнению с группой с ПМ и больше на 2,3% по сравнению с группой РМ. Ожирение 3 степени проявлялся в группе с РМ и в контрольной группе без достоверных отличий, тогда как в группе с ПМ он был констатирован на 2,3% больше по сравнению с контрольной группой. Эти показатели указывают на метаболические изменения происходящие в данном периоде у женщин исследуемых групп.

Заключение. 1. Таким образом, исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод, что для развития ПМ и РМ характерно более раннее менархе, отягощенный воспалительными и гиперпластическими процессами гинекологический анамнез, а для

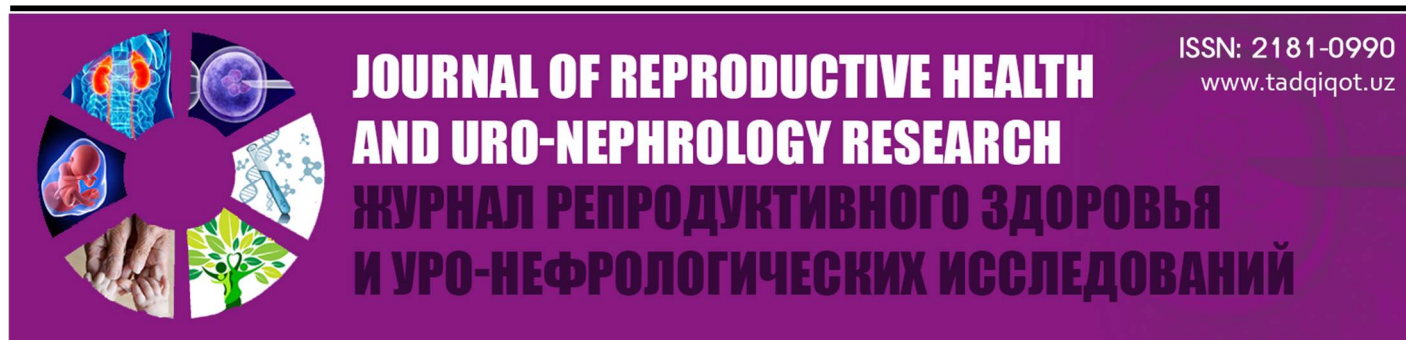
ПМ - нерегулярный менструальный цикл по сравнению со своевременной менопаузой.

2. Практически все женщины с ПМ и РМ имели признаки сформированного климактерического синдрома, что является точкой приложения для разработки для них особых лечебно-профилактических программ для улучшения качества жизни

3. Варианты атипичного и осложненного течения климактерического синдрома требуют комплексного подхода нескольких смежных специалистами для устранения нежелательных проявлений и повышения качества жизни пациенток.

Использованная литература:

1. Абсатарова Ю. С., Андреева Е. Н. Преждевременная недостаточность яичников: современные аспекты ведения пациенток //Сборник тезисов III Всероссийской конференции с международным участием "Репродуктивное здоровье женщин и мужчин". – 2018. – С. 5.
2. Адамян Л. В. и др. Новые возможности хирургии в восстановлении утраченных функций яичников при преждевременной недостаточности яичников у женщин репродуктивного возраста //Доктор. ру. – 2019. – Т. 11. – №. 166. – С. 44-9.
3. Блинков Д. В. и др. Ранняя менопауза и преждевременная недостаточность яичников // Проблемы и перспективы //Акушерство, гинекология и репродукция. – 2020. – Т. 14. – №. 3. – С. 328-345.
4. Зарипова Д.Я., Негматуллаева М.Н., Туксанова Д.И. Роль Аландроновой кислоты (Осталон) в лечении перименопаузального остеопороза. // Доктор ахборотномаси. - 2019; 4(3) С. 23-27.
5. Игнатова Р. Е. и др. Эндотелиальная дисфункция в системе микроциркуляции у пациенток с преждевременной недостаточностью яичников //Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2017. – Т. 16. – №. 1.
6. Коваленко И.И., Данусевич И.Н., Надеяева Я.Г., Лазарева Л.М., Аталян А.В., Сутурина Л.В. Характеристика пациенток с преждевременной овариальной недостаточностью по данным госпитального регистра // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 11-1. – С. 53-56.
7. Плаксина Н.Д., Симоновская Х.Ю. Возможности негормональной коррекции вазомоторных пароксизмов в постменопаузе // StatusPraesens. Гинекология. Акушерство. Бесплодный брак. 2014. № 2 (19). С. 60-65.
8. Сметник В.П. Старение репродуктивной системы женщины: клинко-гормональное обоснование стадий, терминология // Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология. - 2014. № 12 (100). С. 13-16.
9. Agababayan L. R., Nasirova Z. A., Aliyeva M. Ya, Premature menopause and a violation of the vascular endothelium (literature review), Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2021, vol. 1, issue 1.P124-128.
10. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. Endocr Rev. 2017;18:107–34. [PubMed] [Google Scholar]
11. Ke RW. Management of menopause. In: Ling FW, Diff P, editors. Obstetrics and Gynecology Principles of Practice. 1st edition. New York: McGraw-Hill Companies; 2021. pp. 1021–40. [Google Scholar]
12. Menopausal hormone therapy and maintaining the health of middle-aged women: Clinical guidelines (treatment protocol)] М.: FGBU NTsGAIp, 2015, P. 49.
13. Menopause Practice: A Clinician's Guide. 3rd ed. Cleveland, OH: North American Menopause Society; 2017. North American Menopause Society. [Google Scholar]
14. Morrison JC, Gimes JR, Wiser LW, Fish SA. Mumps oophoritis: A cause of premature menopause. Fertil Steril. 2015;26:655–9. [PubMed] [Google Scholar]
15. Nelson LM. Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. N Engl J Med. 2019;360:606–14. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]
16. Panay N, Kalu E. Management of premature ovarian failure. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;23:129–40. [PubMed] [Google Scholar]



УДК 618.3-06

**Нажметдинова Дилфуза Фархатовна**ГУ Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр Акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Негматуллаева Мастура Нуруллаевна**Бухарский медицинский институт
Бухара, Узбекистан**ОСОБЕННОСТИ ПАРАМЕТРОВ ГЕМОСТАЗА И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ЖЕНЩИН С ХРОНИЧЕСКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ПРИСОЕДИНИВШЕЙСЯ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ**

For citation. Dilfuza Farkhatovna Nazhmetdinova, Negmatullayeva Mastura Nurullayevna, Features of parameters of hemostasis and hemodynamic disorders in women with chronic arterial hypertension and associated preeclampsia, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 192-196

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318155>**АННОТАЦИЯ**

Оценка кардио и центральной гемодинамики, позволяет выявить системные нарушения гемодинамики у матери. Маркером неадекватной сердечно – сосудистой перестройки при ПЭ является развитие непропорционально высокой ММЛЖ, с формированием изолированной диастолической дисфункции левого желудочка. В результате развития диастолической дисфункции ЛЖ развиваются системные нарушения кровообращения во всех органах, тканях. Это позволяет определить прогноз течения преэклампсии, является предиктором развития преэклампсии до ее клинической манифестации и, возможно, показанием к пересмотру тактики ведения беременности и родов.

Ключевые слова: преэклампсия, гипертензия, кардиогемодинамика, микроальбуминурия.

Nazhmetdinova Difuza FarkhatovnaRepublican Specialized Scientific and Practical
Medical Center of Obstetrics and Gynecology
Tashkent, Uzbekistan**Negmatullayeva Mastura Nurullayevna**Bukhara Medical Institute
Bukhara, Uzbekistan**FEATURES OF PARAMETERS OF HEMOSTASIS AND HEMODYNAMIC DISORDERS IN WOMEN WITH CHRONIC ARTERIAL HYPERTENSION AND ASSOCIATED PREECLAMPSIA****ABSTRACT**

Assessment of cardio and central hemodynamics, allows to identify systemic hemodynamic disorders in the mother. A marker of inadequate cardiovascular restructuring in PE is the development of disproportionately high MMLF, with the formation of isolated diastolic dysfunction of the left ventricle. As a result of the development of LV diastolic dysfunction, systemic circulatory disorders develop in all organs and tissues. This makes it possible to determine the prognosis of the course of preeclampsia, is a predictor of the development of preeclampsia before its clinical manifestation and, possibly, an indication for a revision of the tactics of pregnancy and childbirth.

Keywords: preeclampsia, hypertension, cardiohemodynamics, microalbuminuria

Najmetdinova Difuza FarxatovnaRespublika ixtisoslashtirilgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy- amaliy tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston**Negmatullayeva Mastura Nurullayevna**

SURUNKALI ARTERIAL GIPERTENZIYA VA PREEKLAMPSIA BILAN OG'RIGAN AYOLLARDA GEMOSTAZ VA GEMODINAMIK BUZILISHLAR PARAMETRLARINING XUSUSIYATLARI**ANNOTATSIYA**

Kardiyo va markaziy gemodinamikani baholash onada gemodinamikaning tizimli buzilishlarini aniqlashga imkon beradi. Preeklampsiya yurak – qon tomirlarini etarli darajada qayta tashkil etmaslikning belgisi chap qorinchaning izolyatsiya qilingan diastolik disfunktsiyasini shakllantirish bilan nomutanosib ravishda yuqori ChQMning rivojlanishi hisoblanadi. ChQ diastolik disfunktsiyasining rivojlanishi natijasida barcha organlar va to'qimalarda tizimli qon aylanishining buzilishi rivojlanadi. Bu preeklampsianing prognozini aniqlashga imkon beradi, preeklampsianing klinik namoyon bo'lishidan oldin rivojlanishining bashoratchisi va, ehtimol, homiladorlik va tug'ish taktikasini qayta ko'rib chiqish ko'rsatkichidir.

Kalit so'zlar: preeklampsia, gipertenziya, kardiohemodinamika, mikroalbuminuriya

Введение. Успехи современной медицины позволили многим женщинам с экстрагенитальными заболеваниями реализовать свою репродуктивную функцию, в связи с чем распространенность различных экстрагенитальных заболеваний среди беременных значительно увеличилась. Одним из симптомов, осложняющих течение беременности у женщин с различными экстрагенитальными заболеваниями, является повышение артериального давления (АД). Артериальная гипертензия, обусловленная соматическими заболеваниями женщины, может являться фоном для развития сочетанных форм преэклампсии (ПЭ), в том числе его тяжелых форм (эклампсии), преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, сопровождающихся кровотечением, антенатальной гибелью плода и требующих экстренных мероприятий по спасению жизни больных [1,2,5,8,13].

Проблема артериальной гипертонии во время беременности и прогноз прогрессирования ПЭ в настоящее время все еще остаются актуальной. Изучение параметров кардио, центральной, системной и регионарной гемодинамики приобретает первостепенное значение в ранней диагностике ПЭ, оценке ее степени тяжести, выборе рациональной акушерской тактики, антигипертензивной терапии и снижении перинатальной заболеваемости и смертности. Гипертензия, осложняющая беременность, является важнейшей причиной материнской, перинатальной смертности. По данным ВОЗ, с АГ связано от 20% до 40% случаев материнской смертности [6,8,13,14].

Целесообразность проведения антигипертензивной терапии, критерии назначения, схемы, целевой уровень АД, влияние терапии на состояние беременной и перинатальные исходы остаются основными нерешенными проблемами. Не рационально рассматривать ПЭ отдельно от других заболеваний, одним из симптомов которых является повышение артериального давления.

Если при ПЭ единственным патогенетически обоснованным методом лечения является родоразрешение, то при хронической артериальной гипертонии пролонгирование беременности возможно. В данном случае на первый план может выходить адекватное ведение беременных женщин с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) и гипертензией инициированной беременностью (ГИБ).

В последнее время приоритет в исследовании гипертонических нарушений беременности сместился на изучение ранних стадий заболевания, начальных патофизиологических механизмов развития [5,6,11].

Гемодинамические изменения у беременных пациенток с гипертензивными расстройствами носят системный характер, но клиническая картина прогрессирования сосудистых поражений во многом определяется нарушением кровообращения почек. В настоящее время среди маркеров начального периода почечной дисфункции ведущее место занимает микроальбуминурия (МАУ). Микроальбуминурия многими исследователями расценивается как проявление эндотелиальной дисфункции [7,12,14,15,17]. МАУ признана независимым фактором сердечно-сосудистого риска и наиболее ранним (доклиническим) признаком поражения таких уязвимых органов-мишеней, как почки.

Мочевая кислота (МК) у человека - конечный продукт катаболизма пуринов. Отмечена способность гиперурикемии оказывать неблагоприятное влияние на систему гемостаза и сосудистую стенку [1,9,10,16]. Установлена патогенетическая

значимость мочевой кислоты в развитии артериальной гипертензии, ИБС, инсульта [1,8,12].

Предполагается, что определение уровня мочевой кислоты может быть полезно у беременных женщин с гипертензией, которые имеют повышенную вероятность развития преэклампсии.

Для более точного определения клинической информативности и прогностической ценности, указанных выше факторов необходимо проведение дальнейших исследований, особенно в сочетании с оценкой внутрисердечной, сосудистой, почечной, печеночной и маточно - плацентарной гемодинамики при беременности высокого риска на развитии ПЭ и перинатальной патологии. Основными нерешенными проблемами остаются, целесообразность проведения антигипертензивной терапии, целевой уровень АД, влияние терапии на состояние беременной и перинатальные исходы [3,4,6,14].

Цель исследования. Изучить особенностей нарушений кардио-центральной и регионарной гемодинамики при хронической артериальной гипертензии и присоединившейся преэклампсией.

Материалы и методы исследования.

Всем 30- беременным ХАГ во всех сроках проводимых наблюдений, осуществляли клинко-лабораторные исследования, включающие общий анализ крови, мочи, гематокрит, количество белка в разовой и суточной моче, мочевую кислоту в моче и сыворотке крови, микроальбуминурию, ферменты крови, креатинин, общий белок, мочевины в крови.

Помимо указанных клинко-биохимических исследований всем беременным исследуемых групп осуществляли инструментальные исследования.

Для анализа диастолической функции ЛЖ применяли традиционный метод исследования трансмитрального потока (ТМП) в импульсно - волновом доплеровском режиме и методом тканевой доплеровской визуализации.

Для правильного измерения толщины межжелудочковой перегородки (МЖП) и задней стенки, а также внутренних размеров ЛЖ, мы получали изображения в парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ.

Измеряли внутренние размеры ЛЖ (КДР и КСР) и толщину стенок на уровне малой оси ЛЖ, приблизительно на уровне кончиков створок митрального клапана.

Эти линейные измерения производили как непосредственно в В- режиме, так и в М- режиме под контролем В- режима. Внутренний размер ЛЖ, а также толщину МЖП и задней стенки измеряли в конце диастолы и в конце систолы, в нескольких сердечных циклах

Термин "ремодулирование ЛЖ" обозначает процесс изменения размеров, геометрии и функции сердца во времени. При помощи количественной оценки данных двухмерной трансторакальной эхокардиографии определяли изменение размера и геометрии ЛЖ при артериальной гипертензии беременных.

Концентрический тип гипертрофии ЛЖ ассоциировали с высоким АД и высоким ОПСС. При эксцентрической гипертрофии ЛЖ отмечали нормальное ОПСС и высокий сердечный индекс.

Концентрическое ремодулирование (нормальная ММЛЖ при увеличении индекса относительной толщины стенок) характеризуется высоким ОПСС, низким сердечным индексом и повышенной жесткостью артерий.

Американское ЭхоКГ общество рекомендует использовать количественную оценку объемов ЛЖ, фракции выброса ЛЖ, массы миокарда и геометрии ЛЖ для оценки ремодулирования ЛЖ на фоне физиологических и патологических процессов. Эти показатели обладают дополнительной прогностической ценностью к клиническим данным пациенток с преэклампсией.

Для изучения состояния сердечно - сосудистой системы у беременных проводилось исследование центральной гемодинамики методом ультразвуковой комбинированной эхокардиографии и доплерометрии.

Доплероэхокардиографическое исследование выполнялось на аппарате (серия номер S/N1407392) фирмы "Sono Scape" модел SSI-5000 (Китай) обладающим анатомическим М - режимом, с использованием секторального датчика с 2,5 МГц, характеризующегося наличием широкополосной 2-й тканевой гармоник. ДЭхоКГ параметры определяли по стандартной методике измерением основных гемодинамических показателей.

Для оценки показателей центральной гемодинамики определяли следующие параметры: УО, МО, СИ, УИ, СИ И ОПСС.

Для оценки функционального состояния системы мать-плацента - плод проводили ультразвуковое доплерометрическое исследование кровотока в маточных и пуповинных артериях. Выявленные нарушения маточно- плацентарной и плодовой гемодинамики оценивали по классификации, разработанной М.И.Агеевой.

Систолю-диастолическое отношение (СДО) определяли по отношению максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока (Stuart, Y. Drum, 1980). Пульсационный индекс (ПИ) выражался отношением разницы между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью к средней скорости кровотока. Индекс резистентности (ИР) определяли отношением между максимальной систолической и конечной диастолической скоростью кровотока. Статистический анализ результатов производили с использованием критерия Стьюдента, точного метода Фишера, X (Пирсона), проводили корреляционный анализ с помощью пакета программ Stat Graf и Microsoft excel.

Результаты исследования. Исследуемую нами группу составили 30 беременных с хронической гипертензией и протеинурией (присоединившаяся преэклампсия) в сроки гестации 20- 22 недели. Хроническая гипертензия была обусловлена у 3 (10%) женщин хроническим гломерулонефритом, а еще у 3-х (10%) женщин поликистозом почек. Эндокринные расстройства были выявлены у 12 (40%), в том числе заболевания щитовидной железы у -8 (26,6%) беременных, нейроэндокринный синдром у- 4 (13,3%) пациенток. Средний возраст пациенток данной группы составил $36,1 \pm 2,4$ года. По паритету первородящие 6 (20%), повторнородящие - 24 (80%). Беременные были госпитализированы в родильный стационар, проводился тщательный мониторинг для оценки состояния беременной и внутриутробного плода, начиная со 2-го триместра

Нами обнаружена тенденция к достоверному увеличению МАУ на фоне хронической гипертензии у пациенток с присоединившейся преэклампсией.

Параллельное изучение ЭхоКГ показателей, характеризующих геометрию сердца, выявило о более выраженных изменениях геометрии сердца у пациенток с присоединившейся ПЭ к гипертензивному синдрому. Что выражается в статистически значимом увеличении размеров стенок левого желудочка с увеличением общей массы миокарда левого желудочка. Статистически значимо (на 15,9%) увеличился ИОТ, который при повышенных значениях ММЛЖ свидетельствовал о концентрической форме ремодулирования сердца. Разительные изменения геометрии сердца у женщин с присоединившейся ПЭ были связаны с предшествующей хронической артериальной гипертензией, на которую наслонилась гестационная гипертензия. Данные доплерометрии у беременных женщин этой группы, констатировали, что с присоединением ПЭ несмотря на увеличение ММЛЖ и его стенок намечается тенденция к снижению разовой производительности сердца. Показатели ДАД и ОПСС были повышены у них на 6,3 и 2,2% соответственно. У пациенток же с присоединившейся ПЭ достоверно снижается на 6,7% показатель

КСО, в то время как КДО лишь намечал тенденцию к снижению. Несмотря на указанные изменения ФВ, составив $71,0 \pm 0,6\%$, практически оставалась тех-же пределах.

Необходимо отметить лишь статистически значимое повышение на 14% значения индекса резистентности в маточной артерии, у беременных с присоединившейся ПЭ. Все остальные показатели пупочной и среднемозговой артерии плода демонстрировали лишь тенденцию к снижению (ухудшению кровотока), хотя эти изменения не были достоверными.

Резюмируя полученные нами значения показателей, характеризующих состояние системы кровообращения, включая ЦГ, системный-кардио, фетоплацентарный кровоток и морфофункциональные изменения левого желудочка у женщин с хронической артериальной гипертензией и присоединившейся гестационной гипертензией вызванной ПЭ в сроки гестации 28-32 недели, можно констатировать значительные изменения во всех изучаемых системах кровообращения, вызванные суммарным воздействием артериальной гипертензии, предшествующей беременности, и наслонившейся в процессе беременности артериальной гипертензии, вызванной ПЭ.

Указанные изменения свидетельствуют о прогрессировании у подобной категории женщин в процессе беременности патологической модели концентрического ремодулирования, требующего тщательного мониторинга и коррекции вплоть до решения вопроса о досрочном прерывании беременности с целью скорейшего избавления от гестационной гипертензии.

Подобные изменения матери не могут отрицательно не сказаться на кровообращении плода, о чем наглядно свидетельствует ухудшение кровотока в средне - мозговой артерии плода, констатируемое нами по показателям СДО и ИР, а также отставанию параметров роста и развития плода. Синдром задержки развития плода у беременных с присоединившейся ПЭ был диагностирован - в 52,3% случаев. Данный диагноз был установлен на основании плацентометрии, фетометрии и определения био профиля плода путем ультразвукового исследования.

Все беременные женщины данной группы, несмотря на полученные результаты, свидетельствующие о более выраженных изменениях со стороны системы кровообращения матери и плода, вызванных суммарным воздействием сопутствующей артериальной и гестационной гипертензии, нами были подвергнуты дифференцированной корригирующей терапии со строгим мониторингом всех изучаемых показателей в процессе лечения.

Адекватная гипотензивная терапия является основой патогенетической терапии. Согласно рекомендациям Клинического протокола антигипертензивную терапию начинали при ДАД > 100 мм.рт. ст., у женщин ГБ 2-й степени - со второго триместра. Препаратом первого выбора для длительной антигипертензивной терапии у беременных с ХАГ является амлодипин (нормодипин). Беременным с ХАГ 2-й степени мы назначали нормодипин в дозе 5,0- 7,5 мг/сут. в 1 или 2 приема. Беременным с гипертонической болезнью 1-й степени в субтерапевтических дозах (2,5- 3,75 мг/сут.) назначали нормодипин с учетом его вазодилатирующего действия для гемодинамической коррекции. С целью коррекции фетоплацентарной недостаточности мы назначали препарат антиоксидантного и гепатопротекторного действия, Хофитол по 1 таб. 3 раза в день в течение 10 -15 дней. Препарат также улучшает течение ферментативных реакций, функцию печени, микроциркуляцию.

Контрольный анализ исследований, осуществленных нами, спустя 10-12 дней проведенной терапии выявил следующие результаты. Из 30 пациенток исследуемой группы у - 19 (63,3%) проводимая нами корригирующая терапия и мониторинг свидетельствовали об улучшении изучаемых показателей, эффективности проводимой нами гипотензивной терапии со снижением показателей ОПСС, ДАД, ИР маточных сосудов и улучшением кровоснабжения плода, что дало нам возможность пролонгировать у них беременность в интересах плода.

У оставшихся 11 (36,7%) беременных женщин анализ контрольных исследований в указанные сроки не выявил положительного эффекта проводимой терапии. У 7 (63,6 %) из них гипотензивная терапия оказалась мало эффективной, показатели

ОПСС, ДАД, МАУ, ИР изучаемых сосудов матери и плода, а также показатели геометрии сердца практически не отличались от таковых в период начала осуществления корригирующей терапии. У изучаемых оставшихся 4-х (36,4%) пациенток этой группы проводимая терапия не только была неэффективной, но даже сопровождалась ухудшением большинства изучаемых доплерометрических и ЭхоКГ параметров, что сопровождалось и клиническими признаками, утяжелением признаков ПЭ (нарастанием отеков, протеинурии, артериальной гипертензии, тошнота, головные боли). Наиболее выраженным изменениям из всех изучаемых показателей, по нашим данным, у этих 4-х пациенток подвергались значения ОПСС, ДАД, ИР маточных сосудов, пупочной артерии и средне - мозговой артерии плода.

В наших исследованиях из 30 беременных после комплексной терапии у 7 (23,3%) не было отмечено улучшения изучаемых нами параметров гемостаза, кадио, - центральной гемодинамики, регионарного и системного кровообращения, в связи с чем мы вынуждены были в интересах матери решать вопрос досрочного родоразрешения в плановом порядке в сроки гестации 34 недель и более. Учитывая отсутствие подготовленности родовых путей к родам, обусловленной сроком гестации 34 -35 недель, на фоне проводимой терапии и профилактики СДР плода была проведена медикаментозная индукция родов. Родоразрешение проводилось под эпидуральной анестезией у всех рожениц с целью адекватного обезболивания родов. В раннем послеродовом периоде вставлена ВМС с целью предотвращения не желаемой беременности. Кровопотеря в родах составила 196,7±45,5мл. У одной пациентки на фоне индукции родов отмечено ухудшение функционального состояния плода, по поводу чего в интересах плода была произведена операция кесарева сечения под регионарной анестезией. Продолжительность операции составила 25,3 мин.

Оставшимся 4-м беременным с выраженным концентрическим типом геометрии сердца, гипокинетически режимом кровообращения, задержкой внутриутробного развития плода и прогрессом клинических проявлений ПЭ методом выбора досрочного родоразрешения в интересах матери и плода мы сочли абдоминальное родоразрешения. Оперативное родоразрешение было произведено под регионарной анестезией и адекватным возмещением ОЦК.

Всем оперированным женщинам произведена ДХС, учитывая возраст и тяжесть ЭГЗ патологии.

Всего родились 11 недоношенных детей со средней массой 2300,0±150,0 Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте 5,45±0,20, на 5-ой минуте 7,35±0,25 баллов. Послеродовый период у всех 11 родильниц протекал гладко. Оставшимся 19 (63,3%) беременным с присоединившейся ПЭ на фоне ХАГ, у которых проведенная терапия оказалась эффективной, коллегиально был решен вопрос пролонгировать беременность. В удовлетворительном состоянии были выписаны домой для дальнейшего наблюдения и лечения в амбулаторных условиях с рекомендацией о дородовой госпитализации в сроке 38-39 недель.

Из этой группы беременных двое (10,5%) поступили с нарастанием клинических признаков преэклампсии в сроки гестации 37-38 недель без родовой деятельности (ДАД>110мм.рт.ст., протеинурия 3г/л, анасарка). После стабилизации состояния они были родоразрешены путем операции кесарева сечения. Родились двое новорожденных весом 2650,0 и 2730,0 с признаками асимметрической гипертрофии, оценкой по шкале Апгар 5-6 баллов на 1-й минуте и на 5 -ой минуте 7-8 баллов. Ранний неонатальный период протекал с признаками гипоксическо - ишемической энцефалопатии, неонатологами была проведена соответствующая терапия, на 7-8 сутки в удовлетворительном состоянии родильницы и новорожденные были выписаны домой.

Одна беременная поступила в сроке гестации 38 недель с жалобами на кровавые выделения из половых путей, после осмотра был установлен диагноз: отслойка нормально расположенной плаценты легкой степени. Была родоразрешена на основании абсолютных показаний операцией кесарева сечения в экстренном порядке.

Из оставшихся 16 беременных 10 (62,5%) поступили в родильное отделение с началом спонтанной родовой деятельности, у - 2-х (20%) родовая деятельность осложнилась

неудовлетворительным прогрессом родов, проводили медикаментозную коррекцию окситоцином после предварительной амниотомии.

У обеих рожениц достигнута положительная динамика родов, были родоразрешены через естественные родовые пути. Родились двое новорожденных весом 3000,0 и 2800,0, с оценкой по шкале Апгар 7-8 баллов. У-8 (80%) рожениц роды протекали гладко, были применены нефармакологические методы обезболивания. Оставшиеся 6 беременных были госпитализированы в стационар плановом порядке в сроки гестации 38-39 недель, у которых роды начались спонтанно, спустя 3-4суток, протекали гладко, были родоразрешены через естественные родовые пути. Всего родились 16 доношенных новорожденных со средней массой 3100,0±150,0г, оценкой по шкале Апгар в среднем 7,4±1,0. Все дети с матерями были в удовлетворительном состоянии выписаны домой на 5-6 сутки послеродового периода.

Резюмируя полученные данные, у беременных с присоединившейся ПЭ и исходной артериальной гипертензией, мы лишний раз убедились в том, что в основе всех происходящих изменений, лежит генерализованный сосудистый спазм, приводящий к артериальной гипертензии с преимущественным повышением ДАД, резким повышением тонуса резистивных сосудов (артериолы, прекапиллярные сфинктеры), что приводит к суммарному повышению показателей ОПСС. Миокард, левые отделы его, работая против давления, подвергаются гипертрофии с утолщением стенок его, увеличением КСО, КДО, ММЛЖ, ИММЛЖ и показателей ИОТ, что свидетельствует о развитии концентрической модели ремодулирования сердца. ФВ до поры и времени остается мало изменяемой с последующим значительным снижением ее.

Все указанные данные развиваются во временном промежутке и прямо коррелируют с длительностью и выраженностью исходной артериальной гипертензии и тяжестью присоединившейся в процессе беременности преэклампсии. В связи с указанным, изменения геометрии сердца, являясь следствием генерализованного сосудистого спазма при ПЭ, развиваются позже и не могут быть предикторами осложнения беременности.

Выводы. Таким образом, наличие непропорционально высокой ММЛЖ является отличительной особенностью пациенток с присоединившейся ПЭ со второго триместра беременности. Для этой группы пациенток характерно снижение объемных показателей (УО, ФВ, КСО, КДО, ИОТ), ИР маточной, пупочной и средне - мозговой артерии плода, возрастание ММЛЖ, изменение типа геометрии ЛЖ с преобладанием концентрического ремодулирования и нарушения диастолической функции ЛЖ (релаксационный тип).

Подтвержденные нами данные влияния модели концентрической гипертрофии ЛЖ на развитие неблагоприятных исходов беременности – маловесность новорожденных, ранний гестационный возраст при рождении, позволяют рассматривать концентрическую геометрию ЛЖ не только как фактор риска гестационной гипертензии, но и как предиктор тяжелых перинатальных осложнений.

У беременных с факторами риска на развитие ПЭ комплексная оценка кардио- центральной, системной, органной и регионарной гемодинамики с началом 2-триместра является абсолютно надежным методом диагностики и своевременной коррекции происходящих расстройств, позволяет выбрать оптимальную тактику ведения беременности.

Развитие ПЭ первично сопровождается нарушением кровотока в маточных артериях повышение ИР (>10%), возрастанием ММЛЖ (>9-10%), ИММЛЖ (>5-6%) изменением геометрии сердца и нарушением ее диастолической функции, что может служить ранним фактором предикции осложненной беременности.

Непропорционально высокая ММЛЖ (>150,0г) предшествует формированию концентрической геометрии и диастолической дисфункции ЛЖ, приводит к значительным нарушениям периферической и органной гемодинамики материнского организма и в бассейне маточных артерий. У беременных с присоединившейся ПЭ в более 50% случаев развивается задержка развития плода и требует тщательного динамического наблюдения за гестационным процессом и выбора адекватной

Влияние модели концентрической гипертрофии левого желудочка (ИММЛЖ>75,0, ИОТ>0,45) на развитие неблагоприятных исходов беременности, позволяют рассматривать данный тип кардиогемодинамики как предиктор тяжелых перинатальных осложнений.

При нарастании клинической симптоматики преэклампсии, формировании изолированной диастолической

дисфункции левого желудочка, с наложением нарушения функции фетоплацентарной системы и функциональной активности внутриутробного плода единственным оптимальным методом родоразрешения независимо от срока гестации, особенно, в сроки гестации менее 34 недель является экстренное родоразрешение – кесарево сечение с применением регионарной анестезии.

Использованная литература:

1. Бабичева Т. В., Петрова С. Б. Основные показатели гемодинамики у здоровых родильниц // Матер. V Российского Форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 17-18.
2. Беленков Ю. Н. Ремоделирование левого желудочка: комплексный подход // Журнал Сердечная Недостаточность. – 2014. – Том 14, №4. – С. 161-163.
3. Брянцев М. Д. Оценка центральной гемодинамики и органного кровотока при артериальной гипертензии в третьем триместре беременности: дис. ... канд. мед. наук. – Иваново, 2012. – 192 с.
4. Газазян М. Г., Пономарева Н. А., Иванова О. Ю., и др. Состояние центральной гемодинамики во время беременности у пациенток с гипоксически-ишемическими поражениями новорожденных // Матер. V Российского Форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 48-49.
5. Давидович И. М., Блошинская И. А., Петричко Т. А. Артериальная гипертензия и беременность: механизмы формирования, эффективность амлодипина (Нормодипина) // РМЖ. – 2013. – №4. – С. 197-200.
6. Макаров О. В., Николаев Н. Н., Волкова Е. В. Особенности центральной гемодинамики у беременных с артериальной гипертензией // Акуш. и гин. – 2015. – №4. – С.18-22.
7. Однопозова Л. Я., Лещинский Л. А., Гайсин И. Р., Салахова А. С. Ремоделирование сердца у беременных с артериальной гипертензией // Кардиология: эффективность и безопасность диагностики и лечения: Тезисы докладов Российского национального конгресса кардиологов. 9-11 октября 2014 г. – Москва, 2014. – С. 280-281.
8. Охалкин М. Б., Хитров М. В., Гурьев Д. Л., Брянцев М. Д. Особенности центральной гемодинамики как причина и возможная основа прогноза осложнений беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №4. – С. 73-76.
9. Ощепкова Е. В., Дмитриев В. А., Половиткина О. В., Титов В. Н. Различия в геометрии левого желудочка у здоровых лиц, оптимизация формы и начало ремоделирования // Фундаментальные исследования. – 2016. – №3. – С. 30-36.
10. Салахова А. С., Однопозова Л. Я., Гайсин И. Р. Происходит ли ремоделирование сердца у беременных с артериальной гипертензией? // Актуальные медико-биологические проблемы в современных условиях: Материалы межвузовской конференции молодых ученых и студентов. 10–13 апреля 2012 г., Ижевск. – Ижевск: Экспертиза, 2012. – С. 86.
11. Шехтман М. М., Елохина Т. Б., Петрова С. Б. Антигипертензивная эффективность бета-блокаторов при гестозах у беременных с различными типами центральной гемодинамики // Гинекология. – 2014. – Том 3, №2. – С. 68-70.
12. Akhmedov F.K. biochemical markers of preeclampsia development and criteria for early diagnosis- Art of Medicine. International Medical Scientific Journal, 2022. 10.5281/zenodo.6635595.
13. Akhmedov F.K. Peculiarities of cardiac hemodynamic in pregnant women with mild preeclampsia// European Science Review. – 2015. – №4-5. – С. 56 -58
14. Akhmedov F.K. Features of renal function and some indicators of homeostasis in women with mild preeclampsia// European Science Review. – 2015. – №4-5. – С. 58 - 60.
15. F.K. Akhmedov. The role of interleukin 10 in the development of preeclampsia: diagnosis and prognosis- British Medical Journal, 2022 Volume-2, No 410.5281/zenodo.6912557
16. F.K. Akhmedov., M.N. Negmatullaeva. The significance of genetic factors and new aspects in predicting preeclampsia (overview)- Thematic journal of microbiology, 2021. 10.5281/zenodo.5081885
17. Nakai A., Sekiya I., Oya A., Koshino T., Araki T. Assessment of the hepatic arterial and portal venous blood flows during pregnancy with Doppler ultrasonography // Arch Gynecol Obstet. – 2012. – Vol. 266, №1. – P. 25-29.



УДК: 618.11-008.6+616.71

**Назирова Муяссар Убаевна**Ташкентский Государственный стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан**Каттаходжаева Махмуда Хамдамовна**Ташкентский Государственный стоматологический институт
Ташкент, Узбекистан**Асилова Саодат Убаевна**Ташкентская Медицинская академия
Ташкент, Узбекистан**РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА У ЖЕНЩИН ПЕРИМENOПАЗУАЛЬНОГО ПЕРИОДА****For citation:** Nazirova Muyassar Ubayevna, Kattahodjaeva Mahmuda Hamdamovna, Asilova Saodat Ubayevna, Early diagnosis of osteoporosis in perimenopausal women, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 197-203<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318821>**АННОТАЦИЯ**

К настоящему времени о системном остеопорозе накоплен достаточный объем знаний, позволяющий говорить о нем как о многофакторном заболевании, вызывающем значительные медицинские и социально-экономические последствия, определяющиеся прежде всего переломами костей. Наиболее адекватным подходом к предотвращению раннего развития и быстрого прогрессирования остеопороза является его профилактика, основой которой служит достаточное потребление кальция и витамина Д. По данным ВОЗ как причина инвалидности и смертности больных от переломов костей, остеопороз занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний (только 25% больных полностью излечиваются после перелома шейки бедра, 50% больных остаются инвалидами и 25% больных умирают от осложнения). Известно, что перименопаузальный период жизни является своего рода фактором риска заболеваний костей. Нами проведена оценка состояния костной системы 74 женщин перименопаузального периода, жалоб, клинических симптомов климактерия, гормонального статуса, обмена Са и вит. Д. На основании полученных данных разработана шкала и получен **Патент** 03.2023г «Прогнозирование, ранняя диагностика и комплексное лечение у женщин перименопаузального периода». Дана бальная оценка изученных 11 параметров, что позволяет сформировать группы риска на развитие переломов костей в перименопаузальном возрасте.

Ключевые слова: остеопения, остеопороз, диагностика, степени риска заболеваний костей, перименопауза, эстрадиол, патириодный гормон.

Nazirova Muyassar UbayevnaTashkent State Dental Institute
Tashkent, Uzbekistan**Kattahodjaeva Mahmuda Hamdamovna**Tashkent State Dental Institute
Tashkent, Uzbekistan**Asilova Saodat Ubayevna**Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan**EARLY DIAGNOSIS OF OSTEOPOROSIS IN PERIMENOPAUSAL WOMEN****ABSTRACT**

To date, a sufficient amount of knowledge has been accumulated about systemic osteoporosis, which allows us to talk about it as a multifactorial disease that causes significant medical and socio-economic consequences, determined primarily by bone fractures. The most adequate approach to preventing the early development and rapid progression of osteoporosis is its prevention, which is based on sufficient intake of calcium and vitamin D. According to WHO data, osteoporosis ranks fourth among non-communicable diseases as a cause of disability and mortality of patients from bone fractures (only 25% of patients are completely cured after a hip fracture, 50% of patients remain disabled and 25% of patients die from

complications. It is known that the perimenopausal period of life is a kind of risk factor for bone diseases. We assessed the state of the bone system of 74 perimenopausal women, complaints, clinical symptoms of menopause, hormonal status, metabolism of CA and vit. D. Based on the data obtained, a scale was developed and a Patent 03.2023 "Prognosis, early diagnosis and comprehensive treatment in perimenopausal women" was obtained. A score assessment of the studied 10 parameters is given, which makes it possible to form risk groups for the development of bone fractures in perimenopausal age.

Keywords: osteopenia, osteoporosis, diagnosis, risk of bone diseases, perimenopause, estradiol, paterioid hormone.

Nazirova Muyassar Ubayevna
Toshkent davlat stomatologiya instituti
Toshkent, O'zbekiston

Kattaxodjayeva Mahmuda Hamdamovna
Toshkent davlat stomatologiya instituti
Toshkent, O'zbekiston

Asilova Saodat Ubayevna
Toshkent tibbiyot akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston

PERIMENOPAZAL DAVRDAGI AYOLLARDA OSTEOPOROZNING ERTA TASHXISI

ANNOTATSIYA

Bugungi kunga kelib, tizimli osteoporoz haqida etarli miqdordagi bilimlar to'planib, bu haqda ko'p faktorli kasallik sifatida gapirishga imkon beradi, bu asosan suyaklarning sinishi bilan belgilanadigan muhim tibbiy va ijtimoiy-iqtisodiy oqibatlariga olib keladi. Osteoporozning erta rivojlanishi va tez rivojlanishining oldini olish uchun eng munosib yondashuv uning oldini olishdir, uning asosi kalsiy va D vitaminini etarli darajada iste'mol qilishdir. JSST ma'lumotlariga ko'ra, suyak sinishi bilan og'riq bemorlarning nogironligi va o'limining sababi sifatida osteoporoz yuqumli bo'lmagan kasalliklar orasida to'rtinchi o'rinni egallaydi (bemorlarning atigi 25 foizi son suyagi singanidan keyin to'liq davolanadi, bemorlarning 50 foizi nogiron bo'lib qoladi va bemorlarning 25 foizi asorat tufayli vafot etadi. Perimenopozal hayot davri suyak kasalliklari uchun o'ziga xos xavf omili ekanligi ma'lum. Biz perimenopozal davrdagi 74 ayolning suyak tizimining holatini, shikoyatlarini, klimakteriyaning klinik belgilarini, gormonal holatini, sa va vit metabolizmini baholadik. D. Olingan ma'lumotlar asosida shkala ishlab chiqilgan va 03.2023 g "perimenopozal ayollarda prognozlash, erta tashxis qo'yish va kompleks davolash" patenti olingan. O'rganilgan 10 parametrlarning bal bahosi berilgan, bu perimenopozal yoshda suyak sinishi rivojlanishi uchun xavf guruhlari shakllantirishga imkon beradi.

Kalit so'zlar: osteopeniya, osteoporoz, tashxis, suyak kasalliklari xavfi darajasi, perimenopoz, estradiol, paterioid gormoni.

Введение. Профилактике остеопороза придается в настоящее время особое значение: согласно официальному заключению Европейского общества по остеопорозу, она должна быть основным приоритетом в развитии здравоохранения, и ВОЗ видит необходимость в разработке глобальной стратегии контроля заболеваемости остеопорозом, выделяя в качестве основных три направления: профилактику, лечение, обследование [8,16.] Остеопороз – это системное заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы и нарушением ее микроархитектуры, приводящее к повышению хрупкости костей и высокому риску их переломов. Остеопороз оказывает выраженное влияние на функциональное состояние костной ткани, приводя к переломам трубчатых костей. По данным [7,11], значительное уменьшение костной массы приводит к уменьшению структуры матрикса и нарушению минерализации, вследствие чего кость становится менее плотной. Нарушается архитектура трабекулярной (губчатой) костной ткани, с истончением и потерей трабекул [20,21]. По данным ВОЗ – как причина инвалидности и смертности больных от переломов костей, остеопороз занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний. Только 25% больных полностью излечиваются после перелома шейки бедра, 50% больных остаются инвалидами, 25% больных умирают от осложнений [24,30.] [Маличенко С.Б. 2009г.] описывает, что основными причинами заболевания являются уменьшение формирования костной ткани и снижение способности почек метаболизировать витамин D. Дефицит витамина D приводит к уменьшению абсорбции кальция, вследствие чего повышаются уровни паратгормона, то есть возникает гиперпаратиреоз, вследствие чего происходит резорбция костной ткани [4,10, 12]. Остеопороз делится на первичный и вторичный [2,17,28.]. К первичному относится постменопаузальный, сенильный и идиопатический остеопороз. Вторичный возникает на фоне заболеваний: эндокринной, заболевания желудочно-кишечного тракта, ревматические поражения и др. К факторам риска первичного остеопороза относятся генетическая и конституциональная раса. При этом большое значение имеет белокожие или негроидные люди, также семейный анамнез, половая принадлежность, менопауза < 50 лет, нерегулярные менструации, отсутствие детей, более 3 беременностей, отсутствие лактации, лактация > 6 месяцев, старческий возраст, астеническое телосложение. Уменьшение потребления кальция с

пищей (< 1000 мг / день) отсутствие физической нагрузки, курение, алкоголь, кофе (> 5 чашек в день), высокое содержание белка в пище, высокое содержание клетчатки в пище и обилие кислых продуктов в диете [5,9]. Исследования [15,18,26] указывают на то, что в клинике остеопороза отмечается острое или хронические боли в спине, чувство тяжести между лопатками, утомляемость, необходимость многократного отдыха в положении лежа, сутулость, уменьшение роста на 3 – 10 см за 1 – 2 года, складки на животе, их асимметрия, уменьшение расстояния между ребрами и гребнями подвздошных костей, также переломы локтевой, лучевой кости, тел позвонков, шейки бедра, худощавость. То есть, изучая внешние параметры телосложения уже можно предположить о наличии остеопороза у той или иной женщины. Анализ литературных данных свидетельствует о наличии довольно большого числа исследований, однако они посвящены отдельным аспектам диагностики, профилактики и лечения остеопороза среди женщин менопаузального возраста. Назрела необходимость комплексного изучения диагностики, профилактики и лечения женщин старшего возраста на основе оценки конституциональных, функциональных, гормональных и биохимических параметров.

Цель исследования : Разработка и внедрение в практику шкалы по оценке степени риска и тяжести остеопороза у женщин перименопаузального периода.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением с 2019 по 2023г. находилось 74 женщины перименопаузального периода. Пациентки были разделены по возрастным параметрам на 2 группы : первая группа была в возрасте от 45 до 55 лет (32 женщин). Во вторую группу вошли 42 пациентки в возрасте от 56 до 65 и более лет. В работе использованы антропометрические (рост, вес, ИМТ), функциональные (денситометрия, рентгенологические исследования, гормональные (паратгормон, эстриол), биохимические (концентрация в плазме крови Вит.Д и Са). Денситометрическое исследование проведено на уровне дистального отдела лучевой кости. Полученные данные интерпретированы согласно классификации ВОЗ по Т-критерию и скорости проведения ультразвука (SOS).

Согласно рекомендациям группы экспертов ВОЗ по остеопорозу (WHO, 1994) величина стандартных отклонений Т- и Z-score выше -1.0 SD как норма, ниже -1,0 SD как снижение МПК.

Z-score - количество стандартных отклонений в разнице между средним показателем у лиц соответствующего пола и расы;

T-score – стандартная девиация, рассчитывающая насколько полученный результат отличается от среднего результата здорового 30-летнего человека.

Результаты исследования и их обсуждение. При изучении клинических признаков нарушения плотности костей были жалобы на сильную боль в спине у 7 пациенток 1 группы (16,7%), умеренная боль - у 18 больных (53,3%), у 7 женщин боли отсутствовали.

Во 2 группе сильная боль в спине из 42 больных наблюдалось - у 18 больных (43,8%), умеренная боль - у 19 (40,6%) и у 5 больных боли отсутствовали. При антропометрии отмечалась различная степень снижения роста. Снижения роста в 1 группе до 10 см не наблюдалось. Уменьшение роста до 5 см отмечали у 12 пациенток (30%), уменьшение до 2 см отмечали у 8 женщин (16,7%). Во 2 группе уменьшение роста до 10 см отмечалось у 5 больных (15,6%), уменьшение до 5 см отмечали у 15 женщин (46,8%), уменьшение до 2 см отмечено у 12 больных (37,5%).

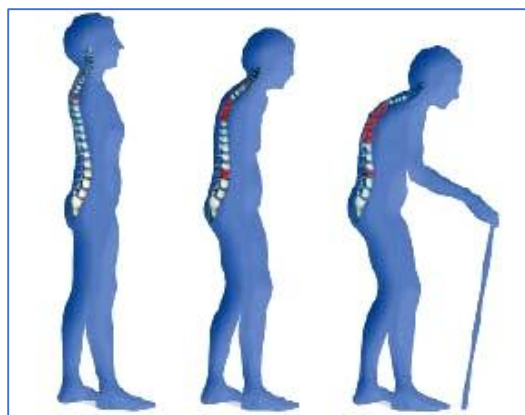


Рисунок 1. Возрастные изменения осанки и уменьшение роста.

Гормональные нарушения паратериоидных гормонов в 1 группе отмечалось полное нарушение (более 102 пг/мл) у 2 больных, слабо нарушение (48-56 пг/мл) у 10 больных, у 18 больных не отмечалось изменения этого гормона (38-42 пг/мл). Во 2 группе отмечалось полное нарушение (более 110 пг/мл) у 12 больных, слабо нарушение (49-58) у 22 больных и у 8 больных (24-37 пг/мл) не отмечалось изменения этого гормона.

Содержание эстриола в крови в 1 группе отмечалось в нормальных концентрациях (82 пмоль/л) у 12 женщин (33,3%), резко уменьшено (до 10 пмоль/л) - у 7 больных (17%), умеренно уменьшено 4 (до 15 пмоль/л) - у 7 больных (23,3%). Во 2 группе отмечалось резко уменьшение (до 10 пмоль/л) - у 20 (37,5%) больных, умеренно уменьшение (до 15 пмоль/л) - у 16 (31,3%) и у 8 пациенток было в пределах нормы.

Также нами была проведена оценка степени климактерического синдрома. Частые приливы (до 10-12 раз в сутки) отмечались у 5 больных (17%) женщин 1 группы, 73,3%

пациенток жаловались на редкие приливы (3-4 раза в день) и отсутствовали у 3 больных. Во 2 группе отмечались частые приливы у 4 пациенток, редкие - у 50% и отсутствовали у 15 пациенток.

В 1 группе резко выраженная сутулость отмечалась у 2 больных, слегка выраженная сутулость наблюдалась у 18 (60%) больных, нарушение осанки не отмечалось у 10 (33,3%) больных. Во 2 группе резко выраженная сутулость отмечалась у 8 больных, слегка выраженная сутулость наблюдалась у 17 (53,1%) больных и нарушение осанки не отмечалось у 5 больных.

При изучении содержания Са и Вит Д в плазме крови 1 группе обнаружено резкое снижение параметров у 3, показатели ниже нормы наблюдались у 19 (63,3%) и пределах нормы у 8 (27%) женщин. Исследования тех же параметров среди пациенток 2 группы свидетельствует о резком снижении в плазме крови концентраций Са и Вит Д у 9 (28%), ниже нормы 18 (56%) и пределах нормы у 3 женщин.



Рисунок 2. Кистозные образования трубчатых костей кисти.

Рентгенологические исследования обнаружили множественные кистозные образования трубчатых костей, преимущественно рук. Что имело место в 1 группе у 17%

женщин первой группы, единичные кистозные образования наблюдалось у 27%. У 17 женщин первой группы рентгенологические изменения не обнаружены. В 22% случаев 2

группы отмечались множественные кистозные образования, единичные кистозные образования наблюдалось у 19 (59,3%) и у 6 женщин рентгенологические изменения не отмечались. Денситометрическое исследование проведено на уровне дистального отдела лучевой кости. Полученные данные интерпретированы согласно классификации ВОЗ по Т-критерию и скорости проведения ультразвука (SOS).

Согласно рекомендациям группы экспертов ВОЗ по остеопорозу (WHO, 1994) величина стандартных отклонений T- и Z-score выше -1.0 SD как норма, ниже -1,0 SD как снижение МПК.

Z-score - количество стандартных отклонений в разнице между средним показателем у лиц соответствующего пола и расы;

T-score – стандартная девиация, рассчитывающая насколько полученный результат отличается от среднего результата здорового 30-летнего человека.

Денситометрические исследования в 1 группе выявили сильно выраженный остеопороз отмечалось у 3 пациенток. Остеопения отмечалась у 13 (43%) и признаков остеопороза не

были выявлены у 14 женщин (94,7%). При обследовании больных нами отмечено, что 1 группе больных клинические признаки остеопороза и результаты лабораторные исследований выявляли наблюдалось слабо выраженные признаки по сравнению с пациентками второй группы. Эти показатели указывают, что с возрастом уменьшается содержание эстродиола, а также имеет место уменьшение содержания Са и Вит Д в крови, отмечается повышение выработки паратгормона. При рентгенологическом исследовании в начальной стадии остеопороза определяются единичные кистозные изменения в костях, которые с возрастом превращаются во множественные кистозные изменения. При денситометрическом исследовании в начале заболевания остеопения с возрастом переходит в остеопороз.[16,21,27] На основании клинических признаков остеопороза у женщин в перименопаузальном периоде можно разделить на 4 степени. С увеличением возраста клинические признаки остеопороза ярко выражаются.

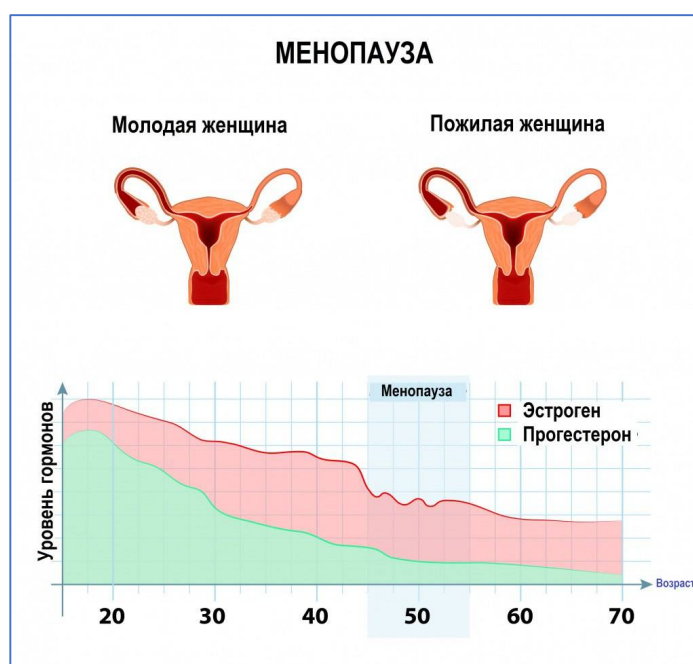


Рисунок 3.Климакс: причины появления, симптомы, диагностика и способы лечения.

<https://www.invitro.ru/moscow/library/bolezni/29017/>

По итогам проведенных исследований нами разработана программа для ЭВМ, позволяющая оценить выраженность предикторов заболевания костей и, соответственно, приступить к индивидуальной профилактике переломов костей среди женщин

перименопаузального периода жизни. Одиннадцать параметров были оценены в балльной системе в зависимости от степени выраженности, что позволило по сумме баллов выделить группы риска.

Таблица №1 Прогнозирования факторов и степени риска остеопороза и перелома трубчатых костей среди женщин перименопаузального возраста

№	Показатели	Основные характеристики	Баллы
1	ИМТ	ИМТ >= 18,5 < 25 кг/м ²	1
		ИМТ >= 25,1 < 30 кг/м ²	5
		ИМТ >= 30,1 < 40 кг/м ²	10
2	1.Боль в спине	Отсутствует	1
		Слабая	5
		Выраженная	10
3	Уменьшение роста	отсутствует	1
		До 5 см	5
		До 10 см	10
4	Нарушения выработки паратиреоидных гормонов	Отсутствует нарушение	1
		Незначительные нарушения	5
		Выраженные нарушения	10
5	Содержание эстриола	Отсутствует нарушение	1

	в крови	Умеренное снижение	5
		Значительное снижение	10
6	Приливы	Отсутствуют	1
		редкие	5
		Частые	10
7	Сутулость	Отсутствует	1
		Слабо выражена	5
		Значительно выражена	10
8	Содержание Са и Вит Д в крови	В норме	1
		Понижено незначительно	5
		Резко снижено	10
9	Показатели концентрации холестерина (Липопротеины высокой плотности)	Не нарушены	1
		Умеренно увеличение	5
		Резко увеличено	10
10	Рентгенологические исследование (множественные кистозные образования)	Отсутствует	1
		Имеются единичные	5
		Множественные	10
11	Денситометрические показатели	Нормальная плотность костей	1
		Остеопения	5
		Остеопороз резко выражен	10

При этом :

86 – 100 баллов - ярко выраженные клинические признаки остеопороза 4 степени

85 -73баллов- не ярко выраженные клинические признаки 3 степени

72 -55 баллов - слабо выраженные клинические признаки 2 степени

55 и ниже баллов- отсутствуют клинические признаки 1 степени

По данной балльной оценке показатели всех женщин 2 группы колебались от 86 до 100 баллов. Во 2 группе сильно выраженный остеопороз отмечалось у 7, остеопения у 19 и без признаков остеопороза у 6 женщин. Клинический пример : Больная Насирова А .57 лет , обратилась с жалобами на сильные боли в спине, приливы повторяющиеся по 5-6 раз в день, недержание мочи, сухость во влагалище, а также отмечает в последние годы уменьшение роста до 5 см, слабая сутулость, . При лабораторном исследовании отмечалось содержания Са и Вит Д в крови слабо понижено, содержание эстриола в крови умеренно уменьшено, паратериоидный гормон увеличено незначительно. При рентгенологическом исследовании наблюдалось единичные кистозные образования в области дистального конца пястных костей. Также при денситометрическом исследовании диагностирована остеопения. Суммирование общих баллов показало - 65. Установлен диагноз: Постклимактерический период , синильный кольпит. Остеопения. Женщина отнесена к группе среднего риска на развитие переломов костей. Назначена корректирующая терапия.

Таким образом, при обследовании больных нами отмечено, что в 1 группе исследования клинические признаки остеопороза и лабораторные параметры менее выражены по сравнению с 2 группой . Полученные данные указывают, что с увеличением возраста женщин уменьшается содержание в крови концентраций эстрадиола, отмечается повышение уровня паратериоидного гормона, а также имеется снижение содержания Са и Вит Д в крови. Наряду с этим, выявляются изменения при рентгенологическом исследовании - в начале остеопороза единичные, с возрастом множественные кистозные изменения в костях. При денситометрическом исследовании явно диагностируется переход остеопении в остеопороз. В человеческом организме находится приблизительно 1000г кальция, из них около 99% содержится в скелете в форме гидроксиапатита и

1% находится во внеклеточной жидкости и мягких тканях. [25,28].

Содержание кальция во внеклеточной жидкости находится под строгим гормональным контролем и весьма стабильно. На концентрацию ионов кальция большое влияние оказывает содержание белков в сыворотке крови и основным белком, связывающим кальций, является альбумин. Концентрация ионов кальция во внеклеточной жидкости является постоянной в результате взаимодействия процессов непрерывного поступления и выхода кальция из нее.

Из поступающего с пищей кальция у взрослого человека в кишечнике всасывается меньше половины; у детей в период быстрого роста, у женщин во время беременности и лактации всасывания кальция увеличивается, а у пожилых людей снижается. [29]. Основная часть кальция всасывается в проксимальных отделах тонкого кишечника путем активного транспорта, а в более дистальных отделах эффективность всасывания кальция снижается за счет ограниченной диффузии. На оба эти процесса влияют активные метаболиты витамина Д3. Секретция кальция в просвет кишечника постоянна и не зависит от его всасывания, она составляет 0,1-0,2г кальция в сутки, и только в случае достаточного потребления его с пищей эти потери можно компенсировать [24].

У взрослого здорового человека экскреция кальция с мочой составляет около 0,1-0,4г в сутки и снижается при недостаточном потреблении кальция [12,16,22]. При резком ограничении поступления кальция с пищей этот показатель может снижаться до 70%.

При планировании профилактики остеопороза необходима оценка диеты с включением продуктов, содержащих соли кальция. Общеизвестно, что молоко и молочные продукты являются основным источником кальция, поступающего с пищей. Это обусловлено не только высоким содержанием кальция в них, но и его высокой биодоступностью. В молочных продуктах содержится лактоза, фосфопептиды и молочная кислота. Кислая среда молочных продуктов обеспечивает растворимость и ионизацию солей кальция, что в свою очередь облегчает абсорбцию и транспорт кальция через слизистую оболочку. Абсорбция кальция снижается с возрастом и по мере увеличения длительности менопаузы. Считается предпочтительным вечерний прием кальция, так как это позволяет подавить циркадное усиление костной резорбции в ночное время [6,15.]. Однократный прием кальция не должен превышать 500мг, что улучшает его абсорбцию. На фоне приема препаратов кальция необходимо соблюдать

водный режим 6-8 стаканов жидкости в сутки, а также ограничивать потребление поваренной соли, так как избыток натрия повышает экскрецию кальция с мочой. Несмотря на то что самостоятельный эффект кальция по повышению плотности костной ткани уступает другим антиостеопоротическим препаратам, в большинстве исследований показано преимущество комбинации с кальцием по сравнению с монотерапией этим препаратом. Практически ни одна терапевтическая программа не

планируется без включения препаратов кальция; это обусловлено, с одной стороны, гипокальциемическим действием большинства антирезорбтивных препаратов (бисфосфонаты, кальцитонины), с другой- прием кальция после прекращения терапии антиостеопоротическими препаратами позволяет затормозить реактивное усиление костной резорбции. Нами разработаны основные профилактические и лечебные мероприятия при остеопорозе.

Таблица №2

Основные профилактические и лечебные мероприятия при остеопорозе

Основные направления	Рекомендации
Физическая активность	Гимнастика, изометрические упражнения, плавание
Питание	Высокое содержание кальция и вит Д и относительно низкое содержание фосфатов, поваренной соли, клетчатки
Устранение факторов риска остеопороза	Курение, избыточный прием алкоголя, кофеина, тяжелые физические нагрузки
Устранение факторов риска случайных потерь равновесия	Избегать приема снотворных, седативных и подобных препаратов
Снижение риска переломов при потере равновесия	Защита тазобедренного сустава
Лекарственные препараты	Препараты кальция и витамина Д (особенно в зимнее время года и у пожилых больных)
Подавление костной резорбции	Лекарственные препараты для лечения остеопороза
Подавление болей, связанных с остеопоротическими переломами	Физиотерапия, анальгетики, НПВС.

Из таблицы видно особую роль играет в жизни женщины физическая активность, которая явно проявляется во время перименопаузального возраста. А также нужно указать большую роль на питание, употребление в большом количестве белковых препаратов, кальция и вит Д3. Устранение факторов риска – курение, избыточный прием алкоголя, кофеина.

Выводы:

1. С переходом женщины из перименопаузы в постменопаузальный период нарастают клинические симптомы и лабораторные признаки нарушений структуры трубчатых костей, что связано с угасанием гормональной функции и перехода от остеопении к остеопороз.

2 На основании предлагаемой прогностической шкалы необходимо формировать группы риска на переломы трубчатых

костей среди женщин перименопаузального возраста с целью индивидуального подбора лечебных мероприятий и профилактики переломов в первичном звене здравоохранения..

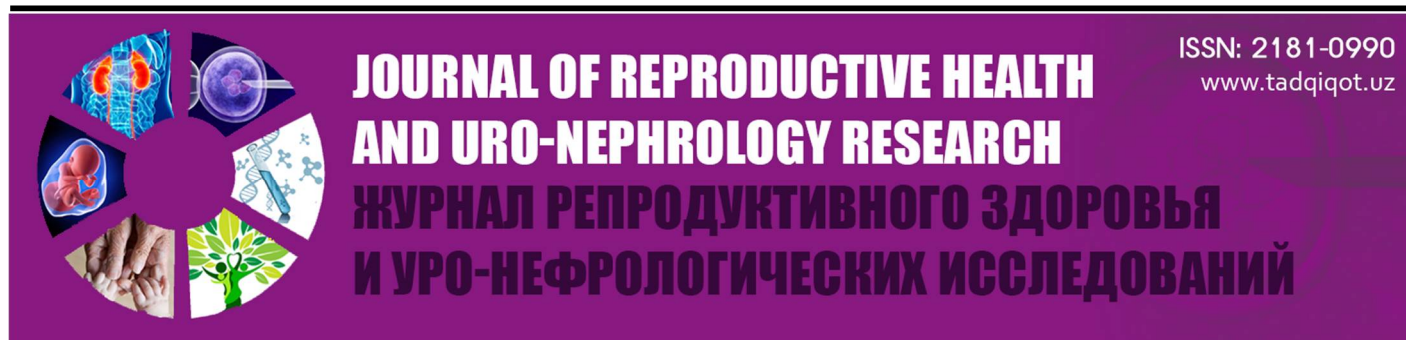
3.Требуется скрининговое обследование пациентов женщин перименопаузального периода, специальные опросники. Наиболее достоверными диагностическими исследованиями для выявления остеопороза являются Денситометрия, МРТ и Рентгеновские исследования.

4.Дефицит кальция и витамина Д, который развивается после наступления менопаузы, следует рассматривать как весьма распространенное патологическое состояние, создающее предпосылки для прогрессирования большинства клинических проявлений постменопаузального симптомокомплекса на которое большое влияние оказывает образ жизни женщины.

Использованная литература:

- Асилова С.У. , А.В.Югай, Б.С.Турдибеков, Б.Ш.Убайдуллаев, Г.Ш.Умарова Биохимические исследования крови лабораторных животных при посттравматическом остеопорозе в условиях эксперимента. Медицинский журнал Узбекистана. №3, 2014. С-92-93.
- Асилова С.У. Biochemical indications at posttraumatic osteoporosis in experimental conditions.35th SICOT Orthopaedic World Conference, Бразилия.2016
- Асилова С.У., Назарова Н.З., Умарова Г.Ш., Нуримов Г.К. “Ангиометрическое исследование при остеопорозе костей в экспериментальных условиях”. Медицинский журнал Узбекистана, г. Ташкент, 2013 г, №3, с-145-147
- Асилова С.У., Тургунова Г.И., Рахбарова Д.А. Экспериментальное обоснование применения хитозана при посттравматических остеопорозах. Конференция травматологов и ортопедов международным участием/ Узбекистан, Хива, 5 ноября 2010 г. С.130
- Асилова С.У., Тургунова Г.И., Назирова М.У., Юсупова К.А., Назаров Ж.Х., Милушева Р.Ю. Влияния модифицированного хитозана на формирование костной ткани. Вестник ташкентской медицинской академии 2012г, №1, с-24-29
- Асилова С.У., Убайдуллаев Б.Ш., Юсупова К.А., Югай А.В., Максудов Ш.А. Определение кальция и щелочной фосфатазы в крови при посттравматическом остеопорозе костей в экспериментальных условиях. II конгресс травматологов-ортопедов. Травматология и ортопедия столицы. Настоящее и будущее. Сборник тезисов., г.Москва, 2014 г., с-23-24
- Асилова С.У., Югай А.В., Нуримов Г.К., Давлетов С.И., Турдибеков Б.С. Экспериментальное исследование с применением хитозана и модифицированного хитозана ожинская Л.Я., Белая Ж.Е. Достижения и перспективы в лечении остеопороза // Профилактическая медицина. 2009.- №6. С.21-26
- Асилова С.У.,Рашидова С.Ш., Убайдуллаев Б.Ш., Юсупова К.А., Умарова Г.Ш., Нуримов Г.К., Вахидова Н.Р Морфологические исследования при остеопорозе костей в экспериментальных условиях научно практическая конференция «Wykszatlenie I nauka bez granic-2014» Vol 22, С 19. Польша
- Белая Ж.Е., Bilezikian John P., Ершова О.Б., Лесняк О.М., Маорченкова Л.А., Родионова С.С., Рожинская Л.Я., Торопцева Н.В., Юренева С.В. Возможности длительной терапии постменопаузального остеопороза: обзор результатов клинических исследований деносумаба и резолюция совета экспертов Российской ассоциации по остеопорозу // Остеопороз и остеопатии, 2018.-№1.- Т.21.-С.17-222.
- Варецкая-Чивилихина Н.Б. Диагностика и профилактика остеопороза у лиц старших возрастных групп, проживающих в социальных учреждениях // Автореферат дисс...к.м.н., 2006.- 23с.
- Ершова О.Б., Белова Ю.К. Остеопороз. Возможности профилактики системного остеопороза

12. Каттаходжаева М.Х., Абдусаматова М.Х. Обмен NO у женщин с патологическим климактерием и его коррекция препаратом Симвастатин// Материалы науч.- практ. Конференц. «Актуальн. Вопросы клинич. И эксперм. медицины», Санкт-петербург 2005, стр. 228-229.
13. Каттаходжаева М.Х., Абдусаматова М.Х., Горбунов В.Н. Симвастатин в комплексной терапии климактерич. расстройств в перименопаузе// Методич. Рекомен., Ташкент , 2006, С. 35
14. Каттаходжаева М.Х., Абдусаматова М.Х., Сулейманова Н.Ж. Липид корригирующая эффективность Симвастатина при проведении заместительной гормональной терапии климактерических расстройств в перименопаузе// Журнал Новости Дерматовенерологии и репродукт. Здоровья, Ташкент , 2006, №1, стр. 72-76
15. Лесняк О.М. Постменопаузальный остеопороз // Гинекология, 2004. –Т.-6.-№3 <http://www.consilium-medicum.com/article/7607>
16. Назирова М.У., Каттаходжаева М.Х., Асилова С.У. // Диагностика минеральной плотности костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде//,- Международная конференция.г.Бухара. Новый день в Медицине1.- 2023г..С.186-192.
17. Назирова М.У., Каттаходжаева М.Х., Асилова С.У. // Клинико-диагностические показатели остеопороза у женщин перименопаузального периода//,Reproductive health and uro-nephrology research2023.- № 1.С.52-57.
18. Никитинская О.А., Торопцова Н.В., Насонов Е.Л. Приверженность лечению остеопороза: результаты ретроспективного когортного исследования // Научно-практическая ревматология, 2019.-Т.57.-№4.-С.415-420.
19. Паникар В.И. Особенности клиники, диагностики и лечения гонартроза в старческом возрасте // Автореферат дисс...к.м.н., 2020
20. Пасиешвили Л.М., Бобро Л.Н. Остеоартроз и остеопороз: механизмы реализации и способы диагностики // Крымский терапевтический журнал, 2009.-№1.-С.30-33
21. Поворознюк В.В., Григорьева Н.В. Антиостеопоротические препараты в лечении остеоартроза у женщин в постменопаузальном периоде // Журнал «Боль. Суставы. Позвоночник», 2011.-№4 (04)-С.12-24. (С.12-14; 20-21)
22. Поворознюк В.В., Дзерович Н.И. Особенности телостроения у женщин различного возраста // Боль. Суставы. Позвоночник, 2013.-4(12).С.13-18.
23. Попов А.А., Изможерова Н.В., Фоминюк М.И., Тагильцева Н.В., Козюлина Е.В., Гаврилова Е.И. Частота диагностики постменопаузального остеопороза позвоночника, дальнего радиуса и экстравертебральных переломов у женщин с нормальной массой тела, избыточным весом и ожирением // Терапевтический архив, 2008.-Т.80(5).-pp. 52-56
24. Родионова С.С., Еськин Н.А., Матвеева Н.Ю., Морозова Н.С. Выбор лечения начальных стадий, страдающих остеопорозом // X юбилейный съезд травматологов-ортопедов, Москва, 16-19 сентября 2014.- С.435.
25. M.Abdieva .D.Saidjalilova, S.Asilova Calculum intake and risk of fracture during the premenopause periods World science №12(28) Vol.4. December 2017
26. Asilova S., Saliev S. Development of evaluation and treatment methods in patients with dysplastic hip arthritis depending on bone mineral density. MPH, MD 34th SICOT Orthopaedic World Conference, Hyderabad, India, 2013 г. 17-19 October 2013
27. Asilova S., Yugay A.Morphological parameters of influence of chitosan and modified chitosan on the regeneration of bone tissue in the experiment. 34th SICOT Orthopaedic World Conference, Hyderabad, India, 2013 г. 17-19 October 2013
28. Asilova S., Biochemical indications at posttraumatic osteoporosis in experimental conditions. 35th SICOT Orthopaedic World Conference, Brazil, 2016
29. Asche C; Nelson R; McAdam-Marx C; Jhaveri M; Ye X. Predictors of oral bisphosphonate prescriptions in post-menopausal women with osteoporosis in a real-world setting in the USA // Osteoporosis International: A Journal Established As Result Of Cooperation Between The European Foundation For Osteoporosis And The National Osteoporosis Foundation Of The USA [Osteoporos Int] 2010 Aug; Vol. 21 (8), pp. 1427-36.
30. Nazirova M.U.prof.Kattakhodjaeva M.Kh. prof.Asilova S.U. The state of bone mineral density of women in the perimenopausal period. British Medical Journal/ Volume 3, №1, January 2023.P.48-54



УДК:618.182-089.84



Насимова Нигина Рустамовна
Самаркандский Государственный Медицинский университет
Самарканд Узбекистан

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ У ЖЕНЩИН С ПРОЛАПСОМ ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ

For citation: Nasimova Nigina Rustamovna, Modern view on surgical treatment in women with pelvic prolaps, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 204-206



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8322950>

АННОТАЦИЯ

Оценить влияние хирургической коррекции пролапса тазовых органов на качество жизни пациенток. Сплошным методом исследованы 20 пациенток в переходном периоде по классификации с пролапсом тазовых органов (ПТО), требующие хирургического лечения. Всем пациенткам выполнялась хирургическая коррекция пролапса трансвагинальным доступом. Оценка эффективности проводилась через 6 месяцев: изучалась оценка качества жизни при помощи опросника PFDI-20. Проведенное исследование демонстрирует эффективность хирургической коррекции ПТО у женщин переходного возраста – спустя 6 месяцев послеоперационного периода отмечалось статистически значимое снижение интенсивности симптомов ПТО и улучшение некоторых критериев качества жизни: шкалы пролапса тазовых органов POPDI и общего значения PFDI-20.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов; качество жизни

Nasimova Nigina Rustamovna
Samarkand State Medical university
Samarkand Uzbekistan

MODERN VIEW ON SURGICAL TREATMENT IN WOMEN WITH PELVIC PROLAPS

ANNOTATION

To evaluate the impact of surgical correction of pelvic organ prolapse on the quality of life of patients. A continuous method was used to study 20 patients in the transition period according to the classification with pelvic organ prolapse (POP), requiring surgical treatment. All patients underwent surgical correction of prolapse by transvaginal access. Efficacy was evaluated after 6 months: the assessment of quality of life was studied using the PFDI-20 questionnaire. The study demonstrates the effectiveness of surgical correction of POP in women of transitional age - after 6 months of the postoperative period, there was a statistically significant decrease in the intensity of POP symptoms and an improvement in some criteria of quality of life: the POPDI pelvic organ prolapse scale and the overall.

Key words: pelvic organ prolapse; quality of life

Nasimova Nigina Rustamovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti
Samarqand O'zbekiston

CHANOQ BO'SHLIG'I PROLAPSASI BO'LGAN AYOLLARDA JARROHLIK DAVOLASHNING ZAMONAVIY KO'RINISHI

ANNOTATSIYA

Chanoq a'zolari prolapsasini jarrohlik yo'li bilan tuzatishning bemorlarning hayot sifatiga ta'sirini baholash. Jarrohlik davolashni talab qiladigan chanoq a'zolarining prolapsasi (POP) tasnifi bo'yicha o'tish davrida 20 bemorni o'rganish uchun doimiy usul ishlatilgan. Barcha bemorlar transvaginal kirish yo'li bilan prolapsni jarrohlik yo'li bilan tuzatdilar. Samaradorlik 6 oydan keyin baholandi: hayot sifatini baholash PFDI-20 so'rovnoma yordamida o'rganildi. Tadqiqot o'tish yoshidagi ayollarda popni jarrohlik yo'li bilan tuzatish samaradorligini ko'rsatadi - operatsiyadan keyingi davrning 6 oyidan keyin POP belgilari intensivligining statistik jihatdan sezilarli pasayishi va hayot sifatining ba'zi mezonlari yaxshilandi: POPDI to's a'zolarining prolapsasi shkalasi va umumiy.

Kalit so'zlar: Chanoq a'zolari prolapsasi, hayot sifatiga

Пролапс тазовых органов (ПТО) – это заболевание с прогредиентным течением, существенно снижающее качество жизни пациенток [1]. Анатомические и физиологические особенности строения женской репродуктивной системы увеличивают вероятность развития заболевания уже в молодом возрасте, а к постменопаузе распространенность ПТО достигает 76 % [2]. Кроме этого, частота ПТО значительно увеличивается при наличии факторов риска, таких как оперативные роды и их паритет, врожденная слабость соединительной ткани, инфекции и т.п. [3, 4]. ПТО, помимо физических и функциональных проблем, увеличивает у женщин вероятность развития рецидивирующих инфекций мочевыделительной системы и нижних отделов полового тракта, мочевую и каловую инконтиненцию [5]. Ведущим методом лечения ПТО сегодня является хирургическая коррекция пролапса [6]. Несмотря на накопленный положительный опыт таких операций, остается неясной их эффективность в различных возрастных группах женщин, особенно в переходном периоде. Именно в этом периоде происходят активные инволюционные процессы в репродуктивных органах, которые могут влиять на реакцию тканей на синтетическую ткань и эффективность оперативного лечения. Все это определило цель исследования – оценить эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов у женщин в переходном периоде.

Цель исследования: оценить эффективность хирургического лечения пролапса тазовых органов у женщин в переходном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ Исследование было проведено 3 родильном комплексе г.Самарканда. Методом были обследованы 20 пациенток в переходном периоде по классификации с ПТО,

Таблица. Показатели PFDI-20 до лечения и на 6 месяц послеоперационного периода

Table. PFDI-20 values before treatment and at 6 months postoperative period

Показатель	До лечения	После лечения	P-value
Шкала пролапса тазовых органов POPDI	4 (0;7)	0 (0;1)	0,0009
Шкала колоректально-анальных симптомов CRAD-8	0 (0;0)	0 (0;0)	0,144
Шкала симптомов недержания мочи UDI-6	0 (0;0)	0 (0;0)	0,108
Общее значение PFDI-20	6 (0;7)	0 (0;0)	0,001

Обсуждение. Переходный период у женщин характеризуется быстрым снижением уровня половых гормонов, что неминуемо сказывается на тонусе мышц тазового дна, количественном и качественном соотношении коллагена и эластина в связочном аппарате внутренних гениталий. Следствием этого является быстрое прогрессирование ПТО у пациенток этой возрастной группы, что делает актуальным проведение у них лечебно-профилактических мероприятий. Сегодня появление новых методик хирургической коррекции ПТО произвели революцию в лечении этого заболевания [8]. Методы хирургической коррекции позволяют хорошо купировать симптомы пролапса, мочевой и

каловой инконтиненции, однако их эффективность у пациенток переходного возраста, у которых за счет длительного дефицита половых гормонов имеются выраженные инволютивные изменения в репродуктивной системе, остается открытым [9]. Проведенное исследование демонстрирует эффективность хирургической коррекции ПТО у женщин переходного возраста – спустя 6 месяцев послеоперационного периода отмечалось статистически значимое снижение интенсивности симптомов ПТО и улучшение некоторых критериев качества жизни: шкалы пролапса тазовых органов POPDI и общего значения PFDI-20.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Возраст исследуемых пациенток составил 53 (49,5; 55) года. Все женщины страдали ПТО 4 года (2; 7). Индекс массы тела у исследуемых пациенток составил 29,5 (25,5; 34). В анамнезе 40 % пациенток имели хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, 60 % – заболевания сердечно-сосудистой системы, 10 % – заболевания моче выделительной системы. Интенсивность симптомов ПТО до и после лечения у исследуемых женщин составила 2 (0; 3) и 0(0;0) баллов, $p=0,0009$. Показатели опросника PFDI-20 до лечения и на 6-й месяц послеоперационного периода у исследуемых женщин представлены в таблице.

Использованная литература:

1. Pelvic Organ Prolapse: ACOG Practice Bulletin, Number 214. Obstet Gynecol. 2019; 134(5): e126-e142. doi: 10.1097/AOG.0000000000003519
2. Bolgova IV, Zavrzhina MV, Cherdantseva LG, Elgina SI, Moses VG, Rudaeva EV, Moses KB. Experience of outpatient services in the context of a new coronavirus infection. Medicine in Kuzbass. 2020; 19(4): 98-101. Russian (Болгова И.В., Завразина М.В., Черданцева Л.Г., Елгина С.И., Мозес В.Г., Рудаева Е.В., Мозес К.Б. Опыт работы амбулаторно-поликлинической службы в условиях новой коронавирусной инфекции // Медицина в Кузбассе. 2020. Т. 19, № 4. С. 98-101.) doi: 10.24411/2687-0053-2020-10047
3. Madhu C, Swift S, Moloney-Geany S, Drake MJ. How to use the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system? Neurourol Urodyn. 2018; 37(S6): S39-S43. doi: 10.1002/nau.23740
4. Solodovnik AG, Moses KB. The significance of connective tissue dysplasia in the formation of the pathology of the upper digestive tract. Siberian Bulletin of Hepatology and Gastroenterology. 2005; 19: 58. Russian (Солодовник А.Г., Мозес К.Б. Значимость дисплазии соединительной ткани в формировании патологии верхних отделов пищеварительного тракта // Сибирский вестник гепатологии и гастроэнтерологии. 2005. № 19. С. 58)
5. Weintraub AY, Gliner H, Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. Int Braz J Urol. 2020; 46(1): 5-14. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2018.0581
6. Eisenach IA, Vlasova VV, Zakharov IS, Mozes VG. Early mesh-associated postoperative complications in the installation of synthetic mesh implants with two and four sleeves in women with genital prolapse. Medicine in Kuzbass. 2017; 16(1): 61-64. Russian (Эйзенх

- И.А., Власова В.В., Захаров И.С., Мозес В.Г. Ранние mesh-ассоциированные послеоперационные осложнения при установке синтетических сетчатых имплантов с двумя и четырьмя рукавами у женщин с пролапсом гениталий // Медицина в Кузбассе. 2017. Т. 16, № 1. С. 61-64)
7. Dieter AA. Pelvic Organ Prolapse: Controversies in Surgical Treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021; 48(3): 437-448. doi: 10.1016/j.ogc.2021.05.001
 8. Raju R, Linder BJ. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse. *Mayo Clin Proc.* 2021; 96(12): 3122-3129. doi: 10.1016/j.mayocp.2021.09.005
 9. Collins S, Lewicky-Gaupp C. Pelvic Organ Prolapse. *Gastroenterol Clin North Am.* 2022; 51(1): 177-193. doi: 10.1016/j.gtc.2021.10.011



УДК:618.3.008.6-06:616.831

**Негмаджанов Баходур Болтаевич**Самаркандский Государственный Медицинский университет
Самарканд, Узбекистан**Махмудова Севара Эркиновна**Самаркандский Государственный Медицинский университет
Самарканд, Узбекистан.**РОЛЬ СООТНОШЕНИЯ РАСТВОРИМОЙ FMS-ПОДОБНОЙ ТИРОЗИНКИНАЗЫ-1 И ПЛАЦЕНТАРНОГО ФАКТОРА РОСТА В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ****For citation:** Negmadjonov Baxodur Boltayevich, Makhmudova Sevara Erkinovna, The role of soluble fms-like tyrosine kinase-1 and placental growth factor ratio in the diagnosis of preeclampsia, Journal of reproductive health and uro-nephrology research. 2023, vol. 4, issue 3, pp 207-211<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318385>**АННОТАЦИЯ**

Преэклампсия – одно из самых тяжелых осложнений в акушерстве, определяющее высокие показатели материнской заболеваемости и смертности. Патология продолжает оставаться опасным состоянием и для плода, приводя к задержке внутриутробного развития, к преждевременным родам, низкому весу при рождении и перинатальной смертности. Существует множество гипотез возникновения данного осложнения беременности, среди которых наиболее актуальной представляется теория, рассматривающая преэклампсию как мультифакториальное заболевание, в развитии которого участвует множество генетических и средовых факторов.

Ключевые слова: Преэклампсия, беременность, генетика, плацентарный фактор роста, растворимая fms-подобной тирозинкиназа-1, гипертензия.

Negmajanov Bahodur BoltayevichSamarkand State Medical university
Samarkand, Uzbekistan**Mahmudova Sevara Erkinovna**Assistant at Samarkand State Medical university
Samarkand, Uzbekistan**THE ROLE OF SOLUBLE FMS-LIKE TYROSINE KINASE-1 AND PLACENTAL GROWTH FACTOR RATIO IN THE DIAGNOSIS OF PREECLAMPSIA****ANNOTATION**

Preeclampsia is one of the most severe complications in obstetrics, determining high rates of maternal morbidity and mortality. It continues to be a dangerous condition for the fetus, leading to delayed intrauterine development, premature births, low birth weight and perinatal mortality. There are many hypotheses of this complication in pregnancy, of which the most relevant is the theory that preeclampsia is a multifactorial disease in the development of which many genetic and environmental factors are involved.

Key words: preeclampsia, pregnancy, genetics, placental growth factor, soluble fms-like tyrosine kinase-1, hypertension.

Negmajanov Bahodur BoltayevichSamarqand davlat tibbiyot universiteti
Samarqand, O'zbekiston**Maxmudova Sevara Erkinovna**Samarqand davlat tibbiyot universiteti
Samarqand, O'zbekiston

PLASENTAL O'SISH FAKTORI VA ERIRILGAN FMS-TYROSINKINASE-1 NISBATINING PREKLAMPSIYADA DIAGNOSTIK AHIMIYATI

ANNOTASIYA

Преэклампсия - бу onalik kasalligi va o'limining yuqori ko'rsatkichlarini belgilaydigan akusherlikdagi eng og'ir asoratlardan biridir. Patologiya homila uchun xavfli holat bo'lib qolmoqda, bu esa homilaning o'sishni sustlashishiga, muddatidan oldin tug'ilishga, homila past vazniga va perinatal o'limga olib keladi. Homiladorlikning ushbu asoratining paydo bo'lishi uchun ko'plab gipotezalar mavjud, ular orasida eng dolzarb nazariya shundaki, u preeklampsyani multifaktorial kasallik deb hisoblaydi, uning rivojlanishida ko'plab genetik va atrof-muhit omillari ishtirok etadi.

Kalit so'zlar: Преэклампсия, homiladorlik, genetika, platsenta o'sish faktori, eruvchan fms ga o'xshash tirozin kinaz-1, gipertoniya.

Возможность выявления наследственных факторов риска до беременности позволит своевременно оценить вероятность развития преэклампсии и назначить профилактическое лечение. К настоящему времени установлено, что с преэклампсией ассоциировано более 100 полиморфных вариантов генов, в частности генов метаболизма, главного комплекса гистосовместимости, липидного обмена, цитокинов и ростовых факторов, системы гемостаза, регуляции функции эндотелия, сосудистой системы и др. Однако различия в методике определения степени тяжести преэклампсии у больных, этнической принадлежности обследованных, совокупности проанализированных аллельных вариантов в разных выборках определяют неоднозначность результатов, полученных разными авторами. Это диктует необходимость углубленных исследований по выявлению группы риска, разработке прогностических критериев и проведения лечебно-профилактических мероприятий с целью уменьшения перинатальных потерь и улучшения охраны здоровья матери и ребенка.

Патогенез ПЭ сложен и не до конца расшифрован. Установлено, что в основе развития ПЭ лежит нарушение плацентации вследствие дефекта ремоделирования сосудов миометрия, что на ранних сроках беременности приводит к неполноценной инвазии трофобласта. В дальнейшем поврежденная ишемизированная плацента начинает в избыточном количестве секретировать мощный ангиогенный фактор — растворимый рецептор к васкулоэндотелиальному фактору роста (VEGF), идентифицированный как растворимая fms-подобная тирозинкиназа 1 (sFlt-1). Этот фактор ингибирует как VEGF, так и плацентарный фактор роста (PLGF), обеспечивающие нормальное развитие и функцию плаценты. Циркулируя в кровотоке матери, sFlt-1 может вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ [4, 5]. Поражение эндотелия в почках представлено картиной гломерулярного капиллярного эндотелиоза с отеком эндотелиальных клеток, утратой ими фенестр и отслойкой от базальной мембраны, приводящими к окклюзии просвета капилляров. Это позволяет рассматривать поражение почек при ПЭ как особый тип тромботической микроангиопатии (ТМА), несмотря на редкость развития тромбозов капиллярных петель клубочков.

Имеются основания полагать, что выраженность клинических проявлений ПЭ обусловлена сроком беременности при развитии последней: чем раньше дебютирует ПЭ, тем тяжелее она протекает [12]. В то же время особенности проявлений ПЭ на разных сроках гестации практически неизвестны нефрологам, поскольку в современной литературе основной целью сравнения «ранней» и «своевременной» ПЭ — является изучение акушерских аспектов проблемы (состояния маточно-плацентарного кровотока и перинатальной смертности).

Цель исследования: Улучшение прогнозирования и ранней диагностики преэклампсии на основе клинико-генетических и эндотелиальных предикторов. Рациональное ведение пациенток с преэклампсией, сокращение материнской и перинатальной смертности.

Материалы и методы исследования. Концентрацию PIGF и sFlt-1 в сыворотке крови беременных женщин определяли с помощью электролюминесцентных диагностических тест-систем Elecsys PIGF и Elecsys sFlt-1 концерна "Хoffmann-La Roche" (Швейцария) на автоматическом анализаторе Cobas e411 той же фирмы. Спектр изученных полиморфизмов представлен в таблице 3. Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС Генетика», NP-480-100 (AGTR1_1166 rs5186),

NP-476-100 (AGTR2 G1675A rs1403543); для эндотелиальной синтетазы окиси азота использовали 3 набора: NP-554-100 (eNOS_786 rs 2070744), NP-555-100 (eNOS_774 rs 1549758), NP-419-100 (eNOS_298 1799983); однонуклеотидные полиморфизмы обнаруживали методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием вышеуказанных наборов. (ДНК технология, Россия).

Были обследованы: 160 беременных женщин в возрасте от 18 до 40 лет с физиологическим течением беременности наблюдавшиеся в 2,3 –родильном комплексе г.Самарканда (11-40 недель). Основная и контрольная группа были сопоставимы по возрасту, социальной характеристике и акушерско-гинекологическому анамнезу. Все женщины родили здоровых детей в сроке 38-40 недель с оценкой по шкале Апгар 8-9 баллов, с нормальными массоростовыми показателями. Послеродовый период у всех протекал без осложнений. Критериями исключения были многоплодная беременность, артериальная гипертензия, преэклампсия в анамнезе. При оценке репродуктивной функции выявлено что большинство женщин обеих групп были первородящими ($p \geq 0,05$). Одинаково часто встречались воспалительные процессы органов малого таза ($p = 0,05$).

Группу пациенток с преэклампсией составили 82 беременных в сроке 20-40 недель в том числе 52 женщин с умеренной преэклампсией, 30 –с тяжелой преэклампсией. Диагноз преэклампсия был установлен на основании общепринятых критериев – гипертензия (давление $\geq 140/90$ мм.рт.ст) и протеинурия (содержание белка выше 0,3 г в суточной моче). Степень тяжести преэклампсии оценивали на основании объективных показателей и клинического состояния пациентки.

В группу пациенток с умеренной преэклампсией были включены беременные с артериальным давлением 140-160/90 мм.рт.ст., с протеинурией более 0,3 г, но не менее 2 г/сут. В группу пациенток с тяжелой преэклампсией включены беременные с артериальным давлением 160/110 мм.рт.ст. и более, с протеинурией более 2 г/сут.

Группу сравнения составили 14 пациенток с артериальной гипертензией без протеинурии развившейся в сроке беременности 37-40 нед. Для получения референсных интервалов уровня PIGF и sFlt-1, а также значений их соотношения образцы крови исследовали в следующие гестационные сроки: 11—14, 15—19, 20—23, 24—28, 29—33, 34—36, 37—40 нед. Кровь забирали из локтевой вены.

Для получения сыворотки образцы центрифугировали 15 мин при 2000 g при комнатной температуре. Концентрацию маркеров определяли в тот же день, не позднее 1,5 ч после взятия крови. Концентрацию PIGF и sFlt-1 в сыворотке крови беременных определяли с помощью диагностических тест-систем Elecsys PIGF (Ref. №05144671190, «Roche Diagnostics GmbH», Mannheim, Германия) и Elecsys sFlt-1 (Ref. №05109523190, «Roche Diagnostics GmbH», Mannheim, Германия) на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Cobas e411 («Hitachi», Япония). Результаты обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica.

Результаты исследования: Полученные данные свидетельствуют о том, что при физиологическом течении беременности концентрация PIGF возрастает в сроки 11—33 нед беременности и резко снижается к моменту родов. Концентрация sFlt-1 у здоровых беременных женщин начинает достоверно возрастать с 34-й недели беременности и достигает максимальных значений в 37—40 нед беременности, что, по-видимому, связано с необходимостью перестройки сосудов с целью предотвращения массивного кровотечения в период родов. Соотношение sFlt-1/PIGF имеет максимальные значения в период 11—14 и 37—40 нед

беременности, при этом минимальные значения наблюдаются в 24—33 нед гестации. (таблица 1)

Таблица 1

Медианы и референсные интервалы (5-й и 95-й перцентиль) концентрации PlGF, sFlt-1 и значений их соотношения в динамике физиологической беременности

Срок беременности, нед	PlGF, нг/мл	sFlt-1, нг/мл	sFlt-1/PlGF
11—14 (32)	43 (26-84)	1569 (844-2672)	34 (19-71)
15—19(41)	158 (98-424)	1774 (750-3480)	11,1 (2,6-22,3)
20—23(12)	334 (155-650)	1357 (600-2560)	4,2 (1,8-6,6)
24—28(10)	451 (235-1440)	1800 (950-4130)	3,6 (1,6-6,1)
29—33(14)	649 (260-1250)	1657 (980-3753)	2,6 (1,1-6,6)
34—36(28)	377 (155-1750)	2639 (1400-5930)	6,2 (1,5-23,0)
37—40(23)	219 (103-665)	4095 (2310-7260)	18,3 (4,4-49,2)

Полученные результаты позволяют сформировать референсные интервалы концентрации PlGF, sFlt-1 и значений их соотношения в динамике физиологической беременности с 11-й по 40-ю неделю. В таблице 1 представлены медианы и референсные интервалы в виде 5-го и 95-го перцентилей. Следует особо отметить, что эти интервалы разработаны при использовании диагностических тест-систем Elecsys PlGF и Elecsys sFlt-1 («Ховфманн-Ля Рош»,

Швейцария) и диагностической платформы Core («Hitachi», Япония).

У пациенток с преэклампсией концентрация PlGF, sFlt-1 и значения их соотношения достоверно отличались от таковых у пациенток с физиологическим течением беременности, при этом прослеживалась зависимость выявленных изменений от степени тяжести преэклампсии (таблица 2)

Таблица 2

Концентрация PlGF, sFlt-1 и значение их соотношения в сроке 37-40 недель при физиологической беременности и при беременности, осложненной артериальной гипертензией.

Группа	PlGF, нг/мл	sFlt-1, нг/мл	sFlt-1/PlGF
Здоровые беременные (n=23)	269±14	4240±41	21,3±3,6
Беременные с АГ (n=14)	126,2 ±12,7	2730±50	27,1±4,7

Интерес представляло изучение показателей в группе беременных с артериальной гипертензией (n=14) в сроке беременности 37—40 недель (таблица 2). Как видно из таблицы 2, концентрация обоих факторов у пациенток с артериальной

гипертензией ниже таковых у здоровых беременных примерно в 2 раза, при этом значение соотношения находится в рамках полученного референсного интервала.

Таблица 3

Полиморфизм изученных генов, продолжительно ассоциированных с преэклампсией.

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
AGTR 1 (рецептор ангиотензина II тип 1)	3q21-q25	A1166C
AGTR 2 (рецептор ангиотензина II тип 2)	Xq23	G1675A
NOS3 (эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36NOS 3	-786T/C

Выявлено, что у женщин с преэклампсией частота низкофункциональных вариантов в генах, ассоциированных с развитием артериальной гипертензии (гены рецепторов 1-го и 2-го

типов для ангиотензина II и синтазы оксида азота), статистически значимо превышала таковую у женщин с физиологическим течением беременности (таблица 4)

Таблица 4

Генные и генотипические частоты полиморфизмов AGTR1 A1166≥C, AGTR2 G1675A, NOS3-786T/C у женщин с преэклампсией и женщин с физиологическим течением беременности

Аллель/Генотип	Контрольная группа			Женщины с преэклампсией			p
	n	N	%	n	N	%	
AGTR1 A1166≥C							
A	50	56	89,29	35	54	64,81	0,003
C	6	56	10,71	19	54	35,19	0,003
AA	22	28	78,57	10	27	37,04	0,003
AC	6	28	21,43	15	27	55,56	0,009
CC	0	28	0,00	2	27	7,41	-
AGTR2 G1675A							
G	35	52	67,31	15	58	25,86	0,001
A	17	52	32,69	43	58	74,14	0,001
GG	14	26	53,85	2	29	6,90	0,001
GA	7	26	26,92	11	29	37,93	-
AA	5	26	19,23	16	29	55,17	0,006
NOS3-786T/C							
T	70	98	71,43	59	100	59,00	-
C	28	98	28,57	41	100	41,00	-
TT	27	49	55,10	16	50	32,00	0,02
TC	16	49	32,65	27	50	54,00	0,032
CC	6	49	12,24	7	50	14,00	-

Известно, что гормон ангиотензин II вызывает сужение сосудов и является основным регулятором синтеза альдостерона. Конечным результатом такого действия является увеличение объема циркулирующей крови и повышение системного артериального давления. Ангиотензин II взаимодействует с двумя клеточными рецепторами ангиотензина 1-го и 2-го типов, кодируемых, соответственно, генами AGTR1 и AGTR2. Замена аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1166 в регуляторной области гена AGTR1 приводит к усилению его экспрессии. Механизм усиления обусловлен следующим. В ходе синтеза белкарцептора с некодирующими участками мРНК, транслированной с аллели AGTR1 1166A, по принципу комплементарности взаимодействуют микроРНК miR155, что тормозит процесс трансляции и способствует снижению синтеза белка. С полиморфной аллелью AGTR1 1166C микроРНК связываться не могут, в результате чего увеличивается синтез белкового продукта и изменяется функциональная активность рецепторов [10]. Сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II, опосредованные AT2-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным AT1-рецепторами, то есть взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 2-го типа обуславливает снижение артериального давления. Увеличение количества рецепторов ангиотензина II 2-го типа на поверхности клетки определяется аллелью AGTR2 1675G, поскольку она ассоциирована с активацией транскрипции гена. При нуклеотидной замене G1675A в регуляторной области гена негативно меняется характер регуляции экспрессии гена. В результате у носителей данного низкофункционального полиморфизма наблюдается снижение количества рецепторов 2-го типа и частичная потеря ими функции (участие в продукции NO, дилатация сосудов), что и способствует увеличению риска развития артериальной гипертензии. В настоящем исследовании обращает на себя внимание более высокая частота гомозиготного носительства данного низкофункционального полиморфизма у женщин с преэклампсией по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Учитывая тот факт, что ген AGTR2 локализован в X-хромосоме, фенотипическое проявление гетерозиготного носительства аллели 1675A может быть сглажено вследствие явления аллельного исключения при инактивации в клетке одной из половых хромосом. У гомозигот фенотипический эффект не нивелируется данным явлением, что, вероятно, и определяет большую частоту генотипа AGTR2 1675A/A в группе женщин с осложненным течением беременности. В патогенезе преэклампсии большое значение имеет эндотелиальная дисфункция [9], которая проявляется

увеличением «чувствительности» сосудистой стенки к прессорным влияниям медиаторов с одновременным уменьшением продукции вазодилаторов, таких как оксид азота (NO). Оксид азота является основным эндотелиальным фактором релаксации, участвующим в поддержании тонуса сосудистой стенки, тромбогенезе. В синтезе NO в эндотелии и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления участвует конституциональная эндотелиальная NO-синтаза 3-го типа (NOS3, синоним eNOS) [8]. В настоящее время наиболее активно изучаются 3 аллельных варианта гена эндотелиальной NO-синтазы (NOS3): 4a/4b в 5 интроне, структурная замена 894G>T в 7 экзоне и полиморфизм промоторной области гена – 786T>C. Указанные полиморфизмы являются низкофункциональными, то есть при наличии их в генотипе снижается экспрессия гена NOS3. Уменьшенная продукция эндотелиальной NO-синтазы в свою очередь обуславливает снижение концентрации окиси азота в кровяном русле, вследствие чего понижается вазодилатация, что может быть важным механизмом развития артериальной гипертензии. В литературе имеются данные об ассоциации низкофункциональных вариантов гена эндотелиальной NO-синтазы с различной акушерской патологией, в основе которой лежат изменения сосудистого тонуса (гестоз, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода) [3, 6]. Согласно результатам настоящего исследования, у женщин с преэклампсией отмечается повышенная частота встречаемости аллели -786C в гене NOS3 (см. табл. 4)

Обсуждение: Анализ полученных данных свидетельствует о достоверных различиях динамики концентрации PlGF, sFlt-1 и их соотношения в течение физиологической беременности и беременности, осложненной преэклампсией. Наиболее ярко выражены изменения значений соотношения sFlt-1/PlGF, кроме того, степень отклонения перечисленных параметров коррелирует с тяжестью преэклампсии. По-видимому, именно этот показатель является наиболее информативным при диагностике преэклампсии. Полученные результаты полностью согласуются с опубликованными данными о том, что развитие преэклампсии тесно связано с дисбалансом синтеза ангиогенных и антиангиогенных факторов [5,7,9]. Известно, что процесс формирования плаценты начинается с имплантации клеток фетального происхождения (цитотрофобласта) в децидуальную ткань (модифицированный слой эндометрия беременной матки). Цитотрофобласт не только внедряется в эндометрий

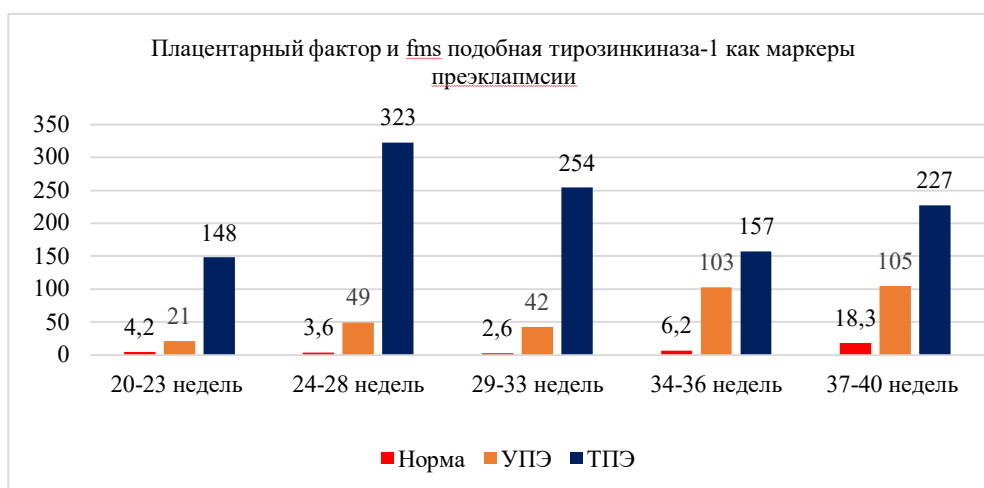


Рис. 1. Соотношение sFlt/PlGF при нормальной беременности, умеренной (УПЭ) и тяжелой преэклампсии (ТПЭ)

(интерстициальная инвазия) и спиральные артерии (эндоваскулярная инвазия), но и доходит до внутренней трети эндометрия. В результате в конце I триместра в маточно-плацентарной области формируется несколько десятков широких, зияющих артерий и начинает активно функционировать маточно-плацентарный кровоток. До его формирования функцию мощного

стимула первой волны цитотрофобластной инвазии (ЦТИ) несет местная тканевая гипоксия, характерная для микроокружения эмбриона до 8–10-й недели развития. Гипоксический стимул повышает экспрессию специфических молекул клеточной адгезии, стимулирует синтез цитокинов, сосудистых факторов роста [1].

Наличие полиморфизмов генов-регуляторов сосудистого тонуса (ренин-ангиотензиновой системы и эндотелиальной синтазы оксида азота), предрасполагающих к гипертензионным осложнениям, существенно повышает риск развития преэклампсии. Выявленные в настоящем исследовании ассоциации могут быть использованы в качестве генетических маркеров предрасположенности к формированию преэклампсии, что позволит своевременно сформировать группу риска и скорректировать лечебно-профилактические мероприятия.

Следующий этап инвазии цитотрофобласта вглубь миометрия (вторая волна инвазии) приходится на 16—18-ю неделю беременности. Цитотрофобласт трансформирует более крупные артерии нижней трети миометрия, превращая их в широкие полости. В результате возрастает объем материнской крови, поступающей в плаценту [1]. Выделение двух волн ЦТИ условно, поскольку это непрерывный процесс, который по своему значению представляет собой ключевой механизм развития нормальной беременности либо возникновения преэклампсии. Утверждение, что преэклампсия начинается с 20-й недели беременности, соответствует лишь времени возникновения широко известных симптомов, тогда как исходные механизмы закладываются и реализуются гораздо раньше в виде дефектов лютеиновой фазы цикла, нарушения имплантации и плацентации, а также фоновых заболеваний матери. Эти и другие факторы являются причиной недостаточности ЦТИ [3]. Эндотелиальная дисфункция играет центральную роль в патогенезе преэклампсии. Повышение синтеза вазоактивных медиаторов ведет к преобладанию сужения сосудов и в результате недостаточному кровообращению в сосудах плаценты. Перед появлением клинических симптомов обычно снижается маточно-плацентарный кровоток и возрастает резистентность маточных сосудов, развивается плацентарная ишемия [7]. По-видимому, у пациенток, предрасположенных к развитию преэклампсии, снижение концентрации PlGF и повышение концентрации sFlt-1 свидетельствуют об аномальном развитии плаценты. Причины предрасположенности пациенток к развитию преэклампсии до настоящего времени остаются до конца не установленными, однако отмечено, что одной из возможных

причин является генетический фактор. Показано, что развитие преэклампсии у матери повышает риск этой патологии у ее дочери. Считается также, что этиология и патогенез преэклампсии обусловлены наличием иммунопатологических механизмов и рядом факторов внешней среды. Профилактика и лечение преэклампсии представляют собой довольно сложную задачу. В связи с этим ранняя диагностика преэклампсии до ее клинических проявлений — одна из задач акушерства, решение которой позволит оценить степень риска и целесообразность сохранения данной беременности [4, 9]. Наличие референсных интервалов концентрации PlGF, sFlt-1 и их соотношения — маркеров, в настоящее время наиболее информативных для диагностики преэклампсии, позволяет оценивать наличие особенностей секреции этих молекул начиная с конца I триместра беременности. Ранее было показано, что уже в I триместре беременности удается диагностировать дисбаланс в синтезе PlGF и sFlt-1, в результате чего значение соотношения этих показателей увеличивается. Повышение концентрации sFlt-1, по-видимому, нарушает внутриклеточный механизм регуляции синтеза PlGF, что в свою очередь ведет к развитию системной эндотелиальной недостаточности и прогрессированию клинических признаков преэклампсии (гипертензия и протеинурия), а также к задержке внутриутробного развития плода [3, 9, 11]. Таким образом, на основании проведенного исследования установлено, что концентрации PlGF, sFlt-1 и значение их соотношения являются высокоинформативными показателями преэклампсии, а референсные интервалы концентрации PlGF, sFlt-1 и значений их соотношения могут использоваться в качестве «нормативов». Кроме того, определение концентрации этих маркеров и расчет их соотношения необходимо проводить в I и II триместрах беременности в рамках скрининговых программ диагностики внутриутробной патологии плода. Определение маркеров преэклампсии в конце II и в III триместре беременности может служить основой для окончательной постановки диагноза преэклампсии и разработки тактики пролонгирования беременности.

Использованная литература:

1. Преэклампсия. Руководство. Библиотека врача-специалиста. Под ред. Сухих Г.Т., Мурашко Л.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010;576.
2. Carty DM, Delles C, Dominiczak AF. Preeclampsia and future maternal health. *J Hypertens* 2010; 28: 1349–1355.
3. Foidart YM, Schaaps YP, Chantraine F. et al. Dysregulation of anti-angiogenic agents (sFlt-1, PlGF and endoglin) in preeclampsia — a step forward but not the definitive answer. *J Reprod Immunol*. 2009;82:106–111.
4. Hammerova L, Chabada J, Drobný J, Batorova A. Longitudinal evaluation of markers of hemostasis in pregnancy. *Bratisl Lek Listy* 2014; 115 (3): 140–144.
5. McElrath T, Lim K-H, Pare E, Rich-Edwards J. et al. Longitudinal evaluation of predictive value for preeclampsia of circulating angiogenic factors through pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 111:407:e1–e7.
6. Verlohren S, Herraiz Y, Lapaire O. et al. The sFlt-1/PlGF ratio in different types of hypertensive pregnancy disorders and its prognostic potential in preeclamptic patients. *Am J of Obstet Gynecol*. 2012;1:58:e1–e8.
7. Lam C, Lim K-H, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension Res*. 2005;46:1077–1085.
8. Maynard S, Min J, Merchan J, Lim K. Excess placental soluble fms-like tyrosinekinase-1 (sFlt-1) may contribute to endometrial dysfunction, hypertension and proteinuria in preeclampsia. *J Clin Invest*. 2003;111:649–658.
9. Roberts JM, Bell MJ. If we know so much about preeclampsia, why haven't we cured the disease? *J Reprod Immunol* 2013; 99: 1–9.
10. Shibata E, Rajakumar A, Roberts RW. et al. Soluble fms-like tyrosine kinase 1 is increased in preeclampsia but not in normotensive pregnancies with small-for-gestational-age neonates: relationship to circulating placental growth factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4895–4903.
11. Wang A, Rana S, Karumanchi SA. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*. 2009;24:147–158.
12. Yelliffe-Pawlowsky L, Shaw G, Currier R. et al. Association of early preterm birth with abnormal levels of routinely collected first and second-trimester biomarkers. *Am J Obstet and Gynecol*. 2013;208:128–140.



УДК 618.15-089.844

**Негмаджанов Баходур Болтаевич**Самаркандский медицинский университет
Самарканд, Узбекистан**Ахмедов Зариф Шамсиддинович**Самаркандский медицинский университет
Самарканд, Узбекистан**ДИАГНОСТИКА МИКРОБИОЦЕНОЗА АРТИФИЦИАЛЬНОГО ВЛАГАЛИЩА У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ СИГМОИДАЛЬНОГО КОЛЬПОПОЭЗА****For citation:** Negmadzhanov Baxodur Boltaevich, Ahmedov Zarif Shamsiddinovich, Diagnosis of artificial vaginal microbiocenosis in patients after sigmoidal colpoptosis, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3 pp 212-215<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318717>**АННОТАЦИЯ**

В статье представлены последние исследовательские факты о искусственном влагалище, о его микробиоценозе и изменений pH среды после сигмоидального кольпопоза. Выявлено, что состав микрофлоры неовлагалища отличается от микрофлоры влагалища. При изучении состояния неовлагалища установлено развитие бактериального вагиноза, которое сопровождается резким уменьшением концентрации физиологической бактериальной флоры, метаболизирующей гликоген, прежде всего лактобацилл. На этом фоне заметно возрастает уровень популяций облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов, среди которых можно выделить *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., и др. При воспалительных заболеваниях неовлагалища увеличивается роль условно-патогенной флоры, характеризующаяся ростом резистентности возбудителей болезни к лекарственной терапии, высокой частотой рецидивирования и хронизации, что создает значительные трудности в лечении пациентов.

Ключевые слова: синдром Рокитанского Кюстера-Майера-Хаузера, сигмоидальный кольпопоз, искусственное влагалище, микробиоценоз, pH.

Negmadzhanov Bahodur BoltaevichSamarkand State medical institute
Samarkand, Uzbekistan**Ahmedov Zarif Shamsiddinovich**Samarkand State medical institute
Samarkand, Uzbekistan**DIAGNOSIS OF ARTIFICIAL VAGINAL MICROBIocenosis IN PATIENTS AFTER SIGMOIDAL COLPOPOIESIS****ANNOTATION**

The article presents the latest research facts about the artificial vagina, its microbiocenosis and changes in the pH of the environment after sigmoid colpoptosis. It was revealed that the composition of the microflora of the neovagina differs from the microflora of the vagina. When studying the state of neovagina, the development of bacterial vaginosis was established, which is accompanied by a sharp decrease in the concentration of physiological bacterial flora that metabolizes glycogen, primarily lactobacilli. Against this background, the level of populations of obligate and facultative anaerobic microorganisms is noticeably increasing, among which *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., etc. can be distinguished. In inflammatory diseases of neovagina, the role of conditionally pathogenic flora increases, characterized by an increase in the resistance of pathogens to drug therapy, a high frequency of recurrence and chronization, which creates significant difficulties in the treatment of patients.

Key words: Rokitansky Kuester-Mayer-Hauser syndrome, sigmoid colpoptosis, artificial vagina, microbiocenosis, pH.

Negmadzhanov Bahodur Boltaevich

Samarqand tibbiyot universiteti

Samarqand, Uzbekistan

Ahmedov Zarif Shamsiddinovich

Samarqand tibbiyot universiteti

Samarqand, Uzbekistan

SIGMASIMON KOLPOPOEZDAN KEYIN BEMORLARDA SUN'IY QIN MIKROBIOSENOZINING DIAGNOSTIKASI

ANNOTATSIYA

Maqolada sigmasimon kol'popoezdan keyingi sun'iy qinning mikrobiosenozi keltirilgan. Neovagina mikroflorasining tarkibi normal qin mikroflorasidan farq qiladi. Neovagina holatini o'rganishda bakterial vaginozning rivojlanishi aniqlandi, bu glikogenni, birinchi navbatda laktobakteriyalarni metabolizasiyalovchi fiziologik bakterial flora konsentratsiyasining keskin pasayishi bilan birga keladi. Ushbu fonda obligat va fakul'tativ anaerob mikroorganizmlar populyasiyalari darajasi sezilarli darajada oshadi, ular orasida Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., va boshq. ajratib ko'rsatish mumkin. Neovaginaning yallig'lanish kasalliklarida shartli patogen floraning roli oshadi, bu patogenlarning dori terapiyasiga chidamliligining oshishi, takrorlanish va surunkalilikning yuqori chastotasi bilan tavsiflanadi, bu esa bemorlarni davolashda sezilarli qiyinchiliklarni keltirib chiqaradi.

Kalit so'zlar: Rokitanskiy Kyuster-Mayer-Xauzer sindromi, sigmoidal kol'popoez, sun'iy qin, mikrobiosenoz, pH.

Актуальность. К причинам возникновения аномалий развития женских половых органов приводят наследственные, экзогенные, мультифакториальные факторы. Возникновения пороков развития гениталий относят к критическому периоду внутриутробного развития. В основе лежит отсутствие слияния каудальных отделов парамезонефральных мюллеровых протоков, отклонения в преобразованиях урогенитального синуса, а также патологическое течение органогенеза гонад, который зависит от развития первичной почки. Эти отклонения составляют 16 % всех аномалий. Аномалии развития половых органов чаще возникают при патологическом течении беременности у матери в разные сроки беременности. Это ранние и поздние гестозы, инфекционные заболевания, интоксикация, эндокринные нарушения в организме матери. Кроме того, аномалии развития женских половых органов могут возникать под влиянием вредных факторов внешней среды, профессиональных вредных воздействий у матери, отравлений токсическими веществами. Пороки развития половых органов, особенно у лиц женского пола, с каждым годом приобретает все большее значение [1,4,7,8]. Так как пациентки не могут иметь полноценную жизнь, и испытывают как физическую, так и психологическую нагрузку. По данным современных авторов пороки развития женских половых органов составляют 4-5% от всех врожденных аномалий [8,9,10,11]. Для создания неовлагалища используется успешно сигмоидальный кольпопоз. В 90% всех наблюдений аплазии влагалища приходится на синдром Рокитанского Кюстера-Майера-Хаузера и только в 7% случаев наблюдается аплазия влагалища при функционирующей матке [2,5]. По данным иностранных авторов Т.А. Toolenaar, I. Freundt, J.H. Wagenvoort et al. (1993) был исследован микробный пейзаж 15 пациенток после сигмоидального кольпопоза. У одного пациента, выделили только кишечную палочку, у всех остальных пациентов, выделили больше видов микробов (в среднем 6, в диапазоне от 1 до 9). Чаще всего были найдены кишечная палочка (у 14 пациентов), виды бактероидов (у 13 пациентов) и лактобациллы (у 10 пациентов). В общей сложности 85 различных видов, представляющих 17 различных родов были изолированы. Авторы не обнаружили Trichomonas vaginalis, Candida albicans, Chlamydia trachomatis и Neisseria gonorrhoeae. Количество бактерий в неовлагалище (от 103 до 1011) было ниже, чем в здоровой сигмовидной кишке, pH равна 8 (от 7 до 9). О pH показателях и о развитии, становлении микробиоценоза искусственного влагалища почти нет данных, что показывает необходимость и актуальность изучения данного вопроса.

Цель. Изучить особенности микробиоценоза неовлагалища после сигмоидального кольпопоза.

Материал и методы. Обследованию подлежали 22 пациенток после сигмоидального кольпопоза, наблюдавшихся за период 2010-2020 гг. в частной клинике «Доктор Шифо Бахт», которые вошли в основную группу, контрольную группу составили 30 женщин с нормоценозом влагалища. Выполнены общеклинические, микроскопические и бактериологические методы исследования.

Обсуждение полученных результатов. После операции пациентки предъявляли жалобы на обильную секрецию из неовлагалища, незначительные кровянистые выделения после полового акта. Нормальные показатели pH влагалищной среды у пациенток контрольной группы составили от 3,8 до 4,5. Это кислая среда поддерживает в нормальную микрофлору влагалища, не давая развиваться патогенным бактериям. Как известно, создание неовлагалища выполняется из ректо-сигмовидного отдела кишечника, и pH-метрия выявляется как щелочная (8,5–9,0). И при создании искусственного влагалища используется участок сигмовидной кишки, в которой наблюдалась щелочная среда. По данным Чуркина И.А. кислотность сока толстой кишки составляет 8,5 pH. В нижних отделах толстой кишки значения pH кислотности постепенно возрастают, достигая максимального значения pH в области ректосигмоидального перехода до 9,5. В нашем исследовании pH равнялась 9,1.

При микроскопическом исследовании содержимого неовлагалища у 20 (91%) наблюдалась микроскопическая картина воспалительного процесса. У 3 (13,6%) пациенток основной группы обнаружены трихомонады (МКБ 10 – код N 89.8). Обращает на себя внимание количество лейкоцитов (ЛЦ) в поле зрения во влагалищных и цервикальных мазках: у 2 (13 %) пациенток в неовлагинальных образцах значения ЛЦ менее 15 в п/зр., у остальных лейкоциты составили от 20-40 в поле зрения 31,8% (7), более 40 в поле зрения выявлено у 59,1% (13) (p<0,05) пациенток основной, относительно группы контроля. При микроскопии мазка, окрашенного по Граму, при резком снижении (p<0,05) количества лактобактерий были обнаружены грамположительные кокки, грамотрицательная флора, преобладание в неовлагинальных мазках смешанной микрофлоры у (39,1%), дрожжеподобные грибы рода Candida в мазках отмечалось у 40,9% пациенток основной группы, «ключевые» клетки обнаружены у 27,3% (p<0,05) (табл. 1).

Таблица 1

Состояние микрофлоры неовлагалища при микроскопическом исследовании микроскопия (по Граму)

	Основная группа, n=22		Контроль, n=30	
	Абс.	%	Абс.	%
ЛЦ <15 в п.з.	2	13	50	100,0
ЛЦ от 20-40 в п.з.	7	31,8	-	-
ЛЦ >40 в п.з.	13	59,1*	-	-
Плоский эпителий	11	50	-	-
Trichom. vaginalis	3	13,6	-	-

«Ключевые клетки»	6	27,3*	-	-
Грибы Candida	9	40,9*	8	16,0
Слизь	22	100	-	-
Лактобактерии	-	-	28	93,3*

Примечание: * – различия относительно данных контрольной группы значимы (* – $p < 0,05$, ** – $p < 0,01$).

При бактериологическом исследовании отделяемого цервикального канала рост каких-либо микроорганизмов отсутствовал у 3,9% пациентов основной группы и соответственно у 5,3 и 92,3% группы сравнения и контрольной группы.

У (96,5%) женщин основной, у 46 (93,9%) группы сравнения и у 3 (6%) контрольной группы в позитивных образцах выросли преимущественно колонии стафилококков и энтеробактерий. У 34,8% обследованных основной группы выявлен рост дрожжеподобных грибов рода Candida. Стафилококки высеяны в 62,4% случаев. В 60% случаев обнаружена кишечная палочка и протей. Различные ассоциации анаэробных и аэробных микроорганизмов, в том числе и грибов, высеяны у 30 (19,1%). Вся выявленная УПМ имела диагностически значимые высокие цифры КОЕ/мл $> 10^5$.

В основной и группе сравнения монокультуры были выделены соответственно у 10 (8,7%) и 11 (22,4%) обследованных, а у 105

(92,3%) и 38 (77,6%) встречались ассоциации микроорганизмов, представленные кишечной палочкой и стафилококками, а также грибами рода Кандида. Чаще всего в высоком титре (КОЕ/мл⁹) выделены Staph. epidermidis – в 33% случаев в основной и в 16,5% в группе сравнения, Enterococcus faecalis – соответственно в 26,1 и 12,2%, Escherichia coli – в 60,0 и 42,9% ($p < 0,05$). Встречались также сочетания дрожжевых грибов и стафилококков, стрептококков, стафилококков и кишечной палочки, стафилококков и клебсиелл, дрожжевых грибов и кишечной палочки (табл. 2). Таким образом, при бактериологическом исследовании в основном обнаружена условно-патогенная флора: Enterococcus faecalis, E. coli, Грибы рода Candida, Staph. epidermidis в высоких концентрациях (КОЕ/мл $> 10^5$). Следует отметить, что при бактериологическом исследовании неовагины уровень обсемененности был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. (табл. 2).

Таблица 2

Состояние микрофлоры неовлагалища при бактериологическом исследовании

Микроорганизмы	Основная группа, n=22		Группа сравнения, n=30		χ^2	P
	абс.	%	абс.	%		
Рост не обнаружен	2	9,1	4	13,3	0,59	$> 0,05$
Рост микроорганизмов	20	90,9	26	86,7	0,59	$> 0,05$
Enterococcus faecalis	5	22,7	3	10	3,84	$< 0,05$
Str. agalactiae B	7	31,8	6	20	1,84	$> 0,05$
Staph. epidermidis	8	36,4	8	26,7	4,76	$< 0,05$
Staph. aureus	3	13,6	3	10	0,77	$> 0,05$
E. coli	14	63,6	12	40	4,08	$< 0,05$
Клебсиелла	1	4,5	2	6,7	0,04	$> 0,05$
Proteus spp.	3	13,6	4	13,3	0,80	$> 0,05$
Грибы рода Candida	7	31,8	9	30	0,07	$> 0,05$

При бактериологическом исследовании выявлена также общая обсемененность неовагины. Как показывает расчёт показателя χ^2 , имеются достоверные различия ($p < 0,01$) между показателями обсемененности у пациенток основной и группы сравнения. Как видно из таблицы 2, уровень обсемененности в основной группе

был выше. Нарушение количественных соотношений в бактериальном сообществе неовагины приводит к развитию клинических проявлений в виде обильного отделяемого из неовагины, характерным кишечным запахом отделяемого.

Таблица 3

Общая обсемененность неовагины, КОЕ/мл

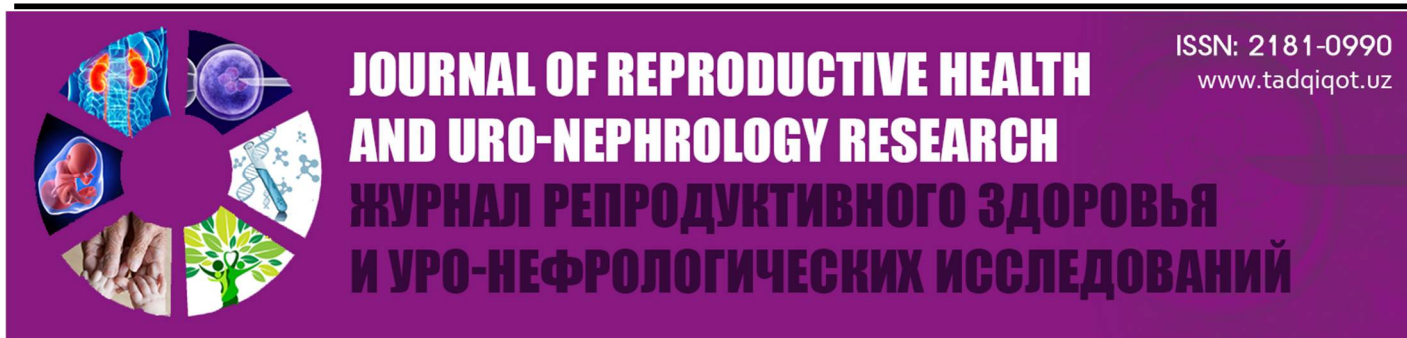
Уровень обсемененности	Основная группа, n=22		Группа контроля, n=30		P
	абс.	%	абс.	%	
Низкий ($0-10^3$)	-	-	26	86,7	$< 0,01$
Средний ($10^3-9 \times 10^4$)	7	31,8	4	13,3	$< 0,01$
Высокий ($10^5-9 \times 10^5$) и выше	15	68,2	-	-	$< 0,01$

Таким образом, при изучении состояния неовагины установлено развитие бактериального вагиноза, которое сопровождается резким уменьшением концентрации физиологической бактериальной флоры, метаболизирующей гликоген, прежде всего лактобацилл. На этом фоне заметно возрастает уровень популяций облигатно- и факультативно-анаэробных микроорганизмов, среди которых можно выделить

Gardnerella vaginalis, Mobiluncus spp., и др. При воспалительных заболеваниях неовагины увеличивается роль условно-патогенной флоры, характеризующаяся ростом резистентности возбудителей болезни к лекарственной терапии, высокой частотой рецидивирования и хронизации, что создает значительные трудности в лечении пациентов этой группы.

Использованная литература:

1. Адамян Л. В. и др. Способ хирургической коррекции при аплазии влагалища с функционирующей замкнутой маткой –1999.
2. Кругляк Д. А. и др. Синдром Майера-Рокитанского-Кюстера-Хаузера: современные возможности бескровного формирования неовлагалища // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2021. – Т. 17. – №. 1. – С. 40-48.
3. Буралкина Н. А. и др. Современные возможности бескровного формирования неовагины у девочек-подростков с аплазией влагалища и матки // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2016. – №. 2 (67).
4. Гаджиева З. А. Реконструктивно-пластические операции при пороках развития половых органов с нарушением оттока менструальной крови: дис. – М.: ЗА Гаджиева, 2014.
5. Журавлева В. И., Галаутдинова Д. И. Эффективность лечения аплазии влагалища методом брюшинного кольпопозза на примере синдрома Майера-Рокитанского- Кюстера-Хаузера // Два сердца как одно. –2015. – С. 40-45.
6. Меджидова М. К., Зайдиева З. С., Вересова А. А. Микробиоценоз влагалища и факторы, влияющие на его состояние // Медицинский совет. – 2013. – №. 3-2.
7. Негмаджанов Б. Б. и др. Формирование искусственного влагалища при аномалиях развития половых органов // Вестник врача №3 2018г. – С. 69.
8. Ришук С. В. и др. Основы детской и подростковой гинекологии и андрологии: учебное пособие для врачей. – 2017.
9. Darai E. et al. Anatomic and functional results of laparoscopic-perinealneovagina construction by sigmoid colpoplasty in women with Rokitansky's syndrome // Human Reproduction. – 2003. – Т. 18. – №. 11. – С. 2454-2459.
10. Gauwerky J. F. H., Wallwiener D., Bastert G. An endoscopically assisted technique for construction of a neovagina // Archives of gynecology and obstetrics. – 1992. – Т. 252. – №. 2. – С. 59-63.
11. Van der Sluis W. B. et al. Diversion neovaginitis after sigmoid vaginoplasty: endoscopic and clinical characteristics // Fertility and sterility. – 2016. – Т. 105. – №. 3. – С. 834-839. e1.
12. Раббимова Г. Т. Критерии диагностики вульвовагинальных инфекций у беременных // Журнал репродуктивного здоровья и уро-нефрологических исследований Том 1 № 1 (2020).



УДК 618:616.9-08-07



Негмаджанов Баходур Болтаевич

Самаркандский Государственный Медицинский Университет
Самарканд, Узбекистан

Махмудова Севара Эркиновна

Самаркандский медицинский университет
Самарканд, Узбекистан

Ахмедов Зариф Шамсиддинович

Самаркандский медицинский университет
Самарканд, УзбекистанОЦЕНКА МИКРОБИОЦЕНОЗА АРТИФИЦИАЛЬНОГО ВЛАГАЛИЩА С ПОМОЩЬЮ ПРИМЕНЕНИЯ ТЕСТА
ФЕМОФЛОР-16

For citation: Negmadzhanov Baxodur Boltavich, Maxmudova Sevara Erkinovna, Ahmedov Zarif Shamsiddinovich, Assessment of the microbiocenosis of the artificial vagina using the femoflor-16 test, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 216-219

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318786>

АННОТАЦИЯ

Умеренный дисбиоз влагалища является переходным типом вагинального микробиоценоза, для которого характерно увеличение количества и доли условно-патогенных микроорганизмов при сохранении высокой доли лактофлоры — на уровне 20–80 % от общей микробной биомассы. У части женщин данное состояние микробиоценоза не сопровождается клиническими признаками инфекционно-воспалительной патологии влагалища (ИВП), и возникает вопрос о целесообразности коррекции умеренного дисбиоза в этом случае. В исследовании оценивали взаимосвязь между отдельными микробиологическими показателями и наличием клинических проявлений ИВП у пациенток с умеренным дисбиозом вагинальной микрофлоры. Были сформированы две группы участниц: группа 1 — пациентки с клиническими признаками ИВП ($n = 91$), группа 2 — клинически здоровые женщины ($n = 44$). Средний возраст женщин составил $26,9 \pm 6,9$ лет. Микробиоценоз исследовали методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени». Провели количественную оценку 6 видов лактобацилл в вагинальном отделяемом: *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. vaginalis*. Было установлено, что *L. iners* преобладает в микробиоценозе 45 (49,5 %) пациенток с признаками ИВП, тогда как у клинически здоровых женщин преобладание данного вида лактобацилл зафиксировали в 9 (20,5 %) случаях ($p = 0,002$). *L. gasseri*, наоборот, достоверно чаще преобладал в образцах, полученных от клинически здоровых пациенток: 23 (52,3 %) случая против 21 (23,1 %) в группе пациенток с клиническими признаками ИВП ($p = 0,001$).

Ключевые слова: микробиоценоз влагалища, вагинальные лактобациллы, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, умеренный дисбиоз влагалища

Negmadzhanov Baxodur Boltavich

Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan

Maxmudova Sevara Erkinovna

Samarkand State Medical University
Samarkand, Uzbekistan

Ahmedov Zarif Shamsiddinovich

Samarkand State medical institute
Samarkand, Uzbekistan

ASSESSMENT OF THE MICROBIOCENOSIS OF THE ARTIFICIAL VAGINA USING THE FEMOFLO-16 TEST

ABSTRACT

Moderate vaginal dysbiosis is a shift in normal vaginal microbiota composition characterized by increased levels of opportunistic microbes and an ordinary high proportion of lactobacilli that make up 20 to 80 % of the total microbial population of the vagina. Some women with vaginal

dysbiosis do not show any symptoms of the infectious inflammatory condition (IIC), which raises the question of whether their dysbiosis should be corrected. We studied the association between some parameters of the microbiota and clinical symptoms of IIC in female patients with moderate vaginal dysbiosis. Participants were distributed into two groups: group 1 included patients with clinical symptoms of IIC ($n = 91$), group 2 was comprised of asymptomatic patients ($n = 44$). Mean age was 26.9 ± 6.9 years. Vaginal microbial communities were studied using real-time polymerase chain reaction assays. Levels of six *Lactobacillus* species were measured in the vaginal discharge: *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, and *L. vaginalis*. We found that *L. iners* dominated the microbiota of 45 (49.5 %) symptomatic patients and only 9 (20.5 %) asymptomatic individuals ($p = 0.002$), unlike *L. gasseri* that significantly prevailed in the samples of asymptomatic patients: 23 (52.3 %) women vs 21 (23.1 %) in the group of patients with clinical signs of IIC ($p = 0.001$).

Keywords: vaginal microbiota, vaginal lactobacilli, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, moderate vaginal dysbiosis

Negmadzhanov Baxodur Boltavovich

Samarqand davlat tibbiyot universiteti

Samarqand, O'zbekiston

Maxmudova Sevara Erkinovna

Samarqand tibbiyot universiteti

Samarkand, Uzbekistan

Ahmedov Zarif Shamsiddinovich

Samarqand tibbiyot universiteti

Samarkand, Uzbekistan

SUN'IY QINNING MIKROBIOTSENOZNI BAHOLASH UCHUN FEMOFLOR-16 TESTINI QO'LLASH

ANNOTATSIYA

O'rtacha vaginal disbiyoz-bu vaginal mikrobiotsenozning o'tish davri turi bo'lib, u laktofloraning yuqori qismini saqlab turganda opportunistik mikroorganizmlar soni va ulushining ko'payishi bilan tavsiflanadi-umumiy mikrobial biomassaning 20-80% darajasida. Ba'zi ayollarda mikrobiotsenozning bu holati vaginaning yuqumli va yallig'lanish patologiyasining (IVP) klinik belgilari bilan birga kelmaydi va bu holda o'rtacha disbiyozni tuzatishning maqsadga muvofiqligi to'g'risida savol tug'iladi. Tadqiqot individual mikrobiologik ko'rsatkichlar va o'rtacha vaginal mikrobiota disbiyozi bo'lgan bemorlarda IVPNING klinik ko'rinishlari mavjudligi o'rtasidagi bog'liqlikni baholadi. Ishirokchilarning ikki guruhi tuzildi: 1 — guruh-IVPNING klinik belgilari bo'lgan bemorlar ($n = 91$), 2 — guruh-klinik jihatdan sog'lom ayollar ($n = 44$). Ayollarning o'rtacha yoshi $26,9 \pm 6,9$ yoshni tashkil etdi. Mikrobiotsenoz "Real vaqtda" polimeraza zanjiri reaksiyasi usuli bilan tekshirildi. Vaginal oqindi tarkibidagi laktobakteriyalarning 6 turini miqdoriy baholash: *Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. vaginalis*. *L. iners* mikrobiotsenozda IVP belgilari bo'lgan 45 (49,5 %) bemorda ustunlik qilishi aniqlangan, klinik jihatdan sog'lom ayollarda esa bu turdagi laktobakteriyalarning ustunligi 9 (20,5 %) holatda qayd etilgan ($p = 0,002$). *L. gasseri*, aksincha, klinik jihatdan sog'lom bemorlardan olingan namunalarda ishonchli tarzda ustunlik qildi: IVP klinik belgilari bo'lgan bemorlar guruhida 23 (52,3 %) va 21 (23,1 %) holatlar ($p = 0,001$).

Kalit so'zlar: vaginal mikrobiotsenoz, vaginal laktobakteriyalar, *Lactobacillus iners*, *Lactobacillus gasseri*, mo " tadal vaginal disbiyoz.

Многочисленные исследования показывают, что влагалище здоровых женщин колонизируют преимущественно представители рода *Lactobacillus* [1–4]. Принято считать, что вагинальная лактофлора способствует поддержанию колонизационной резистентности биотопы. Кроме лактобацилл эпителий влагалища могут населять другие группы микроорганизмов, однако у здоровых женщин они присутствуют в меньших количествах. Многие населяющие влагалище микроорганизмы требовательны к условиям культивирования или вовсе не способны к росту на питательных средах [5–8], в том числе отдельные виды лактобацилл не культивируются на традиционных питательных средах. Так, было продемонстрировано, что один из наиболее распространенных видов — *Lactobacillus iners* — не способен к росту на MRS-агаре и агаре Рогоза, применяемых для выделения лактобацилл [9]. Поэтому культуральное исследование дает ограниченное представление о видовом составе вагинального микробиоценоза. На сегодняшний день наиболее информативным подходом для комплексной оценки вагинальной микробиоты является применение молекулярно-генетических методик исследования. Критерием нормоценоза при исследовании микробиоценоза влагалища методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени» (ПЦР-РВ) является содержание лактобацилл в количестве не менее 80 % от всех выявляемых микроорганизмов [10]. Состояние микробиоценоза влагалища, при котором доля лактофлоры находится в диапазоне 20–80 % от суммы всех выявленных микроорганизмов, расценивают как умеренный дисбиоз. Этот микробиоценоз представляет интерес для исследователей и врачей: у части пациенток умеренный дисбиоз не сопровождается клиническими проявлениями, поэтому остается открытым вопрос о целесообразности коррекции умеренного дисбиоза при отсутствии у пациенток клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища. Актуальным представляется поиск микробиологических маркеров, ассоциированных с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища у пациенток с

умеренным дисбиозом. Исследование видового состава лактофлоры у женщин репродуктивного возраста показало, что частота преобладания отдельных видов лактобацилл различается среди пациенток с различными вариантами микробиоценоза [11]. Возможно, существует связь между составом лактофлоры при умеренном дисбиозе и наличием у пациенток объективных и субъективных признаков инфекционно-воспалительной патологии влагалища. Не исключено также, что развитие клинических признаков патологии при умеренном дисбиозе определяется особенностями состава условно-патогенной микрофлоры, представленной разными группами микроорганизмов.

Цель исследования — оценить взаимосвязь между отдельными микробиологическими показателями и наличием клинических проявлений инфекционной патологии влагалища у пациенток с умеренным дисбиозом вагинальной микробиоты.

Материалы и методы исследования. В исследование включили 125 женщин с умеренным дисбиозом влагалища в возрасте от 18–53 лет (средний возраст — $26,9 \pm 6,9$ лет), наблюдавшихся в медицинском центре «доктор Шифо Бахш» за 2017–2021 гг. Критериями включения являлось отсутствие у пациенток ВИЧ-инфекции, парентеральных гепатитов, возбудителей инфекций, передающихся половым путем: *Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium* и *Trichomonas vaginalis*, — а также отсутствие системного или местного приема антимикробных препаратов в течение 4 недель перед исследованием. Материал для исследования (соскоб заднебоковой стенки влагалища) собирали в пробирку типа Eppendorf, содержащую 1 мл физиологического раствора. ДНК выделяли с помощью набора реагентов. Качественный и количественный состав микробиоты влагалища оценивали методом ПЦР-РВ с помощью тест-системы «Фемофлор». Определение наличия и количества 6 видов вагинальных лактобацилл (*Lactobacillus crispatus*, *L. iners*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. johnsonii*, *L. vaginalis*) проводили методом ПЦР-РВ с использованием тест-систем для научного применения. Постановку ПЦР-РВ осуществляли в детектирующих

амплификаторах «ДТ-96» («НПО ДНК-технология»). Признаки инфекционно-воспалительного заболевания оценивали по наличию жалоб пациенток и объективных клинических проявлений, характерных для инфекционно-воспалительной патологии нижних отделов гениталий. Для обработки и анализа данных использовали программу Microsoft Office Excel 2007. Для оценки достоверности различий рассчитывали двусторонний критерий Фишера в программе WinPepi.

Результаты исследования Все пациентки были разделены на две группы в зависимости от наличия клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии нижних отделов гениталий (ИВП). Группу 1 составили 91 человек с клиническими признаками ИВП, группу 2 — 44 клинически здоровых женщины. Была предпринята попытка установить связь между долей лактобацилл в микробиоценозе, преобладающим видом лактобацилл, преобладающим видом условно-патогенных микроорганизмов (УПМ) и наличием ИВП. По доле лактофлоры в микробиоценозе всех пациенток разбили на три подгруппы: с долей лактофлоры в 20–40 %, 40–60 % и 60–80 %. Далее оценивали удельный вес каждой подгруппы в группах 1 и 2 (рис. 1). Выявленные различия между группами были статистически недостоверными. Частота выявления отдельных видов лактобацилл в качестве преобладающих была разной в группах 1 и 2. *L. iners* достоверно чаще определяли как преобладающий вид в группе 1 (пациентки с ИВП) по сравнению с группой 2: 45 (49,5 %) случаев против 9 (20,5 %) соответственно ($p = 0,002$). *L. gasseri*, наоборот, достоверно чаще преобладал в группе 2 (клинически здоровые женщины) по сравнению с группой 1: 23 (52,3 %) случая против 21 (23,1 %) соответственно ($p = 0,001$). Виды *L. crispatus*, *L. jensenii* и *L. vaginalis* преобладали в обеих группах с сопоставимой частотой.

Среди условно-патогенной микрофлоры влагалища при $p < 0,01$ у каждой второй женщины независимо от наличия признаков ИВП преобладали бактерии группы *Gardnerella vaginalis* *Prevotella bivia*/*Porphyromonas* spp. (группа GPP). Остальные группы УПМ преобладали значительно реже, достоверных различий между частотой преобладания различных групп УПМ у пациенток в группах 1 и 2 выявлено не было.

Обсуждение результатов Результаты исследования показывают, что во влагалище женщин репродуктивного возраста лактофлора представлена преимущественно такими видами, как *L. crispatus*, *L. iners*, *L. gasseri*, *L. jensenii*, что согласуется с результатами других исследований [1, 2, 12, 13]. Примечательно, что у пациенток с умеренным дисбиозом среди лактофлоры чаще преобладают виды *L. iners* и *L. gasseri*. Зарубежными исследователями уже было продемонстрировано, что обнаружение этих видов лактобацилл коррелирует с повышенным риском развития бактериального вагиноза и неблагоприятным исходом беременности [14–16]. Ранее нами было показано, что *L. gasseri* может преобладать именно при умеренном дисбиозе [11]. Частое выявление *L. gasseri* в качестве преобладающего вида среди пациенток без признаков ИВП, состояние микробиоценоза которых соответствует критериям умеренного дисбиоза, позволяет предположить, что данный тип микробиоценоза может являться

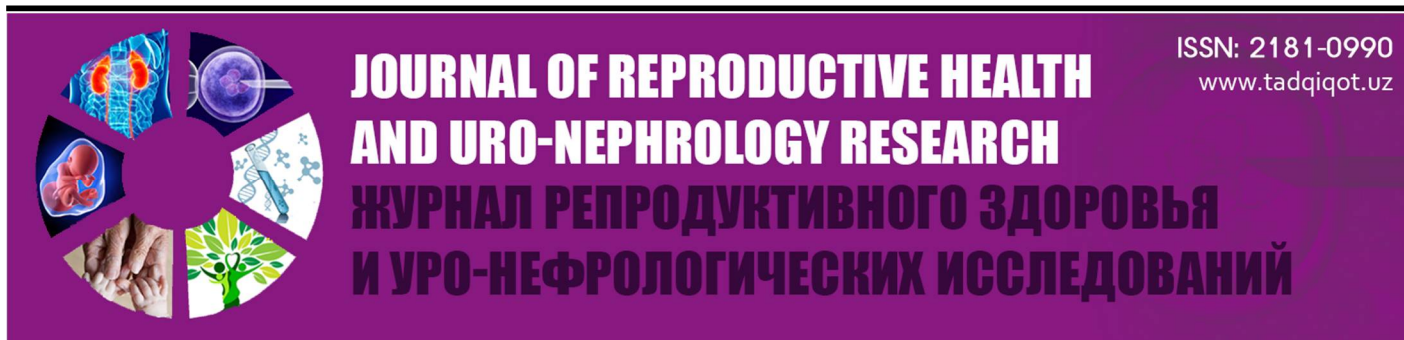
вариантом нормы и не требует коррекции. В то же время умеренный дисбиоз с представленной преимущественно *L. iners* лактофлорой часто сопровождается клиническими признаками ИВП. Более того, преобладание *L. iners* ассоциировано с повышенным риском развития выраженных дисбиотических нарушений во влагалище [11]. В недавних исследованиях было установлено, что данный вид лактобацилл быстро адаптируется к меняющимся условиям в биотопе и может выживать в присутствии повышенных количеств УПМ [17, 18]. Поэтому выявление у пациенток с умеренным дисбиозом лактофлоры, представленной исключительно *L. iners*, является крайне неблагоприятным признаком, а такие варианты микробиоценоза однозначно требуют коррекции. В ходе настоящего исследования не было выявлено зависимости между долей лактофлоры в микробиоценозе и наличием признаков ИВП у пациенток с умеренным дисбиозом влагалища. Однако не исключено, что полученный результат обусловлен малым количеством пациенток в исследуемых группах, тогда как в других исследованиях данная зависимость может быть установлена. Среди условно-патогенной микрофлоры независимо от наличия ИВП у женщин с умеренным дисбиозом преобладали чаще других микроорганизмы группы GPP. Более чем в половине случаев условно-патогенная микрофлора у обследуемых пациенток была преимущественно представлена бактериями данной группы. В исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что *Gardnerella vaginalis*, вид, входящий в состав группы GPP, обладает крайне высоким адгезивным потенциалом [19, 20] и стимулирует рост других УПМ, в том числе и *Prevotella bivia*, также входящей в состав группы GPP [19]. Было выдвинуто предположение, что именно *G. vaginalis* может являться первичным микроорганизмом, колонизирующим биологическую поверхность и обеспечивающим условия для колонизации другими микроорганизмами [21, 22]. Данные факты и гипотезы объясняют столь частое выявление группы GPP как доминантной среди условно-патогенной микрофлоры у пациенток с умеренным дисбиозом. Возможно, что при усугублении дисбиотических нарушений будет увеличиваться вклад других УПМ, например, *Atopobium vaginae* — микроорганизма, также высоко ассоциированного с дисбиозом влагалища [23–26]. В настоящем исследовании *A. vaginae* в 2 раза чаще преобладал среди условно-патогенной микрофлоры пациенток с признаками ИВП, чем среди клинически здоровых женщин. Однако различия не были статистически достоверными. Можно предположить, что отсутствие достоверности было обусловлено малым объемом группы клинически здоровых пациенток.

Выводы Преобладание *Lactobacillus iners* в составе лактофлоры влагалища женщин с умеренным дисбиозом ассоциировано с наличием клинических признаков инфекционно-воспалительной патологии нижних отделов гениталий, тогда как преобладание *L. gasseri* характерно для женщин с умеренным дисбиозом, но клинически здоровых. Таким образом, названные микроорганизмы могут быть микробиологическими маркерами в случаях, когда нет однозначных признаков необходимости коррекции микробиоценоза.

Использованная литература

1. Равель Дж., Гайер П., Абдо З., Шнайдер Г.М., Кениг С.С., Маккалле С.Л. и соавт. Вагинальный микробиом женщин репродуктивного возраста. *Proc Natl Acad Sci US A*. 2016, 15 марта; 108 Приложение 1: 4680-7. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
2. Чжоу С., Бенг С.Дж., Шнайдер М.Г., Дэвис С.К., Ислам М.Р., Форни Л.Дж. Характеристика вагинальных микробных сообществ у взрослых здоровых женщин с использованием независимых от культивирования методов. *Микробиология*. 2014 г., август; 150 (часть 8): 2565-73. DOI: 10.1099/микрофон.0.26905-0.
3. Zhou X, Brown CJ, Abdo Z, Davis CC, Hansmann MA, Joyce P, et al. Различия в составе вагинальных микробных сообществ обнаружены у здоровых женщин европеоидной и негроидной расы. *ISME J*. июнь 2017 г.; 1 (2): 121-3. DOI: 10.1038/ismej.2007.12.
4. Zhou X, Hansmann MA, Davis CC, Suzuki H, Brown CJ, Schütte U, et al. Вагинальные бактериальные сообщества японских женщин напоминают таковые у женщин других расовых групп. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2010 март; 58 (2): 169-81. DOI: 10.1111/j.1574-695X.2009.00618.x.
5. Фредрикс Д.Н., Фидлер Т.Л., Марраццо Дж.М. Молекулярная идентификация бактерий, ассоциированных с бактериальным вагинозом. *N Engl J Med*. 2015 г., 3 ноября; 353 (18): 1899-911. DOI: 10.1056/NEJMoa043802.
6. Хандельсман Дж. Метагеномика: применение геномики к некультивируемым микроорганизмам. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2014 Декабрь; 68 (4): 669-85. DOI: 10.1128/MMBR.68.4.669-685.2004.

7. Окли Б.Б., Фидлер Т.Л., Марраццо Дж.М., Фредрикс Д.Н. Разнообразие вагинальных бактериальных сообществ человека и ассоциации с клинически определенным бактериальным вагинозом. *Appl Environ Microbiol.* 2018 г., август; 74 (15): 4898-909. DOI: 10.1128/AEM.02884-07.
8. Зозая-Хинчлифф М., Мартин Д.Х., Феррис М.Дж. Распространенность и обилие некультивируемых бактерий, подобных *Megasphaera*, во влагалищной среде человека. *Appl Environ Microbiol.* 2018 март; 74 (5): 1656–1659. DOI: 10.1128/AEM.02127-07.
9. Фальсен Э., Паскуаль С., Шоден Б., Олен М., Коллинз М.Д. Фенотипическая и филогенетическая характеристика новых видов *Lactobacillus* из человеческих источников: описание *Lactobacillus iners* sp. ноябрь *Int J Syst Bacteriol.* 2019 г., январь; 49 ч. 1: 217-21. DOI: 10.1099/00207713-49-1-217.
10. Ворошилина Е. С., Донников А. Е., Плотко Е. Э., Тумбинская Л. В., Хаютин Л. В. Биоценоз влагалища с точки зрения расхода полимеразной цепной реакции: что есть норма? *Акушерство и гинекология.* 2011 г.; (1): 57-65.
11. Зорников Д. Л., Тумбинская Л. В., Ворошилина Е. С. Взаимосвязь частых видов лактобацилл с набором долей лактофлоры в вагинальном микробиоценозе и условно-патогенных заболеваниях, ассоциированных с дисбиозом влагалища. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2015 г.; 4 (55): 99-105.
12. Biagi E, Vitali B, Pugliese C, Candela M, Donders GG, Brighi P. Количественные вариации вагинальной бактериальной популяции, ассоциированные с бессимптомными инфекциями: исследование полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2019 март; 28 (3): 281-5. DOI: 10.1007/s10096-008-0617-0.
13. Shi Y, Chen L, Tong J, Xu C. Предварительная характеристика вагинальной микробиоты у здоровых китайских женщин с использованием независимых от культивирования методов. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 июнь; 35 (3): 525-32. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00971.x.
14. Петричев Л., Домиг К.Дж., Ниршер Ф.Дж., Сандхофер М.Дж., Фидессер М., Крондорфер И. и соавт. Характеристика вагинальной микробиоты *Lactobacillus*, связанной с преждевременными родами. *Научный представитель* 2014 г. 30 мая; 4: 5136. DOI: 10.1038/srep05136.



УДК: 616.366-002-036.11+616

**Негмаджанов Баходур Болтаевич**Самаркандский Государственный Медицинский университет
Самарканд Узбекистан**Насимова Нигина Рустамовна**Самаркандский Государственный Медицинский университет
Самарканд Узбекистан**Жалолова Ирода Абдужабборовна**Самаркандский Государственный Медицинский университет
Самарканд Узбекистан**РОЛЬ ЭСТРОГЕННОГО ДЕФИЦИТА В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ПРОЛАПСА ГЕНИТАЛИЙ**

For citation: Negmajanov Bahodur Boltaevich, Nasimova Nigina Rustamovna, Jalolova Iroda Abdujabborovna, The role of estrogenic deficiency in the development and progression of genital prolapse, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 220-223

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8322996>**АННОТАЦИЯ**

Полученные нами результаты исследования позволили установить, что мутантные аллель А и генотип А/А полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 ассоциируются с повышенным риском формирования тяжелой степени пролапса гениталий и их можно рассматривать как самостоятельные генетические маркеры имеющие патогенетический вклад в утяжелении течения заболевания, тогда как основной генотип G/G является протективным маркером, препятствующим переходу заболевания в тяжелую форму.

Ключевые слова: пролапс гениталий, эстрогеновый рецептор, частота, аллель, генотип, носительства.

Negmajanov Bahodur BoltaevichSamarkand State Medical university
Samarkand Uzbekistan**Nasimova Nigina Rustamovna**Samarkand State Medical university
Samarkand Uzbekistan**Jalolova Iroda Abdujabborovna**Samarkand State Medical university
Samarkand Uzbekistan**THE ROLE OF ESTROGENIC DEFICIENCY IN THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF GENITAL PROLAPSE****ANNOTATION**

Our results of the study allowed us to establish that the mutant A allele and the A/A genotype of the rs9340799 polymorphism in the estrogen receptor gene ESR1 are associated with an increased risk of developing a severe degree of genital prolapse and can be considered as independent genetic markers that have a pathogenetic contribution to the aggravation of the disease, while the main genotype G/G is a protective marker that prevents the transition of the disease into a severe form.

Key words: genital prolapse, estrogen receptor, frequency, allele, genotype, carriers.

Negmajanov Bahodur BoltaevichSamarkand davlat tibbiyot universiteti
Samarkand O'zbekiston**Nasimova Nigina Rustamovna**Samarkand davlat tibbiyot universiteti
Samarkand O'zbekiston

Jalolova Iroda Abdujabborovna
Samarqand davlat tibbiyot universiteti
Samarqand O'zbekiston

JINSIY A'ZOLAR PROLAPSASINING RIVOJLANISHI VA RIVOJLANISHIDA ESTROGEN ETISHMOVCHILIGINING ROLI

ANNOTASIYA

Biz olgan tadqiqot natijalari ESR1 estrogen retseptorlari genidagi rs9340799 polimorfizmining mutant a alleli va a/a genotipi og'ir jinsiy a'zolar prolapsasini shakllantirish xavfining oshishi bilan bog'liqligini aniqlashga imkon berdi. kasallikning og'irligini oshirishda patogenetik hissa qo'shadigan mustaqil genetik belgilar sifatida qaralishi mumkin, G/G asosiy genotip esa kasallikning rivojlanishiga to'sqinlik qiluvchi himoya belgisidir. kasallikning og'ir shaklga o'tishi.

Kalit so'zlar: genital prolaps, estrogen retseptorlari, chastota, allel, genotip, tashuvchilar.

На сегодняшний день весьма распространенной гинекологической патологией, при которой примерно 37% женщин за счет усугубления общего состояния и ухудшения качества жизни обращаются в медицинские учреждения для хирургического лечения [6, 10].

Нормальная функция тазового дна поддерживается за счет полноценного взаимодействия костей, мышц, связок и фасций таза, а также их иннервации [1,4]. Различные их дефекты, возникающие под воздействием тех или иных факторов (возраст, менопауза, ожирение, генетический статус, вредные привычки, тяжелая физическая работа, гиподинамия, хронические запоры, патология соединительной ткани, наличие в анамнезе операций), несомненно служат основой для развития ПГ у женщин [3]. Между тем, не всегда имеется возможность определить точные патогенетические механизмы формирования этой сложной патологии, в основе которых лежат весьма до конца не ясные сложные процессы.

Современных исследователей привлекают более тонкие механизмы развития пролапса гениталий, где задействовано участие целого ряда полиморфных генов, нарушения регуляции которых приводят к структурным и количественным изменениям составляющих (коллагена, фибронектина, эластина и т.д.) тканей тазового дна [7, 8, 9].

В литературе, представлены результаты исследований, направленные на изучение вклада в развитие ПГ полиморфного гена рецепторов эстрогена [2]. Исследованиями, доказывающие участие приведенных генетических вариантов полиморфизмов в патогенезе пролапса гениталий, встречаются и противоречивые данные относительно их влияния на развитие изменений в структуре и содержании составляющих тканей тазового дна, служащих основой для развития ПГ [5].

Нам представилось весьма важным изучить наличие ассоциативной связи между полиморфным геном ESR1 (rs9340799) и риском формирования различных форм ПГ.

Материал и методы. Проведено исследование с участием 171 женщины (медиана возраста 25±68 лет) проживающих в республике Узбекистан. Среди всей выбранной когорты 84 женщины (1-я -

основная группа пациенток) были с установленным диагнозом пролапс гениталий, верифицированным в результате обследования в родильном комплексе №3 и частной клинике «Доктор шифо бахт» (г. Самарканд) с 2018 по 2023 г.г. Оставшиеся 87 женщин были из числа здоровых (5-я группа здорового контроля). Основная группа женщин с пролапсом гениталий в зависимости от степени тяжести разделены на три группы: 2-я (n=28) с легкой степенью тяжести, 3-я (n=39) со средней степенью тяжести и 4-я (n=17) с тяжелой степенью тяжести заболевания в анамнезе, сопоставимого возраста и пола в общей группе пациентов ПА.

Выполнены исследования молекулярно-генетические на базе лаборатории медицинской генетики республиканского специализированного научно-практического медицинского центра гематологии (Республика Узбекистан, Ташкент). В соответствии с общепринятой методикой из лейкоцитов крови производили выделение ДНК. При этом с помощью системы «Applied Biosystems» 2720 (США) проводился анализ (SNP-ПЦР) гена ESR1 (rs9340799) с применением тест-систем «Литех» (Россия). Математический анализ результатов был проведен с помощью программы «Open Epi 2009, Version 9.3».

Результаты и обсуждение. Изучая соответствие распределения наблюдаемых (Ho) генотипических частот (G/G, G/A и A/A) полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) к их ожидаемым (He) частотам по равновесию Харди-Вайнберга (PXB) в группах пациенток с ПГ (n=84), нами обнаружены несколько отклонившееся от PXB (p<0.05). Это было связано с некоторым избытком в наблюдаемой частоте ослабленного мутантного генотипа A/A ($\chi^2=5.5$; P=0.003; df=1)

Характер распределения частот аллелей и генотипов по полиморфному гену эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) среди контрольных здоровых женщин (n=87) доли основного G и мутантного A аллеля определены в 90.2%/157 и 9.8%/17 случаях соответственно, при обнаружении носительства всеми тремя возможными вариантами генотипов G/G, G/A и A/A, соответственно в 82.8%/72; 14.9%/13 и 2.3%/2 случаях (Таблицу 1).

Таблица 1.

Частот вариантов аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 в группах пациенток с пролапсом гениталий и здоровых

Группа	Аллели				Генотипы					
	G		A		G/G		G/A		A/A	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-я - основная группа пациенток с ПГ, n=84	147	87.5	21	12.5	67	79.8	13	15.5	4	4.7
2-я группа пациенток с легкой степенью тяжести ПГ, n=28)	51	91.1	5	8.9	24	85.7	3	10.7	1	3.6
3-я группа пациенток со средней степенью тяжести ПГ, n=39	72	92.3	6	7.7	33	84.6	6	15.4	0	0.0
4-я группа пациенток с тяжелой	24	70.6	10	29.4	10	58.8	4	23.5	3	17.7

степенью тяжести ПГ, n=17										
5-я - группа здорового контроля, n=87	157	90.2	17	9.8	72	82.8	13	14.9	2	2.3

Между тем, в 1-й основной группе (n=84) женщин с ПГ по сравнению со здоровыми, частота основного G аллеля несколько снижалась с 90.2%/157 до 87.5%/147, а ослабленного A аллеля, наоборот повышалась с 9.8%/17 до 12.5%/21. Закономерно с аллельной частотой по сравнению со здоровыми доля основного генотипа G/G снижалась с 82.8%/72 до 79.8%/67, при повышении частот гетерозиготного (G/A: с 14.9%/13 до 15.5%/13) и мутантного (A/A: с 2.3%/2 до 4.7%/4) генотипов.

Далее нами оценены особенности распределения частот аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) среди женщин с ПГ в зависимости от степени выраженности патологии. Так, по сравнению со здоровым контролем во 2-й группе пациенток с легкой степенью тяжести ПГ (n=28) частота основного аллеля G слегка увеличивалась до 91.1%/51 случаев при снижении ослабленной формы (A) до 8.9%/5. Соответственно с этими особенностями доля основного G/G увеличивалась до 85.7%/24, при снижении частоты гетерозиготного варианта (G/A) до 10.7%/3 и повышении доли ослабленной мутантной формы генотипа A/A до 3.6%/1.

Параллельно, анализ распределения аллельных и генотипических частот в 3-й группе женщин с ПГ со средней степенью тяжести (n=39) по сравнению со здоровой группой показал схожую картину наблюдаемой во 2-ой группе. В частности, обнаружено повышение долей основных аллеля G до 92.3%/72 и генотипа G/G до 82.8%/72, при одновременном снижении частоты ослабленного генотипа A до 7.7%/6 и повышении доли гетерозиготной формы генотипа G/A до 15.4%/6 случаев. Здесь же важно отметить, полное отсутствие случаев носительства ослабленным мутантным генотипов A/A среди женщин со средней степенью тяжести ПГ.

Изучая характер распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизму гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) в 4-й группе пациенток с тяжелой степенью тяжести ПГ (n=17) по сравнению со здоровыми женщинами обнаружено заметное

снижение частот основных аллеля G до 70.6%/24 против 90.2%/157 и генотипа G/G до 58.8%/10 против 82.8%/72 соответственно. Данная картина сопровождалась выраженным повышением частот ослабленной формы аллеля A до 29.4%/10 против 9.8%/17, гетерозиготного генотипа G/A до 23.5%/4 против 14.9%/13 и мутантного генотипа A/A до 17.7%/3 против 2.3%/2 (Таблица 1).

Сравнительные исследования между 1-й основной группой женщин с ПГ (n=84) и здоровыми (n=87), позволили определить отсутствие статистически значимых различий в частотах аллелей и генотипов по полиморфизму гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799).

Так, в основной группе женщин по сравнению со здоровыми ослабленный аллель A, незначимо повышался среди женщин с ПГ в 1.3 раз (12.5% против 9.8%; $\chi^2=0.6$; P=0.5; OR=1.3; 95%CI: 0.67 – 2.59), основной генотип G/G снижался менее чем в единицу (79.8% против 82.8%; $\chi^2=0.3$; P=0.7; OR=0.8; 95%CI: 0.38 – 1.77), увеличение гетерозиготного варианта генотипа G/A достигало единицы (15.5% против 14.9%; $\chi^2<3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.45 – 2.4), а частота мутантного генотипа A/A хотя и увеличивалась в 2.1 раза (4.8% против 2.3%; $\chi^2=0.8$; P=0.4; OR=2.1; 95%CI: 0.39 – 11.5), но за счет малого количества сравниваемых лиц оно не достигало значимого уровня.

Таким образом, сравнивая значимость различий в распределении полиморфного локуса гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между основной 1-й группой пациенток с ПГ и здоровыми женщинами не выявлено его ассоциации с риском формирования пролапса гениталий ($\chi^2<3.84$; P>0.05).

Степень значимости различий в частотах аллелей и генотипов полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) в 3-й группе пациенток с ПГ со средней степенью тяжести (n=39) по сравнению со здоровыми женщинами (n=87) вновь не выявлен статистически достоверный характер различий в частотах аллелей и генотипов (Таблица 2).

Таблица 2

Частот вариантов аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 между группами пациенток с пролапсом гениталий средней степенью тяжести и здоровых

Аллели и генотипы	Обследованные группы				χ^2	P	R^R	95%CI	O^O	95% CI
	II степень ПГ		Контроль							
	n	%	n	%						
G	72	92.3	157	90.2	0.3	0.6	1.0	0.25-4.15	1.3	0.49 - 3.43
A	6	7.7	17	9.8	0.3	0.6	1.0	0.59-1.62	0.8	0.29 - 2.03
G/G	33	84.6	72	82.8	0.1	0.8	1.0	0.24 - 4.3	1.1	0.41 - 3.22
G/A	6	15.4	13	14.9	0.0	0.95	1.0	0.25-4.22	1.0	0.36 - 2.96

Доказательством отсутствия статистически значимых различий является снижение частоты ослабленного аллеля A менее чем в единицу (7.7% против 9.8%; $\chi^2=0.3$; P=0.6; OR=0.8; 95%CI: 0.29-2.03), увеличение частоты основного генотипа G/G в 1.1 (84.6% против 82.8%; $\chi^2=0.1$; P=0.8; OR=1.1; 95%CI: 0.41-3.22) и G/A в единицу (15.4% против 14.9%; $\chi^2<3.84$; P=0.95; OR=1.0; 95%CI: 0.36-2.96).

Отсутствие различий статистически достоверного характера в распределении аллелей ($\chi^2<3.84$; P>0.05) и генотипов ($\chi^2<3.84$; P>0.05) полиморфного гена эстрогенового рецептора ESR1

(rs9340799) в 3-й группе пациенток со средней степенью тяжести ПГ по сравнению со здоровыми свидетельствует об отсутствии самостоятельного их вклада в формировании пролапса гениталий средней степени тяжести.

Таким образом, статистический анализ различий в носительстве аллелей и генотипов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между группами пациенток с пролапсом гениталий с тяжелой степенью тяжести и здоровых обнаружил наличие статистически достоверных различий в частотах ослабленных аллеля A и генотипа A/A,

которые повышают вероятный риск развития тяжелой степени ПГ в 3.8 ($\chi^2=9.7$; $P=0.01$) и 9.1 ($\chi^2=7.3$; $P=0.01$) раза соответственно. Следовательно полиморфизм гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) можно рассматривать в качестве самостоятельного генетического маркера способствующего развитию тяжелой формы пролапса гениталий.

Далее нами проведен статистический анализ установленных различий в частотах аллельных и генотипических вариантов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между женщинами с легкой, средней и тяжелой степенями тяжести ПГ.

В ходе оценки значимости различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) в группах женщин с легкой и средней степенями тяжести ПГ мы не смогли установить их статистически достоверный характер ни для аллельных (для А аллеля – 8.9% против 7.7%; $\chi^2=0.1$; $P=0.8$; OR=1.2; 95%CI: 0.34-4.06) ни для генотипических вариантов (для генотипа G/G – 85.7% против 84.6%; $\chi^2<3.84$; $P=0.95$; OR=1.1; 95%CI: 0.28-4.29; для генотипа G/A – 10.7% против 15.4%; $\chi^2=0.3$; $P=0.6$; OR=0.7; 95%CI: 0.15-2.88).

Однако, подобный анализ между женщинами с легкой и тяжелой степенями тяжести ПГ позволил установить весьма достоверные различия в распределении мутантного аллеля А, при носительстве которого риск развития тяжелой степени ПГ увеличивался в 4.3 раза (8.9% против 29.4%; $\chi^2=6.4$; $P=0.03$; OR=4.3; 95%CI: 1.38-13.05. Помимо этого, среди носителей основного генотипа G/G за счет его протективного действия риск развития тяжелой формы ПГ статистически достоверно снижался в 4.2 раза (85.7% против 58.8%; $\chi^2=4.1$; $P=0.05$; OR=4.2; 95%CI: 1.05-16.73).

Похожая картина наблюдалась и при сравнении различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена эстрогенового рецептора ESR1 (rs9340799) между женщинами со средней и тяжелой степенями тяжести. Так, обнаружено, что мутантный аллель А статистически достоверно может увеличивать риск развития тяжелой степени ПГ в 5.0 раза (7.7% против 29.4%;

$\chi^2=9.1$; $P=0.01$; OR=5.0; 95%CI: 1.76-14.21, тогда как основным генотип G/G статистически значимо может снижать риск развития тяжелой формы ПГ в 3.9 раз (84.6% против 58.8%; $\chi^2=4.4$; $P=0.05$; OR=3.9; 95%CI: 1.1-13.53). Вместе с тем, в отношении гетерозиготного генотипа G/A (10.7% против 23.5%; $\chi^2=1.3$; $P=0.3$; OR=0.4; 95%CI: 0.08-1.94) не установлено статистически значимых различий между исследованными группами женщин со средней и тяжелой степенями тяжести ПГ.

Заключение: Особенности распределения и уровня различий в распределении частот аллелей и генотипов полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 среди женщин с различными формами пролапса гениталий при несостоятельности тазового дна и здоровыми, позволил установить наличие статистически достоверного повышения риска развития тяжелой формы заболевания среди носителей ослабленными мутантными аллелем А и генотипом A/A. В частности, по сравнению со здоровыми женщинами среди носителей аллеля А и генотипа A/A риск развития тяжелой формы ПГ статистически достоверно повышается в 3.8 ($\chi^2=9.7$; $P=0.01$) и 9.1 ($\chi^2=7.3$; $P=0.01$) раза соответственно, тогда как по сравнению с женщинами с легкой и средней степенями тяжести ПГ у носительниц аллелем А риск развития тяжелой степени статистически достоверно повышается в 4.3 ($\chi^2=6.4$; $P=0.03$) и в 5.0 ($\chi^2=9.1$; $P=0.01$) раз соответственно, при том, что среди носительниц основного генотипа G/G, напротив за счет его протективного действия риск перехода в тяжелую степень при легкой и средней степенях тяжести статистически значимо снижается в 4.2 раза ($\chi^2=4.1$; $P=0.05$) и 3.9 (84.6% против 58.8%; $\chi^2=4.4$; $P=0.05$).

Можно заключить, что мутантный аллель А и генотип A/A полиморфизма rs9340799 в гене эстрогенового рецептора ESR1 ассоциируются с повышенным риском формирования тяжелой степени пролапса гениталий и их можно рассматривать как самостоятельные генетические маркеры имеющие патогенетический вклад в утяжелении течения заболевания, тогда как основной генотип G/G является протективным маркером, препятствующим переходу заболевания в тяжелую форму.

Использованная литература:

1. Беженарь В. Ф. и соавт. Операция забрюшинной влагалищной кольпопексии с применением системы Prolift при коррекции пролапса тазовых органов у женщин: Пособие для врачей. – СПб, 2011.
2. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В. И. Кулакова, И. Б. Манухина, Г. М. Савельевой. – М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2011. – 1088 с. (серия «Национальные руководства»). Пролапс тазовых органов у женщин: этиология, патогенез, принципы диагностики: Пособие для врачей / В. Ф. Беженарь и соавт. –
3. СПб, 2010. Современные методы лечения недержания мочи и пролапса органов малого таза: Пособие
4. для врачей / О. Б. Лоран и соавт. – М., 2012. Ширинов В. Н., Леваков С. А., Нечаева О. Е., Крутова Т. В.,
5. Оболенков В. Ю. Возможности ультразвукового метода исследования для определения тактики лечения при стрессовом недержании мочи у женщин с опущением переднего свода влагалища // Клиническая практика. – 2010. № 3.
6. Argirovic R. B., Gudovic A. M. et al. Transvaginal repair of genital prolapse with polypropylene mesh using a tension-free technique // Eur. j. obst & gyn and reprod. biol. – 2010. – Nov. № 153 (1). – P. 104–107.
7. Khandwala S., Williams Ch. et al. Review of 250 consecutive cases of vaginal mesh surgery for genital organ prolapse // J. gyn. surg. – 2014. – Jun. № 30 (3). – p. 134–140.
8. Lowenstein L., Alcalay M.. Relation of anterior vaginal mesh for pelvic organ prolapse repair to critical genital structures // J. sex. med. – 2012. – May. № 9 (5). –P. 1235–1238.
9. Akin Y, Young M, Elmussareh M, Charalampogiannis N, Gözen AS. The novel and minimally invasive treatment modalities for female pelvic floor muscle dysfunction; beyond the traditional. Balkan Med J. 2018;35:358–66.
10. Allen-Brady K, Chua JWF, Cuffolo R, Koch M, Sorrentino F, Cartwright R. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies of pelvic organ prolapse. Int Urogynecol J. 2022;33:67–82.
11. Deng Z-M, Dai F-F, Yuan M-Q, Yang D-Y, Zheng Y-J, Cheng Y-X. Advances in molecular mechanisms of pelvic organ prolapse (Review). Exp Ther Med. 2021;22:1009.
12. Huang L, Zhao Z, Wen J, Ling W, Miao Y, Wu J. Cellular senescence: a pathogenic mechanism of pelvic organ prolapse (Review). Mol Med Rep. 2020;22:2155–62.
13. Isali I., Abdeldayem J., El-Nashar S. Gene expression in urinary incontinence and pelvic organ prolapse: a review of literature //Current Opinion in Obstetrics and Gynecology. – 2020. – Т. 32. – №. 6. – С. 441-448.
14. Jokhio AH, Rizvi RM, MacArthur C. Prevalence of pelvic organ prolapse in women, associated factors and impact on quality of life in rural Pakistan: population-based study. BMC Womens Health. 2020;20:1–8.
15. Marcu RD, Mischianu DLD, Iorga L, Diaconu CC, Surcel M, Munteanu AN, et al. Oxidative stress: a possible trigger for pelvic organ prolapse. J Immunol Res. 2020;2020:3791934.



JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND URO-NEPHROLOGY RESEARCH

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ISSN: 2181-0990

www.tadqiqot.uz

УДК:616.5-618.5-005.1-0721



Нигматова Гулнара Максудовна
Ташкентская Медицинская Академия
Ташкент, Узбекистан

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ПЛОДНЫХ ОБЛОЧЕК ПРИ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА

For citation: Nigmatova Gulnara Maksudovna, Clinical and laboratory assessment of the state of fetal membranes in mission of pregnancy of infectious genesis, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 224-229



<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8318869>

АННОТАЦИЯ

У беременных с привычным невынашиванием инфекционного генеза в околоплодных водах отмечается достоверное снижение уровня глюкозы и креатинина, отражающее степень зрелости плода и его инфицированность; повышение уровня белка, определяющее степень деструкции и инфицированность плода; увеличение содержания среднемолекулярных пептидов, малонового диальдегида, свободного оксипролина и гексоз в гликозаминогликанах, указывающие на наличие дистрофических процессов, структурных изменений коллагеновых структур в фетоплацентарной системе и риск формирования инфарктов, определяя раннее излитие околоплодных вод и потерю беременности.

Ключевые слова: привычное невынашивание, околоплодные воды, фетоплацентарная система, креатинин, глюкоза, среднемолекулярные пептиды, перекисное окисление липидов, малоновый диальдегид, свободный оксипролин, гексозы в гликозаминогликанах.

Nigmatova Gulnara Maksudovna
Tashkent Medical Academy
Tashkent, Uzbekistan

CLINICAL AND LABORATORY ASSESSMENT OF THE STATE OF FETAL MEMBRANES IN MISSION OF PREGNANCY OF INFECTIOUS GENESIS

ABSTRACT

Reliable decreasing of amniotic fluid glucose and creatinine in pregnant women with infections conditioned habitual non-carrying of pregnancy was observed. Decreased level of abovementioned data defines degree of fetus contamination and destruction, increased amount of mean molecular mass proteins, malonic aldehyde, free oxyproline and hexoses in glycosaminoglycans which are shows presence of dystrophic processes, structural changes of collagenous structures of fetoplacental system and risk of infarcts formation, which provides early discharge of amniotic fluid and lost of pregnancy.

Key words: recurrent miscarriage, amniotic fluid, fetoplacental system, creatinine, glucose, medium molecular weight peptides, lipid peroxidation, malondialdehyde, free hydroxyproline, hexoses in glycosaminoglycans.

Nigmatova Gulnora Maqsudovna
Toshkent tibbiyot akademiyasi
Toshkent, O'zbekiston

ИНФЕКЦИОННО-ГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОЗНАЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ БЕРЕМЕННОСТИ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

АННОТАЦИЯ

Амниотическая жидкость у беременных с привычным невынашиванием инфекционного генеза характеризуется достоверным снижением уровня глюкозы и креатинина, отражающее степень зрелости плода и его инфицированность; повышение уровня белка, определяющее степень деструкции и инфицированность плода; увеличение содержания среднемолекулярных пептидов, малонового диальдегида, свободного оксипролина и гексоз в гликозаминогликанах, указывающие на наличие дистрофических процессов, структурных изменений коллагеновых структур в фетоплацентарной системе и риск формирования инфарктов, определяя раннее излитие околоплодных вод и потерю беременности.

Kalit so'zlar: takroriy abort, amniotik suyuqlik, fetoplasental tizim, kreatinin, glyukoza, o'rta molekulyar og'irlikdagi peptidlar, lipid peroksidatsiyasi, malondialdegid, erkin gidroksiprolin, glikozaminoglikanlardagi geksozlar.

Одной из актуальных проблем в современном акушерстве является невынашивание беременности. Частота невынашивания в различных странах составляет 5-30% и не имеет тенденции к снижению. В регионах Республики Узбекистан колеблется в широких пределах и в среднем составляет 9,3% [6,7].

Невынашивание беременности является острой социальной и медицинской проблемой, отрицательно влияет на здоровье, репродуктивную функцию, трудовую и общественную деятельность женщины, сказывается на семейно-брачных отношениях [1,4].

Невынашивание беременности – это многофакторное состояние гестационного периода. По данным литературы, в патогенезе его играют роль иммунные механизмы и нарушения гемостаза, около 25% -эндокринные факторы, 20% -анатомические факторы, хромосомные и другие генетические нарушения [2,5].

В последнее десятилетие на фоне ухудшения экологической ситуации в стране и в мире, урбанизации, увеличения числа иммунодефицитных состояний и стрессов в генезе невынашивания все большее значение приобретают бактериальные и вирусные инфекции и связанные с персистенцией возбудителя осложнения в основных системах организма.

Этиологические факторы и патогенетические механизмы невынашивания беременности видоизменяются в соответствии с изменениями окружающей среды и условий существования человека [3,8].

В литературе последних лет появились сообщения о роли нарушений плодных оболочек в развитии невынашивания беременности, которые выполняют строго определенную функцию и, соответственно, отличается по своему строению, биохимическому составу и расположению [9,10].

В связи с вышеуказанным **целью** нашего исследования явилось выяснение роли инфекции при разрыве плодных оболочек у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Материал и методы исследования. Нами обследована 201 беременная, из них 121 беременная с привычным невынашиванием и преждевременными родами сроком от 18 до 34 недель (основная группа) на фоне инфекции и 80 женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям (группа сравнения).

Сбор материала произведен во время прерывания беременности. Критериями отбора пациенток в настоящее исследование явились наличие в анамнезе 2 и более самопроизвольных прерываний беременности на фоне инфекции.

В околоплодных водах (ОВ) определяли содержание общего белка биуретовым методом (1982), уровень олигопептидов по методу Н.И. Габриэлян и соавт. (1984), содержание гексоз и гексозаминов, количество свободного оксипролина по методу П.Н. Шараева (1981) и содержание малонового диальдегида (МДА) по методу Л.И. Андреева и соавт. (1989).

Морфологические и биохимические исследования проведены совместно с ЦНИЛ ТМА.

Результаты исследования и их обсуждение. Возраст обследованных женщин основной группы находился в пределах от 21 до 30 лет, в группе сравнения преобладали женщины в возрасте 21-25 лет (60%).

У женщин с привычным невынашиванием выявляются ЦМВ – 63,6%, ВПГ – 52,9%, что в 6,4 и 5,3 раза чаще, чем у беременных группы сравнения. Несколько в меньшей степени выявлялись хламидии (27,3%), уреаплазма (12,4%) и микоплазмы (5%). Довольно часто выявлялись ассоциаты этих инфекций, особенно ЦМВ с ВПГ или хламидиями.

Анализируя, исходы предыдущей беременностей у женщин с привычным невынашиванием выявлено, что на одну обследованную женщину приходилось 4 беременностей, тогда как в группе сравнения данный показатель был в 1,54 раза меньше и составил 2,6 беременностей. В основной группе из 484 беременностей закончились родами только 144 (29,7%), что в 3,17 раза реже, чем в группе сравнения. При этом преждевременные роды произошли в 76 случаях (15,7%), срочные – в 68 (14,1%), что в 6 раз реже, чем в группе сравнения. В основной группе

самопроизвольный выкидыш произошел в 198 (40,9%) случаях, неразвивающаяся беременность – в 129 (26,7%) случаях, аборт по медицинским показаниям был произведен в 13 (2,7%) случаях.

Самопроизвольный выкидыш до 5-6 недель отмечен в 11%, в сроки 7-12 недель – в 11,9% случаях, в сроки 13-20 недель – в 21,4% и в сроки 21-27 недель – в 16,2% случаях. Неразвивающаяся беременность имела место максимально до 12 недель (в 33% случаях), в 6,4% случаях наблюдалась в сроки 13-27 недель.

В основной группе среди 144 сохранившихся беременностей в 76 (52,8%) случаях беременность заканчивалась преждевременными родами: в 10,4% - в сроки 22-27 недель, в 17,4% - в сроки 28-30 недель, в 14,6% - в сроки 31-33 недель и в 20,8% случаях – в сроки 34-36 недель.

Всего перинатальная смертность составила 52,8%. Из них при преждевременных родах перинатальная смертность составила 50%, что в 18 раз чаще, чем при срочных родах (2,8%). При этом антенатальная, перинатальная и постнатальная смертность составила 18; 4,2 и 30,6%, соответственно общей перинатальной смертности.

По анамнестическим данным установлено, что в 72 (50%) случаях отмечена преэклампсия различной степени тяжести и эклампсия. При этом преэклампсия легкой степени отмечалась в 43 (29,9%) случаях, преэклампсия тяжелой степени – в 27 (18,7%) случаях, эклампсия – в 2 (1,4%) случаях. ПОНРП отмечена в 23 (16%) случаях, что в 3,2 раза чаще, чем в контрольной группе, а гипотрофия плода различной степени выраженности отмечена в 64 (44,4%) случаях.

При поступлении в стационар тяжесть состояния наблюдаемых нами женщин была обусловлена степенью выраженности инфекционного процесса и сопутствующей соматической патологией. Развитие невынашивания беременности инфекционно-воспалительной этиологии было диагностировано в сроки гестации от 18 до 34 недель. Так, 38 (31,4%) женщин поступили в стационар при сроке 18-22 нед., 32 (26,4%) – 23-26 недель, 34 (28,1%) – 27-30 недель и 17 (14%) – 31-34 недель.

Анализ особенностей течения настоящей беременности у обследованных женщин показал развитие угрожающего раннего выкидыша у 54 (44,6%), угрожающего позднего выкидыша у 33 (27,3%) и преждевременных родов у 34 (28,1%) беременных.

У 67 (56,4%) женщин отмечен ранний токсикоз. Во время беременности ОРВИ перенесли 98 (81%) женщин, обострение варикозной болезни, заболеваний желудочно-кишечного тракта и хронический пиелонефрит перенесли 81; 9,9; 30,5 и 35,5% беременных, соответственно. Анемия различной степени выраженности отмечена у 112 (92,6%) беременных. Из них анемия I-ой степени отмечена у 94 (77,7%), II-ой степени – у 18 (14,9%) обследованных. Кроме того, у 74 (61,2%) беременных основной группы обнаружено сочетание более 2-х заболеваний.

Во время настоящей беременности развились многоводие (42,1%), хроническая внутриутробная гипоксия плода (25,8%), ЗВУР (52,1%).

При оценке чистоты влагалища у обследованных беременных нормоциноз не выявлен в основной и отмечен у 10% беременных группы сравнения. Промежуточный тип микробиоценоза выявлен лишь у 20,7% беременных основной, что в 4,1 раза реже, чем в группе сравнения. У каждой второй беременной основной группы был установлен бактериальный вагиноз (47,1%), что в 9,4 раза чаще, чем в группе сравнения. Полимикробная картина мазка с высоким содержанием лейкоцитов, макрофагов и выраженного фагоцитоза обнаруживалась у каждой третьей женщины с привычным невынашиванием.

Среди инфекций, передающихся половым путем, в основном, преобладали ЦМВ и ВПГ (63,6 и 52,9%, соответственно). У каждой 4-й женщины выявлялся хламидиоз, уреаплазмоз и микоплазмоз выявлялись редко.

У беременных с невынашиванием часто выявлялись микст-инфекций. Сочетание 4-5 инфекций отмечено у 8 (6,6%) обследованных женщин. Наиболее часто высевались сочетание ЦМВ+ВПГ (25,6%), ЦМВ+хламидии (14%), ВПГ+хламидии

(8,3%). Лишь у 30 обследованных (25,8%) беременных выявлены моноинфекции в виде ЦВМ (14%), ВПГ (9,9%) и хламидиоза (0,8%).

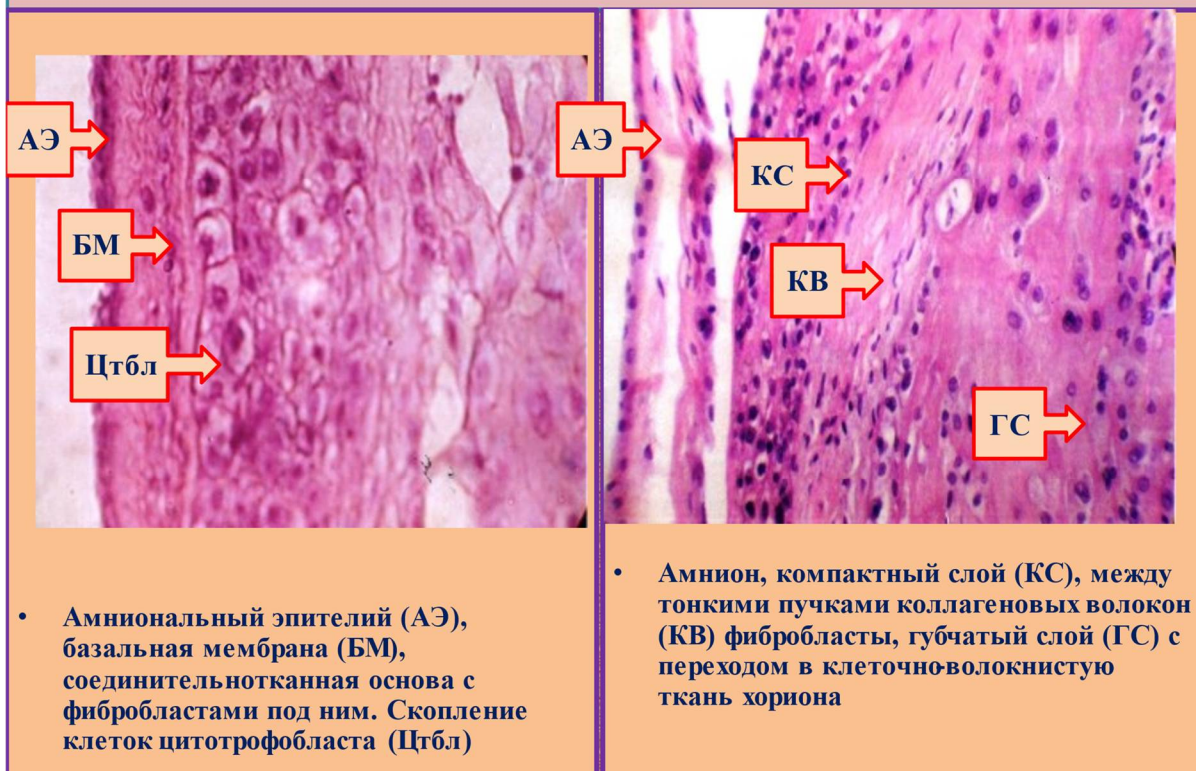
Клинико-экспериментальными исследованиями нами установлена роль морфо-функциональных особенностей амниона и фетальной части плаценты в синтезе амниотической жидкости. Ввиду этого морфологическое изучение амниона, гладкого хориона и децидуальной ткани плаценты чрезвычайно важно для выяснения сущности развития патологических процессов, происходящих в них при угрозе невынашивания беременности, в случаях преждевременного разрыва плодных оболочек и развитии явлений воспаления.

У группы женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям, плодные оболочки варьировали по толщине, в основном из-за размеров компактного слоя, хориальной и децидуальной оболочек. Поскольку по краям плацентарного диска часть основной децидуальной оболочки на границе гладкого и ворсинчатого хориона в процессе развития плаценты у женщин с физиологическим течением беременности не разрушалась, она плотно прирастала к хориону, образуя замыкающую пластинку, препятствуя, тем самым излиянию крови из лакун плаценты. В ряде случаев децидуальная оболочка состояла всего из 1-2 рядов децидуальных клеток и редко расположенных капилляров. Участками она содержала эктазированные эндометриальные железы, ввиду чего толщина плодной оболочки возрастала.

Амниональная оболочка неплацентарного амниона была представлена однорядным низкоцилиндрической формы или уплощенным эпителием в виде волнистой линии, иногда с образованием выпячиваний в область околоплодного пространства. Амниональный эпителий состоял из отдельных клеток, под ним располагался тонкий базальный слой – базальная мембрана, переходящая в компактное вещество, представленное в виде различного по толщине гомогенного пространства. Под ним располагался слой рыхлой соединительной ткани и периферического цитотрофобласта кубической формы, состоящего из плотного ряда полиморфных ядерных клеток с эозинофильной цитоплазмой, часть его обладала светлой цитоплазмой и содержала вакуоли. В его составе просматривались небольшие прослойки фибриноида, расположенные небольшими группами, атрофичные ворсины.

Компактный соединительнотканый слой амниона был представлен соединительной тканью, слоем фибробластов и клеточных элементов, расположенных между пучками коллагеновых и ретикулярных волокон, а также губчатым слоем, волокна которого продолжались в соединительную ткань хориона. Известно, что при наличии инфекции снижаются функции плаценты (дыхательная, питательная, выделительная, защитная, гормональная), что приводит к гипоксии, внутриутробной задержке роста плода, патологии оводненности (много- и маловодие).

МОРФОЛОГИЯ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ НОРМАЛЬНО ПРОТЕКАЮЩЕЙ БЕРЕМЕННОСТИ



У женщин с признаками многоводия и преждевременным излитием околоплодных вод ввиду рыхлой структуры соединительной ткани компактного слоя амниотической оболочки иногда полностью отслаивалась, образуя в результате этого амниохориональные пространства, содержащие прослойки фибриноида. Наблюдалось увеличение степени вакуолизации клеток цитотрофобласта, по сравнению с контролем, и возрастание размеров некоторых из них. Выявлялись участки увеличения выростов амниотической оболочки в околоплодное пространство и гипертрофия амниодитов.

В группе женщин с маловодием основными морфологическими признаками были воспалительные изменения в

амнионе и хорионе. У женщин с гематогенным инфицированием через кровеносные сосуды эндометрия, в плодных оболочках в основном преобладали явления децидуита, виллусита с отложением фибриноидных масс а также участки деструктивных изменений с отторжением амнионального эпителия, увеличением отечно-дистрофических явлений в компактном и подлежащем хориальном слое с наличием кровоизлияний.

Результаты исследования морфологического строения плодных оболочек и плаценты (амниона, хориона, децидуальной оболочки) показали их взаимосвязь с функциональными особенностями каждого из изучаемых отделов плаценты. При невынашивании беременности инфекционного генеза развиваются хориоамнионит,

отек компактного слоя, очаговый децидуит, некроз и гибель части амниоцитов и ряда децидуальных клеток, совпадающие с уменьшением содержания околоплодных вод. Гипертрофия и

утолщение компактного слоя плодных оболочек, возрастание количества вакуолизированных форм цитотрофобласта совпадает с увеличением объема околоплодных вод.



Известно, что плодные оболочки содержат в своем составе различные формы коллагена. Являясь фибриллярным белком, он создает прочность каркаса, упругость и гибкость этих тканей. Под воздействием различных факторов содержание связанного с коллагеном оксипролина резко снижается и возрастает его свободная форма, что приводит к потере эластичности коллагеновых волокон.

Проведенные в этом плане исследования показали, что у группы женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям, содержание свободного оксипролина в околоплодных водах составляет $0,438 \pm 0,021$ мкмоль/мл. Это связано с постоянным обновлением коллагеновых волокон. У беременных с привычным невынашиванием на фоне инфекции содержание его прогрессивно возрастает в зависимости от срока гестации, составляя $0,573 \pm 0,028$; $0,613 \pm 0,044$ и $0,628 \pm 0,042$ мкмоль/мл. Изучаемый показатель превышает значения группы сравнения в 1,31 ($P < 0,05$); 1,4 ($P < 0,01$) и 1,43 ($P < 0,01$) раза.

Исследование уровня свободного оксипролина в плодных оболочках беременных с привычным невынашиванием показало резкое его увеличение у беременных с ранними выкидышами в 2,73 раза ($0,202 \pm 0,019$ мкмоль/мг белка) ($P < 0,001$) относительно значений группы женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям. В то же время у беременных с поздними выкидышами и преждевременными родами уровень свободного оксипролина превышал соответствующие значения группы сравнения лишь в 1,84 ($0,136 \pm 0,015$ мкмоль/мг белка) и 1,86 раза ($0,138 \pm 0,013$ мкмоль/мг белка) ($P < 0,01$) соответственно. Полученные результаты свидетельствуют о повышенной деградации структур коллагена и вымывание его в биосреды, в частности в амниотическую жидкость.

О наличии склеротических изменений в плаценте свидетельствуют высокие значения свободного оксипролина, выраженность которых зависела от срока гестации. Так, данный

показатель статистически значимо возрастал в 1,78; 2,14 и 2,29 раза соответственно у беременных с ранними и поздними выкидышами, и преждевременными родами ($0,255 \pm 0,029$, $0,306 \pm 0,024$ и $0,328 \pm 0,034$ мкмоль/мг белка).

Одним из показателей качества плодных оболочек являются гликозаминогликаны. Они составляют основу межклеточного матрикса и играют важную роль в целостности структурных компонентов клетки. В последние годы возрос интерес исследователей к изучению содержания гексоз в гликозаминогликанах (Г-ГАГ). В околоплодных водах женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям, их содержится $0,023 \pm 0,003$ мкмоль/мл. У беременных с привычным невынашиванием содержание Г-ГАГ возрастает, составляя $0,047 \pm 0,004$; $0,049 \pm 0,004$ и $0,058 \pm 0,005$ мкмоль/мл, что превышает величины группы сравнения в 2,04 ($P < 0,001$); 2,13 ($P < 0,001$) и 2,52 ($P < 0,001$) раза соответственно срокам гестации. Наибольшее увеличение было характерно для беременных с преждевременными родами.

В плодных оболочках и гомогенате плаценты данный показатель достоверно снижался. Так, содержание Г-ГАГ в плодных оболочках достоверно снижалось, более выражено у беременных с ранними выкидышами. Так, содержание гексоз в гликозаминогликанах было в 1,64 ($0,108 \pm 0,006$ мкмоль/мл); 1,55 ($0,114 \pm 0,015$ мкмоль/мл) и 1,46 раза ($0,121 \pm 0,014$ мкмоль/мл) ниже, чем у группы женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям, соответственно срокам гестации.

Вместе с тем нами также выявлено снижение уровня Г-ГАГ в гомогенате плацент, особенно у беременных с ранними выкидышами. Так, его значения были достоверно ниже в 2,4; 1,85 и 1,58 раза соответственно у беременных с ранними и поздними выкидышами, и преждевременными родами; и составили $0,084 \pm 0,007$, $0,109 \pm 0,017$ и $0,128 \pm 0,011$ мкмоль/мг белка. На наш

взгляд, это связано с расщеплением гликопротеиновых комплексов и выходом их компонентов в биологические жидкости.

Как известно, накопление лизофосфатидов связано с увеличением активности фосфолипаз, щелочной фосфатазы и проницаемости клеточных мембран, при этом происходит активация процессов перекисного окисления липидов. Уровень

МДА в околоплодных водах беременных с ранним и поздним выкидышами, а также при преждевременных родах статистически значимо возрастает в 2,55; 3,55 и 4,58 раза, относительно значений группы сравнения и составляет 0,171; 0,238 и 0,307 нмоль/мл. Как видно из приведенных данных, содержание МДА прогрессивно возрастает по мере увеличения срока гестации.

Таблица 1

Некоторые показатели плаценты у беременных с привычным невынашиванием

Показатели	Контрольная, n=20	Ранний выкидыш, n=38	Поздний выкидыш, n=32	Преждевременные роды, n=51
МДА, нмоль/мг белка	0,110±0,007	0,271±0,012*	0,243±0,018*	0,314±0,027*
Оксипролин свободный, мкмоль/мг белка	0,143±0,011	0,255±0,029*	0,306±0,024*	0,328±0,034*
Оксипролин связанный, мкмоль/мг белка	0,737±0,054	0,277±0,018*	0,346±0,022*	0,371±0,027*
Г-ГАГ, мкмоль/мг белка	0,202±0,023	0,084±0,007*	0,109±0,017*	0,128±0,011*

Примечание: * - различия между показателями женщин с физиологическим течением беременности и невынашиванием ($P<0,001$).

Анализ некоторых биохимических показателей плодных оболочек у беременных с привычным невынашиванием показал статистически значимое увеличение уровня МДА в 3,07 (0,132 нмоль/л); 2,93 (0,126 нмоль/л) и 3,02 (0,130 нмоль/л) раза относительно значений группы женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям, соответственно у женщин с ранним и поздним выкидышем, а также преждевременными родами. Причем, нами не выявлено существенных различий в уровне МДА в зависимости от срока гестации.

Также нами выявлено, что содержание МДА в гомогенате плаценты с ранними и поздними выкидышами, и преждевременными родами статистически значимо возрастало в

2,46; 2,21 и 2,85 раза соответственно, относительно значений у группы женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям, и составило 0,271, 0,243, 0,314 нмоль/мг белка. Причем, наибольшие изменения нами были отмечены у беременных с ранними выкидышами и преждевременными родами.

Уровень МДА в околоплодных водах беременных с ранним и поздним выкидышами, а также при преждевременных родах статистически значимо возрастает в 2,55; 3,55 и 4,58 раза, относительно значений группы женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям, и составляет 0,171; 0,238; 0,307 нмоль/мл соответственно.

Таблица 2

Некоторые показатели плодных оболочек у беременных с привычным невынашиванием

Показатели	Контрольная, n=20	Ранний выкидыш, n=38	Поздний выкидыш, n=32	Преждевременные роды, n=51
МДА, нмоль/мг белка	0,043±0,004	0,132±0,014*	0,126±0,007*	0,130±0,012*
Оксипролин свободный, мкмоль/мг белка	0,074±0,006	0,202±0,019*	0,136±0,015*	0,138±0,013*
Оксипролин связанный, мкмоль/мг белка	0,473±0,035	0,179±0,016*	0,234±0,021*	0,238±0,020*
Г-ГАГ, мкмоль/мг белка	0,177±0,022	0,108±0,006*	0,114±0,015*	0,121±0,014*

Примечание: * - различия между показателями женщин с физиологическим течением беременности и невынашиванием ($P<0,001$).

Значит, у женщин с привычным невынашиванием инфекционного генеза усиление процессов перекисного окисления липидов в системе амниотической жидкости - плодные оболочки - плацента приводит к распаду гликопротеинов и коллагена в плодных оболочках и плаценте, способствующие прерыванию беременности.

Сравнительный анализ наличия и частоты встречаемости клеток плода и амниона в околоплодных водах у беременных с привычным невынашиванием в наших исследованиях показал взаимосвязь их со сроками гестации, внутриутробного инфицирования и страдания плода.

В наших исследованиях анализ общего белка в амниотической жидкости беременных с ранним выкидышем показал увеличение его содержания в 1,2 раза относительно значений у группы женщин, беременность которых прервана по медицинским показаниям, (33,78±2,68 г/л). У беременных с поздними выкидышами содержание общего белка в околоплодных водах превышало показания группы сравнения в 1,47 раза (41,34±3,12

г/л) ($P<0,01$), а у беременных с преждевременными родами – в 1,61 раза (45,33±3,07 г/л) ($P<0,01$).

Наряду с этим возрастало содержание свободного оксипролина и Г-ГАГ, что указывает на наличие изменений коллагеновых структур в ФПС и риск формирования инфарктов, определяя раннее излитие околоплодных вод. У беременных с привычным невынашиванием содержание свободного оксипролина в АЖ прогрессивно возрастало в зависимости от срока гестации, составляя 0,573±0,028; 0,613±0,044 и 0,628±0,042 мкмоль/мл.

У обследованного нами контингента беременных содержание Г-ГАГ в АЖ возрастает, составляя 0,047±0,004; 0,049±0,004 и 0,058±0,005 мкмоль/мл, что превышает величины группы сравнения в 2,04 ($P<0,001$); 2,13 ($P<0,001$) и 2,52 ($P<0,001$) раза соответственно группам.

Вместе с этим у обследованных нами женщин выявлены изменения прозрачности и клеточного состава АЖ, отражающие инфицированность, гипоксию и гипотрофию плода; снижение уровня глюкозы (7,98±0,83; 8,33±0,74; 7,64±0,67 мг%) и креатинина

(34,56±3,51, 56,12±4,33, 87,98±7,34 мкмоль/л), отражающие степень зрелости плода и его инфицированность.

Являясь продуктами частичного протеолиза, СМП оказывают цитотоксическое действие как на плод, так и на материнский организм. Так в наших исследованиях, у женщин с ранними выкидышами уровень СМП в околоплодных водах возрастает достоверно в 1,34 раза ($0,313 \pm 0,008$ усл.ед), с поздними выкидышами – в 1,82 раза ($0,427 \pm 0,023$ усл.ед) ($P < 0,001$), с преждевременными родами – в 2,47 ($P < 0,001$) раза ($0,578 \pm 0,033$ усл.ед), соответственно по сравнению с показателями группы сравнения.

Выраженность биохимических показателей и цитологического характера амниотической жидкости на фоне инфекции зависит от срока невынашивания беременности. Изменения биохимического профиля околоплодных вод свидетельствуют о нарушениях в ФПС и наличии воспалительно-деструктивных изменений в ней.

Выводы:

1. Полученные в результате наших исследований данные показывают необходимость исследования некоторых биохимических параметров системы амниотическая жидкость - плодные оболочки - плацента у женщин с привычным невынашиванием инфекционного генеза для прогнозирования преждевременного разрыва плодных оболочек, приводящих к

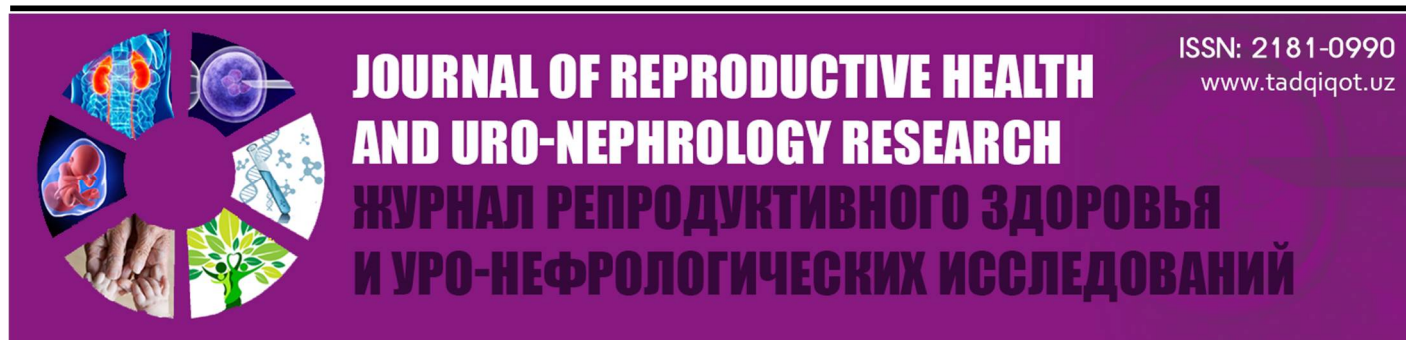
потере плода. Таким образом, ведущая роль в развитии невынашивания беременности и преждевременному разрыву плодных оболочек на фоне инфекции принадлежит воспалительным изменениям в децидуальной оболочке с развитием очагового некротического децидуита, отека компактного слоя амниона, гибели амниоцитов в плодных оболочках, а также отложением фибриноидного некроза как вокруг сосудов, так и на поверхности ворсин.

2. Выявленная интенсификация свободно-радикального окисления в системе амниотическая жидкость - плодные оболочки - плацента и активация процессов протеолиза, характеризующихся высоким уровнем в околоплодных водах показателей СМП, приводит к идентичным (однонаправленным) изменениям структуры коллагена и гликозаминов в плодных оболочках и плаценте, способствуя прерыванию беременности.

3. У беременных с привычным невынашиванием беременности инфекционного генеза по параметрам биохимического состава амниотической жидкости можно косвенно судить о состоянии плодных оболочек. Снижение уровня глюкозы и креатинина, повышение уровня белка, увеличение содержания СМП, МДА, свободного оксипролина и Г-ГАГ в околоплодных водах указывают на наличие дистрофических процессов, структурных изменений коллагеновых структур в плодных оболочках, определяя раннее излитие околоплодных вод.

Использованная литература:

1. Абдуллаева М.А. Профилактика внутриутробной инфекции плода у беременных с хламидийно-уреаплазменной инфекцией//Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья -2018.- №1. -С.12-14
2. Буданов П.В. Актуальные проблемы лечения беременных с рецидивирующей хламидийной инфекцией// Лечащий врач. - 2017. - №10. - С.78-80
3. Долгушина Н., Макацария А. Ведение беременности и родов у больных с вирусными инфекциями // Лечащий врач. - 2017. - № 8. - С. 2-3
4. Заплатников А. Л., Коровина Н. А., Корнева М. Ю., Чебуркин А. В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика // Ж. Лечащий врач. - 2015. - № 8. - С. 54-62
5. Линде В. А., Романова О. А., Лебедева Н. Е. О причинах самопроизвольного прерывания беременности в 1 триместре// Проблемы репродукции: научно-практический журнал. - 2019. – Т. 15.- № 2. - С. 87-89
6. Нигматова Г.М. НОВЫЕ ПОДХОДЫ В ЛЕЧЕНИИ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ХЛАМИДИОЗА - Материалы 70 юбилейной научно-практической конференции с международным участием - Душанбе – 2022 –Т.2 – с. 182-183
7. Нигматова Г.М. НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ – Новый день в медицине - 4 (54) – 2023 -С.33-36
8. Осипова З. А., Мурина Е. А., Скрипченко Н. В., Аксенов О. А. Возможности диагностики инфекционного процесса при внутриутробном инфицировании герпетическими вирусами //Ж. Детские инфекции. - 2017. - Т 6.- № 3. - С. 69-72
9. Прилепская, В. Н., Фофанова И.Ю. Микоплазменная инфекция и беременность// Акушерство и гинекология.- 2017. - № 4. - С. 5-8
10. Сидорова И. С., Макаров И.О., Воеводин С.М. Диагностика и лечение внутриутробной инфекции в различные периоды беременности // Акушерство и гинекология. - 2014. - № 2. -С.40-45



УДК: 616.13:616.8 - 009.24:575.17



Нишанова Фируза Пулатовна
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр
акушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан

Хегай Татьяна Рудольфовна
Институт иммунологии и
геномики человека АН РУз

Каримова Лutfiya Азизовна
Республиканский специализированный
научно-практический медицинский центр а
кушерства и гинекологии,
Ташкент, Узбекистан

ГЕНЫ ПОЛИМОРФИЗМА СОСУДИСТОГО ТОНУСА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В РАЗВИТИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ В УЗБЕКСКОЙ ПОПУЛЯЦИИ

For citation: Nishanova Firuza Pulatovna, Khagai Tatyana Rudolfovna, Karimova Lutfiya Azizovna, Genes of polymorphism of vascular tone and endothelial dysfunction in the development of pre-eclampsia in the Uzbek population, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 230-235

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8319793>

АННОТАЦИЯ

Преэклампсия является серьезным осложнением беременности, влияющим на здоровье как матери, так и плода. Целью исследования явилось изучение роли наиболее исследованных полиморфизмов генов, ответственных в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной дисфункции с риском возникновения преэклампсии. Результаты исследования показали наличие в структуре гена NOS3 рисков (аллель G/генотип GG) и протективных (аллель T) маркеров в развитии ПЭ. Носительство мутантного аллеля T полиморфизма rs1799998 гена альдостеронсинтазы также ассоциирован с риском развития ПЭ. Гаплотипический анализ данных локусов выявил наличие рискового TG (P=0.02, OR=1.7) и протективного CT (P=0.015, OR=0.21) гаплотипов в развитии ПЭ.

Ключевые слова: преэклампсия, гены сосудистого тонуса, гены эндотелиальной дисфункции.

Nishanova Firuza Pulatovna
Republican specialized
scientific and practical medical center
obstetrics and gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

Khagai Tatyana Rudolfovna
Institute of Immunology and
human genomics AS RUz

Karimova Lutfiya Azizovna
Republican specialized
scientific and practical medical center a
obstetrics and gynecology,
Tashkent, Uzbekistan

GENES OF POLYMORPHISM OF VASCULAR TONE AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN THE DEVELOPMENT OF PRE-ECLAMPSIA IN THE UZBEK POPULATION

ANNOTATION

Preeclampsia is a serious complication of pregnancy that affects the health of both mother and fetus. The aim of the study was to study the role of the most studied gene polymorphisms responsible for the regulation of vascular tone and endothelial dysfunction with the risk of preeclampsia. The results of the study showed the presence in the NOS3 gene structure of risk (G allele/GG genotype) and protective (T allele) markers in the development of PE. The carriage of the mutant allele T of the rs1799998 polymorphism of the aldosterone synthase gene is also associated with the risk of developing PE. Haplotype analysis of these loci revealed the presence of risky TG ($P=0.02$, $OR=1.7$) and protective CT ($P=0.015$, $OR=0.21$) haplotypes in the development of PE.

Key words: preeclampsia, vascular tone genes, endothelial dysfunction genes.

Nishanova Firuza Pulatovna

Respublika ixtisoslashgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy va amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

Xegay Tatyana Rudolfovna

O'ZR FA Immunologiya va
Inson genomikasi Instituti

Karimova Lutfiya Azizovna

Respublika ixtisoslashgan akusherlik va ginekologiya
ilmiy va amaliy tibbiyot markazi,
Toshkent, O'zbekiston

O'ZBEK AHOLISIDA PREEKLAMPSIYA RIVOJLANISHIDA TOMIR TONUSI VA ENDOTELIY DISFUNKSIYASI POLIMORFIZMINING GENLARI

ANNOTATSIIYA

Preeklampsiya homiladorlikning jiddiy asoratlaridan biri bo'lib, ona va homilaning sog'lig'iga ta'sir qiladi. Tadqiqotning maqsadi qon tomir tonusini va endotelial disfunktsiyani tartibga solish uchun javobgar bo'lgan eng ko'p o'rganilgan gen polimorfizmlarining rolini o'rganish edi. Tadqiqot natijalari NOS3 gen tuzilishida PE rivojlanishida xavf (G alleli/GG genotipi) va himoya (T alleli) belgilari mavjudligini ko'rsatdi. Aldosteron sintaza genining rs1799998 polimorfizmining mutant allel T ni tashish ham preeklampsiya rivojlanish xavfi bilan bog'liq. Ushbu lokuslarning haplotip tahlili preeklampsiya rivojlanishida xavfli TG ($P = 0,02$, $OR = 1,7$) va himoya KT ($P = 0,015$, $OR = 0,21$) haplotiplarining mavjudligini aniqladi.

Kalit so'zlar: preeklampsiya, qon tomir tonus genlari, endotelial disfunktsiya genlari.

Актуальность. От 10 до 15% беременных женщин впервые обнаруживают артериальную гипертензию после 20 недель беременности [2,10]. Артериальная гипертензия, сопровождаемая протеинурией, известна как преэклампсия (ПЭ), которая может прогрессировать в серьезное заболевание, от которого во всем мире ежегодно умирают около 50 000 женщин и до 1 миллиона детей, что делает ее одной из основных причин материнской и перинатальной смертности [6, 8, 9, 11].

Артериальная гипертензия увеличивает риск отслойки нормально расположенной плаценты и массивных кровотечений, может стать причиной развития нарушения мозгового кровообращения у женщины, отслойки сетчатки, эклампсии. Осложнениями АГ являются также прогрессирующая плацентарная недостаточность и синдром задержки роста плода, а в тяжелых случаях – дистресс и гибель плода [2, 4, 10].

Все попытки (до сегодняшнего дня) объяснить причины возникновения преэклампсии пока не дали каких-либо результатов. Многие эксперты полагают, что вероятность повторного возникновения преэклампсии варьирует от 5 до 80 процентов в зависимости от того, была ли преэклампсия в предыдущую беременность, насколько тяжелой она была. Проведенное в 2015 г. исследование данных более чем 75 тыс. женщин с ПЭ в предыдущую беременность показало, что у 16 % во время следующей беременности также развилась ПЭ, а у 20 % – артериальная гипертензия [8]. Шансы развития ПЭ при второй гестации значительно ниже (от 5 до 7 %) у женщин, у которых в первую беременность ПЭ протекала без тяжелых клинических признаков и серьезных осложнений, и менее 1 % у женщин с нормотензивной первой беременностью [7].

На сегодняшний день известно более 30 теорий развития этого осложнения. Современные модели связывают преэклампсию с комбинацией материнской предрасположенности, часто связанной с преувеличенной воспалительной реакцией на беременность, и измененной плацентарной функцией с высвобождением стрессовых факторов, которые запускают обширную активацию эндотелия сосудов матери [9]. Семейная предрасположенность к преэклампсии хорошо задокументирована, и данные указывают на вклад как материнского, так и фетального генома [10].

На сегодняшний день не существует ни одного теста, с достаточной чувствительностью и специфичностью обеспечивающего раннюю диагностику (риска развития) ПЭ.

Эпидемиологические исследования постоянно показывают 2-3 кратное увеличение риска преэклампсии в первой степени родства с пострадавшими женщинами. Комплексная модель наследования, вероятно, включает в себя множественные гены с маленькими индивидуальными величинами эффекта. Анализ 700000 беременностей из Шведского Регистра Рождаемости оценил наследуемость преэклампсии, передающуюся материнскими генами как 0.35 (95% С.И. 0.33-0.36) и эмбриональными генами как 0.20 (95% С.И. 0.11-0.24), с одинаковым участием генов, унаследованных по материнской и отцовской линии. Это наблюдение подчеркивает важность генетических исследований для идентификации вариантов генов предрасположенности у женщин и детей, страдающих преэклампсией.

Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о наличии связи эпидемиологии и течения ПЭ с этнической и расовой принадлежностью. Так, Brown и соавторами установлены этнические различия в частотах встречаемости данной патологии среди афроамериканок, белых и испаноязычных американок [5, 10]. Аналогичные результаты были получены в работе японских ученых. К сожалению подобных данных, по узбекской популяции не существует.

Таким образом, представляется чрезвычайно актуальным изучение структуры наследственной предрасположенности к преэклампсии с учетом клинических особенностей и этнической принадлежности. Учитывая также, что полиморфизм каждого из этих генов может обуславливать свои особенности клинической картины, сроков начала, тяжести течения заболевания и осложнений, на основе полученных результатов исследования будет возможность разработки новых методов прогнозирования и ранней диагностики ПЭ, оценки вероятности развития ПЭ еще до беременности, чтобы своевременно провести комплекс профилактических мероприятий и предгравидарную подготовку.

Цель исследования: Изучить связь между наиболее исследованных полиморфизмов генов, ответственных в регуляции сосудистого тонуса и эндотелиальной дисфункции: ангиотензиноген (AGT) rs4762 и rs699, рецептор рецептора ангиотензина II типа 1 (AGTR1) rs5186 и рецептор рецептора

ангиотензина II типа 2 (AGTR2) rs1403543, эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3: -786T>C (rs2070744) и 894 G>T(rs1799983); альдостеронсинтазы CYP11B2 C-344T(rs1799998) и гуанин-связывающего белка GNB3 C825T(rs5443).

Материалы и методы исследования

В исследование вошли 200 женщин узбекской этнопринадлежности, в возрасте от 18 до 37 лет, набранных в ГУ «Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр акушерства и гинекологии» МЗ РУз. Исследуемые лица были разделены на 2 группы: основная группа с преэклампсией (100 человек) и группа соматически здоровых пациенток с неотягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и физиологическим течением данной беременности (100 человек). Обе группы сформированы с соблюдением паритетности, условий забора. Преэклампсия диагностировалась при возникновении артериальной гипертензии (АД $\geq 140/90$ мм.рт.ст.) и протеинурии (свыше 0,3 г/сут) после 20 нед гестации. Контрольная группа характеризовалась отсутствием гипертензивных расстройств на всех этапах гестации.

Критериями включения для пациенток с ПЭ, отобранных для данного исследования были следующие:

- Гипертензия (систолическое кровяное давление 140 мм.Нг или более, диастолическое кровяное давление 90 мм.Нг или более), случившаяся хотя бы 2 раза после 20 недельной беременности у женщины, с ранее нормальным кровяным давлением.
- Протеинурия выше 300 mg/L в течение 24 часов, или 500 mg за 24 часа, в случае отсутствия инфекции мочевых путей.

Контрольные беременные женщины соответствовали следующим критериям включения:

- Отсутствие преэклампсии
- Одноплодная физиологически протекающая беременность, наступившая в естественном цикле.

Критериями исключения для пациенток обеих групп были следующие:

- Предыдущие почечные или кардиоваскулярные заболевания
- Предыдущий сахарный диабет, включая гестационный диабет
- Хорионаденома в настоящей беременности
- Многоплодная беременность

Все женщины соответствовали критериям включения, им были объяснены цели и задачи исследования, на которые они давали письменное добровольное информированное согласие для участия в данном исследовании.

Сбор этно-генеалогических и клинических данных осуществлен путем опроса и анализа текущих больничных записей в РСНПМЦАГ.

Генетические исследования проводились в Отделе геномноклеточных технологий Института иммунологии и геномики человека АН РУз. Выделение геномной ДНК проводилось стандартным солевым методом. Метод генотипирования был проведен с использованием метода qPCR (Stratagene M*3005P, Agilent Technologies, Germany; DT-Prime, ДНК-Технология, Россия).

Результаты исследования. Сравнительный анализ полученных данных показал, что средний возраст пациенток с ПЭ достоверно отличался от контрольной группы и составил: в группе с ПЭ – М (SE)=36,1(2,8) лет, в контрольной группе – 22,2(3,5) года ($p=0.01$). Количество женщин с вредными привычками в обеих группах было статистически не достаточным для выявления ассоциаций (2 в группе с ПЭ и 1 – в контрольной группе).

Большинство женщин были взяты под диспансерное наблюдение по беременности до 12 недель гестации (77% в 1-й группе и 72% - во 2-й; $p>0.05$). Индекс массы тела (ИМТ) при взятии на учет беременных 1-й группы был выше (31,3(3,8) кг/м²), чем во 2-й - 24,4(2,9) кг/м² ($p<0.001$).

Сравнение значений систолического и диастолического АД при взятии на учет показало, что у женщин 1-й группы

статистически достоверно отличался только уровень диастолического давления. Так в 1-й группе средний уровень систолического АД составил 121,2 (8,3) мм.рт.ст, а во второй группе - 113,7(7,8) мм.рт.ст. ($P=0,51$). В то время как средний уровень диастолического давления в первой группе был 78,7(5,3) мм.рт.ст, что достоверно отличается от контрольной группы, в которой он составил- 66,2(2,0) мм.рт.ст. ($P=0,028$).

При анализе перенесенных заболеваний было выявлено, что у всех обследованных в анамнезе имелись инфекционные заболевания детского возраста (корь, краснуха, скарлатина, ветряная оспа), $p=1$ во всех случаях. В результате изучения семейного анамнеза было обнаружено, что отягощенная наследственность по сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) чаще имела у беременных 1-й группы – 66%, чем у 2-й - 27% ($p<0,001$). В группе пациенток с ПЭ в семейном анамнезе были выявлены гипертензивные расстройства во время беременности, так у 10% сестер пациенток наблюдалась ПЭ, в то время как в контрольной группе таковых не было ($P=0,002$). Также у матерей 17% женщин первой группы был аналогичный диагноз во время беременности, тогда как в контрольной группе аналогичных случаев было 2% ($p<0,001$).

Изучение гинекологического и акушерского анамнеза пациенток двух групп не выявило существенных различий. Обращало лишь внимание то, что в первой группе большинство женщин были первобеременными - 72%, учитывая, что контрольная группа была набрана с учетом паритетности, во второй группе первые роды предстояли также 72% женщин.

Сравнительный анализ исходов беременности показал, средний срок беременности при родоразрешении в 1-й группе составил – 35,2(1,3) недель, во 2-й–39,1(1,1) недель ($P=0,02$). Пациентки 1-й группы чаще родоразрешались путем кесарева сечения - 73%, во 2-й группе кесарево сечение было произведено в 39% случаев ($OR=2$; $p<0,001$).

Достоверные отличия в уровне САД и ДАД ($P<0,001$ для каждого) и протеинурии ($P=0.015$) подтвердили поставленный диагноз. Разница в ИМТ беременных в группе с ПЭ не отличалась достоверно от контрольной группы ($P=0.56$).

Масса новорожденных, родившихся у пациенток 1-й группы, была меньше – 2,63 $\pm$ 0,21 кг, чем во 2-й группе - 3,34 $\pm$ 0,26 кг ($p=0,016$). В состоянии асфиксии (оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни менее 6 баллов) родились 44% детей у пациенток с ПЭ, в то время как в контрольной группе средняя оценка по шкале Апгар составила 7,9 (0,5) баллов ($P=0,01$).

Одним из наиболее известных успехов применения стратегии генов-кандидатов в развитии мультифакторных заболеваний было изучение гена, кодирующего ангиотензиноген (AGT). Роль ренин-ангиотензиновой системы в контроле давления крови была установлена уже в 70е годы при изучении модельных объектов. В 80е годы была охарактеризована структура человеческого гена AGT и установлена его позиция в геноме. В 1992 году, Jeunemaitre et al. (1992) на примере 379 пар sibсов с повышенным давлением показали, что регион, содержащий AGT сцеплен с этим признаком. В процессе сиквенирования AGT они нашли 15 полиморфизмов, и обнаружили, что два из них ассоциированы с повышенным давлением. В последующие годы было проведено несколько десятков исследований ассоциации и сцепления AGT с повышенным давлением крови и другими сердечно-сосудистыми патологиями.

Известно, что гормон ангиотензин II вызывает сужение сосудов и является основным регулятором синтеза альдостерона. Конечным результатом такого действия является увеличение объема циркулирующей крови и повышение системного артериального давления. Ангиотензин II взаимодействует с двумя клеточными рецепторами ангиотензина 1-го и 2-го типов, кодируемых, соответственно, генами AGTR1 и AGTR2. Замена аденина (A) на цитозин (C) в позиции 1166 в регуляторной области гена AGTR1 приводит к усилению его экспрессии. Сердечно-сосудистые эффекты ангиотензина II, опосредованные AT2-рецепторами, противоположны эффектам, обусловленным AT1-рецепторами, то есть взаимодействие ангиотензина II с рецепторами 2-ого типа обуславливает снижение артериального давления. Увеличение количества рецепторов ангиотензина II 2-го

типа на поверхности клетки определяется аллелем AGTR2 1675G, поскольку он ассоциирован с активацией транскрипции гена. При нуклеотидной замене G1675A в регуляторной области гена негативно меняется характер регуляции экспрессии гена. В результате у носителей данного низкофункционального полиморфизма наблюдается снижение количества рецепторов 2-го типа и частичная потеря ими функции (участие в продукции NO,

дилатация сосудов), что и способствует увеличению риска развития артериальной гипертензии.

В ходе исследования было изучено 4 полиморфизма генов, участвующих в регуляции сосудистого тонуса: ангиотензиногена (AGT) rs4762 и rs699, рецептора ангиотензина II 1 типа (AGTR1) rs5186 и рецептора ангиотензина II 2 типа (AGTR2) rs1403543 (Табл. 2).

Таблица 2.

Характеристика SNP изученных генов-кандидатов ПЭ

Ген	Локализация гена	Полиморфизм	db SNP
AGT(Ангиотензиноген)	1q42-q43	Thr174Met	rs4762
AGT(Ангиотензиноген)	1q42-q43	Met235Thr	rs699
AGTR1(Рецептор ангиотензина II тип1)	3q21-q25	A1166C	rs5186
AGTR2 (Рецептор ангиотензина II тип2)	Xq23	G1675A	rs1403543

Распределение генотипов в обеих группах по всем четырем полиморфизмам находилось в равновесии Харди-Вайнберга (Табл. 3)

Таблица 3.

Показатели теста Харди-Вайнберга в исследуемых группах.

ХРОМ	SNP	ГРУППА	A1	A2	χ^2	p
1	rs4762	1	C	T	0.23	0.63
1	rs4762	2	C	T	0.64	0.24
1	rs699	1	T	C	1.87	0.17
1	rs699	2	T	C	0.73	0.39
3	rs5186	1	A	C	0.01	0.92
3	rs5186	2	A	C	1.87	0.17
X	rs1403543	1	G	A	0.2	0.66
X	rs1403543	2	G	A	2.94	0.09

Примечание: группа: 1- случай; 2 – контроль; A1- доминантный аллель, A2 – рецессивный аллель

Анализ распределения частот аллелей и генотипов по полиморфизмам rs4762, rs699, rs5186, rs1403543 генов-регуляторов сосудистого тонуса в группе с ПЭ и в контрольной выборке выявил наличие рискованных и протективных маркеров для данной патологии. (Табл. 4) Так, значение относительного риска аллеля T и генотипа TT полиморфизма rs4762 составили соответственно 2,69 (P=0.005) и 3.1 (P=0.02); в то время как аллель G (OR=0.37; P=0.005) и генотип GG (OR=0.29; P=0.02) данного полиморфизма можно рассматривать как протективные маркеры в развитии данной патологии. Для сравнения полученных результатов были взяты аналогичные исследования в других популяциях. По данным S. Lévesque, исследовавшему франко-канадскую популяцию на

протяжении нескольких лет по полиморфизму rs4762 гена AGT достоверно значимых ассоциаций не было выявлено, в то время как аллель T полиморфизма rs699 был описан как рискованный в развитии ПЭ (OR=1.9; P=0.0033). Схожие данные были получены и в нашем исследовании - относительный риск аллеля T составил 2.74 (P=0.001), а генотипа TT – 3.37 (P=0.01).

Согласно полученным нами данным аллельные и генотипические частоты полиморфизмов rs5186, rs1403543 статистически достоверно не отличаются. Между тем у женщин русской этнопринадлежности, была выявлена достоверная связь аллеля A (OR=5.69; P=0.001) и генотипа AA (OR=4.78; P=0.001) полиморфизма rs1403543 гена AGTR2 с ПЭ.

Таблица 4.

Распределение частот аллелей и генотипов полиморфизмов rs4762, rs699, rs5186, rs1403543 в исследуемых группах.

SNP	аллель	(%)		OR	P(χ^2)
		Случ	Конт		
	генотип	n=78	n=29		
rs 4762	(G)	58	79	0.37	0.005
	(T)	42	21	2.69	
	(GG)	35	64	0.29	0.02
	(GT)	46	29	2.14	
	(TT)	19	7	3.10	
rs699	(C)	38	63	0.36	0.001
	(T)	62	37	2.74	

	(CC)	18	43	0.29	0.01
	(CT)	40	39	1.02	
	(TT)	42	18	3.37	
rs5186	(A)	87	82	1.57	0.29
	(C)	12	18	0.64	
	(AA)	80	64	2.15	0.08
	(AC)	16	36	0.36	
	(CC)	4	0	2.64	
rs1403543	(G)	48	63	0.56	0.06
	(A)	52	37	1.8	
	(GG)	23	32	0.63	0.09
	(GA)	50	61	0.65	
	(AA)	27	7	4.79	

В группе больных ПЭ и в контрольной группе наблюдается неравновесие по сцеплению между полиморфными локусами гена AGT ($r^2=0.937$; $D'=0.89$; $P=0.0000$). Сравнение частот гаплотипов между пациентами с ПЭ и контрольной группой выявило один рискованный гаплотип CC (64% vs 3.5% в контрольной группе,

$\chi^2=6.66$, $p=0.009$, $OR=1.57$, $CI:1.04-2.36$) и протективный гаплотип TC ($\chi^2=5.8$, $p=0.015$, $OR=0.29$; $CI:0.22-0.42$). По остальным гаплотипам статистически значимых отличий не обнаружено (Рис.1).

Рисунок 1.

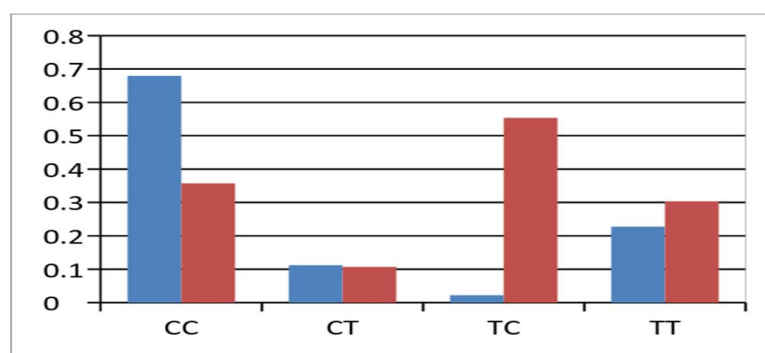


Рис.1. Распределение частот гаплотипов полиморфизмов rs4762 и rs699 в исследуемых группах

Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют наличие в структуре гена AGT рискованных (аллель T/генотип TT) и протективных (аллель G/генотип GG) маркеров в развитии ПЭ. Гаплотипический анализ данных локусов выявил высокие показатели неравновесия по сцеплению ($r^2=0.937$; $D'=0.89$; $P=0.0000$), а также наличие рискованного CC ($p=0.009$, $OR=1.57$) и протективного TC ($p=0.015$, $OR=0.29$) гаплотипов в развитии ПЭ. По аллельным вариантам генов AGTR1 и AGTR2 достоверно значимых ассоциаций выявлено не было.

В патогенезе преэклампсии большое значение имеет эндотелиальная дисфункция, которая проявляется увеличением «чувствительности» сосудистой стенки к прессорным влияниям медиаторов с одновременным уменьшением продукции вазодилаторов, таких как оксид азота (NO). Оксид азота является основным эндотелиальным фактором релаксации, участвующим в поддержании тонуса сосудистой стенки, тромбогенезе. В синтезе NO в эндотелии и, следовательно, в регуляции сосудистого тонуса, кровотока и артериального давления участвует эндотелиальная NO-синтаза 3-го типа (NOS3). Уменьшенная продукция эндотелиальной NO-синтазы, в свою очередь, обуславливает снижение концентрации окиси азота в кровяном русле, вследствие чего понижается вазодилатация, что может быть важным механизмом развития артериальной гипертензии.

Известно, что гормон ангиотензин II вызывает сужение сосудов и является основным регулятором синтеза альдостерона. Конечным результатом такого действия является увеличение объема циркулирующей крови и повышение системного артериального давления. В связи с этим большой интерес

представляют гены, продукты которых участвуют в регуляции сосудистого тонуса (AGTR1, CYP11B2, GNB3).

Принимая во внимание приоритетность эндотелиальной дисфункции в генезе преэклампсии, значение артериального давления как основного диагностического признака заболевания и данные предыдущих исследований по генетике данной патологии, мы предположили, что именно наличие полиморфизмов генов «эндотелиальной дисфункции» и «сосудистого тонуса» во многом сможет объяснить происхождение и течение данного заболевания.

В ходе исследования было изучено полиморфизмов генов «эндотелиальной дисфункции»: эндотелиальной синтазы оксида азота NOS3: -786T>C (rs2070744) и 894 G>T(rs1799983); альдостеронсинтазы CYP11B2 C-344T(rs1799998) и гуанин-связывающего белка GNB3 C825T(rs5443).

Из 5 изученных полиморфизмов отклонение от равновесия Харди-Вайнберга наблюдалось только в контрольной группе по двум полиморфизмам: (rs1799983) ($P=0.04$) и rs5443 ($P=0.005$).

Анализ распределения частот аллелей генотипов по полиморфизмам rs1799983, rs1799998, rs5443 генов «эндотелиальной дисфункции» и «сосудистого тонуса» в группе с ПЭ и в контрольной выборке выявил наличие рискованных и протективных маркеров для данной патологии. Так, значение относительного риска аллеля G и генотипа GG полиморфизма rs1799983 составили соответственно 2,55 ($P=0.01$) и 4,34 ($P<0.01$); в то время как аллель T ($OR=0.39$; $P=0.01$) данного полиморфизма можно рассматривать как протективный маркер в развитии данной патологии.

Нами также было выявлено достоверное увеличение частоты

встречаемости мутантного аллеля Т полиморфизма rs179998 гена альдостеронсинтазы (OR=1.92); P=0.04 у женщин с ПЭ по сравнению с женщинами с физиологическим течением беременности. Согласно полученным нами данным аллельные и генотипические частоты полиморфизмов rs2070744, rs5186 и rs5443 статистически достоверно не отличаются. Между тем у женщин русской этнопринадлежности, была выявлена достоверная связь генотипа СТ полиморфизма rs2070744 (OR=2.38; P=0.032) с развитием ПЭ.

Сравнение частот гаплотипов по полиморфизмам rs2070744 и rs1799983 между пациентками с ПЭ и контрольной группой выявлено рискованный гаплотип TG ($\chi^2=4.66$, P=0.02, OR=1.7) и протективный гаплотип СТ ($\chi^2=5.8$, P=0.01, OR=0.21). По остальным гаплотипам статистически значимых отличий не обнаружено.

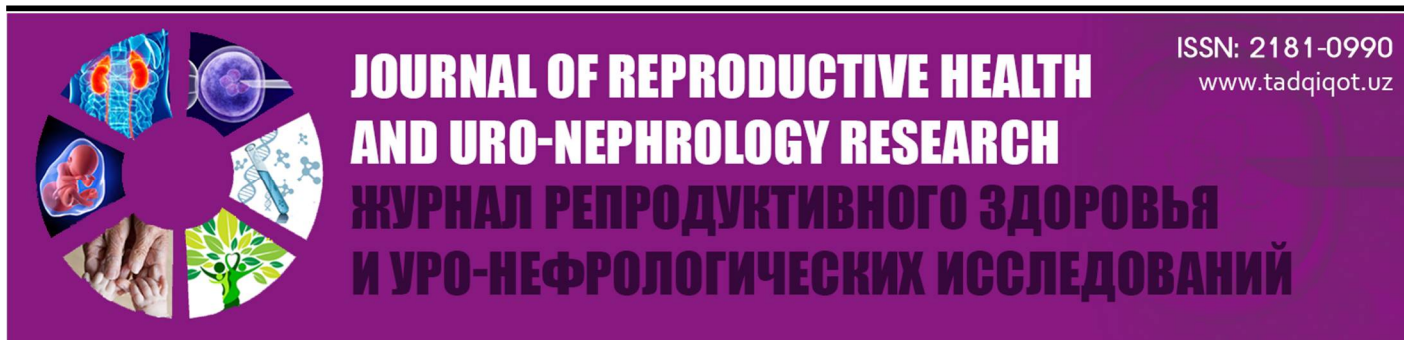
Таким образом, результаты данного исследования демонстрируют наличие в структуре гена NOS3 рискованных (аллель

G/генотип GG) и протективных (аллель Т) маркеров в развитии ПЭ. Носительство мутантного аллеля Т полиморфизма rs179998 гена альдостеронсинтазы также ассоциирован с риском развития ПЭ. Гаплотипический анализ данных локусов выявил наличие рискованного TG (P=0.02, OR=1.7) и протективного СТ (P=0.015, OR=0.21) гаплотипов в развитии ПЭ. По полиморфизмам rs2070744, rs5186 и rs5443 достоверно значимых ассоциаций выявлено не было.

Все вышесказанное подтверждает роль полиморфизмов генов «сосудистого тонуса» и «эндотелиальной дисфункции» в развитии гипертензивных осложнений во время беременности. Выявленные ассоциации могут быть использованы в качестве генетических маркеров предрасположенности к формированию ПЭ, что позволит своевременно сформировать группу риска и провести лечебно-профилактические мероприятия как в предгравидарном, так и в антенатальном периодах.

Использованная литература:

1. Барановская Е.И. Гипертензия у беременных и преэклампсия // Медицинские новости. – 2017. - №6 (273)- С.4-7.
2. Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin. Perinatol.* 33, 130–137 (2009)
3. Jim B., Karumanchi S.A. Preeclampsia: Pathogenesis, Prevention, and Long-Term Complications. *Semin Nephrol.* 2017; 37(4):386-97.
4. Knight M., Nair M., Tufnell D., Kenyon S., Judy S., Brocklehurst P., et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care: Surveillance of maternal deaths in the UK 2012-14 and lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2009-14 [Internet]. Oxford: National Perinatal Epidemiology Unit. 2016. 1-102 p.
5. Lisonkova S., Joseph K.S. Incidence of preeclampsia: risk factors and outcomes associated with early- versus late-onset disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209(6):544.e1-544.e12.
6. Lo J.O., Mission J.F., Caughey A.B. Hypertensive disease of pregnancy and maternal mortality. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013; 25(2): 124-32.
7. Mostello D., Kallogjeri D., Tungsiripat R., Leet T. Recurrence of preeclampsia: effects of gestational age at delivery of the first pregnancy, body mass index, paternity, and interval between births. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(1):55.e1-7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2007.11.058>.
8. Oostwaard M.F., Langenveld J., Schuit E. et al. Recurrence of hypertensive disorders of pregnancy: an individual patient data metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):624.e1-17. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.01.009>.
9. Redman, C. W. G. & Staff, A. C. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 213, e1–S9 e4. (2015).
10. Say, L. et al. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis. *Lancet Glob. Health* 2, e323–e333 (2014).
11. Valgerdur Steinthorsdottir et al. Genetic predisposition to hypertension is associated with preeclampsia in European and Central Asian women *NATURE COMMUNICATIONS* (2020) 11:5976



УДК: 618.3-06:618.5 - 08 - 089.168.1

**Нурова Алиа Аскарровна**Республиканский специализированный
научно-практический
медицинский центр
акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Шукурова Мунисс Риязовна**Республиканский специализированный
научно-практический
медицинский центр
акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**Эшоновна Камола Гайрат кизи**Республиканский специализированный
научно-практический
медицинский центр
акушерства и гинекологии
Ташкент, Узбекистан**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ, ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА
ИСХОДОВ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ****For citation:** Nurova Aliya Askarovna, Shukurova Muniss Riyazovna, Eshonova Kamola Gairat kizi, Peculiarities of the course of pregnancy, birth, postpartum period and outcomes of newborns with intrauterine pneumonia, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol. 4, issue 3, pp 236-239<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8322075>**АННОТАЦИЯ**

С целью изучения состояния здоровья детей, родившихся с внутриутробными пневмониями проведена оценка состояния здоровья 36 детей в раннем неонатальном периоде (основная группа — 16 детей, контрольная группа — 20 детей), рожденных с внутриутробной пневмонией, и акушерско-гинекологического анамнеза их матерей. В результате исследования установлено, что у новорожденных с врожденными пневмониями высока частота органической патологии ЦНС.

Результаты исследования наглядно демонстрируют необходимость своевременной прегравидарной подготовки матерей с отягощенным акушерским и гинекологическим анамнезом (санации родовых путей, превентивного лечения беременных с инфекциями мочевыводящего тракта, гестозами, угрозой невынашивания беременности), главной целью которой является предупреждение внутриутробного инфицирования плода.

Ключевые слова: внутриутробная пневмония, внутриутробное инфицирование плода, ранний неонатальный период

Nurova Aliya AskarovnaRepublican specialized scientific and practical
obstetrics and gynecology medical center
Tashkent, Uzbekistan**Shukurova Muniss Riyazovna**Republican specialized scientific and practical
obstetrics and gynecology medical center
Tashkent, Uzbekistan**Eshonova Kamola Gairat kizi**Republican specialized scientific and practical
obstetrics and gynecology medical center

PECULIARITIES OF THE COURSE OF PREGNANCY, BIRTH, POSTPARTUM PERIOD AND OUTCOMES OF NEWBORNS WITH INTRAUTERINE PNEUMONIA**ANNOTATION**

In order to study the health status of children born with intrauterine pneumonia, an assessment was made of the health status of 36 children in the early neonatal period (the main group - 16 children, the control group - 20 children) born with intrauterine pneumonia, and the obstetric and gynecological history of their mothers. As a result of the study, it was found that in newborns with congenital pneumonia, the frequency of organic pathology of the central nervous system is high. The results of the study clearly demonstrate the need for timely preconception preparation of mothers with a burdened obstetric and gynecological history (sanation of the birth canal, preventive treatment of pregnant women with urinary tract infections, preeclampsia, threatened miscarriage), the main goal of which is to prevent intrauterine infection of the fetus.

Keywords: intrauterine pneumonia, intrauterine infection of the fetus, early neonatal period

Nurova Aliya Askarovna

Respublika ixtisoslashgan
ilmiy va amaliy akusherlik va
ginekologiya tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

Shukurova Muniss Riyazovna

Respublika ixtisoslashgan
ilmiy va amaliy akusherlik va
ginekologiya tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

Eshonova Kamola G'ayrat qizi

Respublika ixtisoslashgan
ilmiy va amaliy akusherlik va
ginekologiya tibbiyot markazi
Toshkent, O'zbekiston

BACHADON ICHI PNEVMONIYASI BILAN YANGI TUG'ILGAN CHAQALOQLARDA HOMILADORLIK, TUG'RUQ VA TUG'RUQDAN KEYINGI DAVRNING XUSUSIYATLARI VA NATIJALARI**ANNOTATSIYA**

Bachadon ichi pnevmoniya bilan tug'ilgan bolalarning salomatlik holatini o'rganish uchun erta neonatal davrda 36 nafar bolaning (asosiy guruh - 16 nafar bola, nazorat guruhi - 20 nafar bola) bachadon ichi pnevmoniya bilan tug'ilganlarning sog'lig'i holati va onalarining akusherlik va ginekologik tarixi baholandi. Tadqiqotlar natijasida tug'ma pnevmoniya bilan og'rigan yangi tug'ilgan chaqaloqlarda markaziy asab tizimining organik patologiyasi chastotasi yuqori ekanligi aniqlandi. Tadqiqot natijalari og'ir akusherlik va ginekologik tarixga ega bo'lgan (tug'ilish kanalini sanitariya qilish, homilador ayollarni siydik yo'llari infeksiyalari, preeklampsiya, abort qilish xavfi bilan profilaktik davolash) onalar uchun o'z vaqtida kontseptsiyaga tayyorgarlik ko'rish homilaning bachadon ichi infeksiyasini oldini olish zarurligini aniq ko'rsatmoqda.

Kalit so'zlar: bachadon ichi pnevmoniyasi, homilaning bachadon ichi infeksiyasi, erta neonatal davr

Введение: Внутриутробная пневмония одна из частых форм проявления инфекционной патологии плода. Частота внутриутробных пневмоний составляет от 2 до 3 % от общего числа родов [2]. Частым путем инфицирования плода является трансплацентарное гематогенное проникновение возбудителя, вследствие этого источником при врожденных пневмониях является мать [1].

Внутриутробные пневмонии часто приводят к заболеваемости в раннем неонатальном периоде, а также к ранней неонатальной смертности. Причинами перинатальной смертности в 65% случаев являются врожденные инфекционные заболевания, в 35% - неинфекционная патология. Среди инфекционных перинатальных заболеваний в половине случаев причинами летального исхода были бактериальный сепсис и врожденная пневмония. [6].

Основную роль в развитии инфекции играют респираторный дистресс синдром, недоношенность, гипоксия плода во время беременности, которые приводят к инфекционному процессу вследствие незрелости легких. [4;5].

Исходя из вышеизложенного, данная тема является актуальной для прогнозирования, а также своевременной диагностики и лечения внутриутробной пневмонии у новорожденных.

Цель исследования: изучить особенности течения беременности, родов, послеродового периода и исходы для новорожденного при внутриутробной пневмонии.

Материал и методы: На базе ГУ «Республиканского научно специализированного центра акушерства и гинекологии» была проведена ретроспективная оценка течения беременности, родов и послеродового периода. По результатам оценки истории родов в ГУ РСНПМЦАиГ с января 2023г. по май 2023г. из общего числа родов 16 женщин родили 16 детей с внутриутробной пневмонией.

Контрольная группа сформирована из 20 женщин с неотяженным анамнезом и неосложненной беременностью.

Результаты исследования и их обсуждение: В основной группе первородящих женщин было 9 (56,2%), в контрольной – 11 (55,0%), повторородящих – 7 (43,7%) и 9 (45,0%) соответственно. Средний возраст первородящих женщин из основной группы составил 23,8 года, контрольной – 25,6 лет. Средний возраст повторородящих женщин основной группы – 33,4 года и контрольной – 30,8 лет соответственно. Акушерский анамнез у женщин основной группы отяжён самопроизвольными выкидышами 7 (43,7%), неразвивающийся беременностью 3 (18,7%) чего не наблюдалось у женщин из контрольной группы. Кесарево сечение проведено у 10 (62,5%) женщин основной группы, естественные роды были у 6 (37,5%) женщин основной группы. У контрольной группы все роды были естественными. (100%)

У беременных основной группы до беременности выявлена экстрагенитальная патология в структуре которой основная доля была представлена хронической артериальной гипертензией (25,0%) и сахарным диабетом (18,8%). Экстрагенитальная патология воспалительного генеза выявлена у 6 (37,5%) их составили хронические пиелонефриты, тонзилиты и гепатиты.

У большинства женщин беременность протекала на фоне ИМТ (Инфекции мочевыводящих путей) у (37,5%), ОРВИ с подъёмом температуры в 1 половине беременности диагностирована у каждой четвертой (25,0%) женщины, гиперхромная анемия (18,8%), аутоиммунные заболевания составили (12,5%).

Тошнота, рвота беременных легкой степени тяжести наблюдались у 6 (37,5%) беременных основной группы. Тошнота, рвота беременных во второй половине беременности отмечена у 2 (12,5%) женщин. Средняя длительность течения гестоза составила 4,25

недель. Умеренная преэклампсия наблюдалась у (18,8%) беременных, тяжелая преэклампсия у (31,3%) В контрольной группе умеренная преэклампсия имела место у 1 (6,2%) беременной, тяжелая преэклампсия не установлена. У женщин основной группы угроза прерывания беременности в 1 половине беременности составила (12,5%), а во 2ой половине беременности (18,7%). Гипоксия плода диагностирована с помощью УЗИ с доплерометрией в III триместре гестации у 4 (25%) женщин в виде НМППК II степени. В контрольной группе внутриутробная гипоксия не наблюдалась.

Исходя из этого, у женщин с внутриутробным инфицированием плода наблюдались отягощенный акушерский и соматический анамнезы. Эти осложнения могут способствовать частым осложнениям у детей в раннем неонатальном периоде. В таблице 1 представлено наличие соматических заболеваний у матери в изучаемых группах.

Таблица 1

Наличие соматических заболеваний у матери в изучаемых группах

Осложнения у матери во беременности и в родах	Группы матерей и новорожденных	
	Основная группа (n=16), частота, %	Контрольная группа(n=20), частота, %
Отягощенный акушерский анамнез	11(68,75%)	0
Разрыв промежности	2(12,5%)	1(6,3%)
Хроническая болезнь почек	1(6,3%)	0
Аутоиммунные заболевания	2(12,5%)	0
Ожирение	2(12,5%)	0
Дистресс плода	3(18,8%)	0
Сахарный диабет	3(18,8%)	0
Анемия	3(18,8%)	2(12,5%)
Хроническая артериальная гипертензия	4(25,0%)	0
Инфекции мочевыводящего тракта	6(37,5%)	0

У 3 (18,8%) рожениц основной группы роды осложнились дородовым излитием околоплодных вод. У 7 (43,7%) женщин

околоплодные воды были зелеными, мутными, что свидетельствовало о выраженном внутриутробном страдании плода. 11 (68,7%) беременных основной группы родили преждевременно, причем у 10 (62,5%) из них были ранние преждевременные роды в 28-32 недели.

Показаниями к оперативному родоразрешению были тяжелая преэклампсия (25,0%), неубедительное состояние плода(18,8%), хориоамнионит(6,3%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (6,3%). Эти осложнения в сочетании с гипоксией плода послужили показаниями к кесареву сечению. Оперативное родоразрешение было проведено (62,5%) роженицам основной группы. Своевременные роды основной группы были у (37,5%) рожениц.

Все роды у женщин из контрольной группы были своевременными.

У матерей основной группы, родивших детей с внутриутробными пневмониями недоношенных родилось 10 (62,5%) доношенных детей 6 (37,5%).

С I степенью недоношенности родилось 3(18,7%), II степенью 2(12,5%), III степенью 4(25%), IV степенью 1(6,25%) соответственно.

Постнатальная асфиксия на первой минуте тяжелой степени имела место у 2 (12,5%) новорожденных, средней 11(68,7%), легкой 3(18,7%), на пятой – тяжелой у 1(6,25%), средней у 2(12,5%), легкой степени 12 (75%) новорожденных соответственно. Патология, выявленная с помощью НСГ у новорожденных детей основной группы, представлена на рисунке 1

Таблица 2

Характеристика методов терапии дыхательных расстройств у новорожденных основной группы

Показатель	абс	%
Введение экзогенного сурфактанта		
	• Однократно	4 25,0
	• Двукратно	6 37,5
СРАР	13	81,25
ИВЛ	10	62,5



Рис. 1 Патология, выявленная у новорожденных детей основной группы

Введение сурфактанта является наиболее эффективным методом профилактики и терапии РДС. В основной группе диагноз РДС [3]. При рождении был выставлен 9 (56,25%) новорожденным, потребность в введении сурфактанта составило (62,5%) Двукратное введение экзогенного сурфактанта получали только 6 (37,5%) новорожденных основной группы.

После проведения заместительной сурфактантной терапии требовалась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) методом Constant Positive Airway Pressure (CPAP), средняя продолжительность которой составила 2,9 дней.

Поражения ЦНС наблюдались у (93,75%) новорожденных основной группы. Гипоксические изменения наблюдались у 8 (50%), внутрижелудочковые кровоизлияния 6 (37,5%) отек головного мозга у 5 (31,3%).

У 10 (62,5%) новорожденных основной группы обнаружена односторонняя пневмония, у 2 (12,5%) — двухсторонняя. У 2 (12,5%) новорожденных двухсторонняя пневмония сочеталась с респираторным дистресс синдромом (РДС) и у 2 (12,5%) — односторонним ателектазом легкого.

Диагноз пневмонии был выставлен на основании клинических и лабораторных данных, результатов рентгенологического обследования на 1 сутки.

У подавляющего большинства новорожденных основной группы, кроме внутриутробной пневмонии, имели место другие заболевания, такие как анемия — у 10 (62,5%), ДВС-синдром — у 1 (6,25%).

Тяжесть состояния новорожденных основной группы определялась врожденной пневмонией, поражениями ЦНС (гипоксические изменения, отек головного мозга, внутрижелудочковые кровоизлияния) фетоплацентарной недостаточностью (ФПН).

В раннем неонатальном периоде в основной группе умерло 2 (12,5%) младенцев. Причиной летального исхода был ДВС синдром и асфиксия тяжелой степени. В контрольной группе детей постнатальных утрат не было. Из-за тяжести состояния для дальнейшего лечения на 2ой этап выхаживания переведено 14

новорожденных. В контрольной группе все дети выписаны на амбулаторный этап наблюдения.

Проведенное нами исследование показало, широкое распространение осложнений у детей родившихся с внутриутробными пневмониями, объясняется внутриутробной гипоксией, которая возрастает в родах, особенно у недоношенных детей, приводящая к повреждению нервной системы.

Различие между основной группой и группой контроля показало о влиянии акушерской и экстрагенитальной патологии, внутриутробного инфицирования плода на перинатальные осложнения у новорожденного.

В нашем исследовании все патологии ЦНС выявленные на УЗИ и клиническом осмотре отмечены при ранних преждевременных родах, которые в большинстве случаев сочетались с внутриутробной пневмонией.

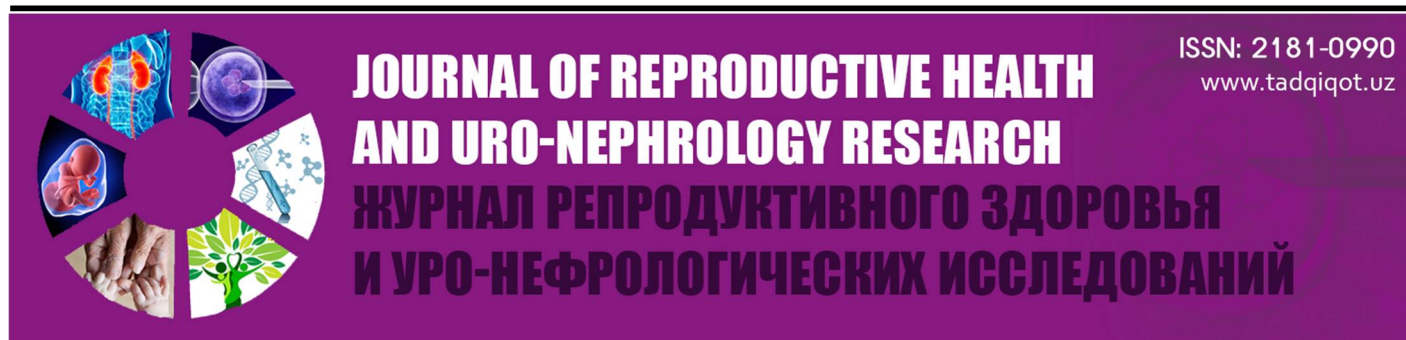
Исследование показало, что перинатальными факторами риска внутриутробных пневмоний у новорожденных являются: Острые респираторные вирусные инфекции у женщин в 1 половине беременности, хронических очагов инфекций (ИМТ), осложненное течение беременности (угроза прерывания беременности, токсикозы) и родов.

Выводы:

Таким образом, экстрагенитальная патология воспалительного генеза, воспалительные заболевания гениталий способствуют внутриутробному инфицированию плода, беременность при внутриутробном инфицировании плода осложняется тошнотой, рвотой беременных, преэклампсией, внутриутробной гипоксией плода и преждевременными родами. Результаты исследования показывают, что у новорожденных с врожденными пневмониями высока частота гипоксических изменений в мозге, внутрижелудочковых кровоизлияний, отеков мозга. Исходя из вышеизложенного, необходимо проводить тщательную прегравидарную подготовку женщинам с отягощенным акушерским анамнезом, своевременно выявлять факторы риска развития внутриутробного инфицирования плода, а также своевременно санировать родовые пути.

Использованная литература:

1. Гнедько, Т. В. Комплексное обследование новорожденных с клиническими проявлениями врожденных инфекций / Т. В. Гнедько, Н. Г. Капура // Медицинская панорама. — 2009. — No 8. — С. 34–39.
2. Василенко Л.В., Садретдинова Т.Л., Однокозова О.С. Профилактика и превентивное лечение гестоза. Саратов: СГМУ. 2013. 83 с.
3. Ведение новорожденных с респираторным дистресс-синдромом. Методические рекомендации под ред. акад. РАМН Н.Н. Володина. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2014;1:129-44 [Vedenie novorozhdennykh s respiratornym distress-sindromom. Metodicheskie rekomendatsii pod red. akad. RAMN NN Volodina. Neonatologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2014;1:129-44 (in Russian)].
4. Перепелица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор) // Общая реаниматология. 2018; 14 (3): 54–67.
5. Викторов В.В., Фатыхова А.И., Богданова Р.З., Куватов С.С. Факторы риска и прогноз развития пневмонии у новорожденных // Мед. вестн. Башкортостана. 2013; 8 (3): 62–67.
6. Кирилочев О.К., Китиашвили И.З., Тарасова З.Г. Перинатальные заболевания как ведущая причина летальных исходов у детей // Лечащий врач. 2019; 9: 46.



УДК 618.177



Пардаева Озода Гайратовна
Самаркандский государственный медицинский университет
Самарканд, Узбекистан
Зокиров Фарход Истамович
Самаркандский государственный медицинский университет
Самарканд, Узбекистан

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОВИЗУАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ ВЕДЕНИИ ЖЕНЩИН С ВТОРИЧНЫМ БЕСПЛОДИЕМ

For citation: Pardayeva Ozoda Gayratovna, Farkhod Istamovich Zokirov, Opportunities of endovisual diagnostic tools in the management of women with secondary infertility, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol.4, issue 3, pp 240-245

 <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8323019>

АННОТАЦИЯ

Бесплодием называется отсутствие беременности у женщины при регулярной незащищенной половой жизни в течение не менее одного года и на сегодняшний день является не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным литературы бесплодие является третьей самой частой причиной обращения женщин за гинекологической помощью и наблюдается у 186 миллионов людей по всему миру. По данным разных авторов бесплодием страдают 10-15% супружеских пар, 40-45% из которых приходится на женский фактор. При этом самыми часто встречающимися причинами у женщин являются трубно-перитонеальные (40-50%), нарушения процессов овуляции (30-40%) и маточные факторы (15-20%). **Цель.** Оценка роли эндовизуальных методов исследования и лечения при ведении женщин с вторичным бесплодием. **Материал и методы.** в исследовании описаны результаты обследования исследования и лечения 35 женщин с вторичным бесплодием. **Результаты исследования:** Из 35 женщин у 19 (54,3%) гистероскопическая картина была нормальной. Им симультанно была проведена лапароскопия с хромопертубацией. У 16 (45,7%) женщин из 35 исследованных нами женщин во время диагностической гистероскопии были выявлены такие патологии как инородное тело полости матки, внутриматочные синехии, полипы эндометрия, субмукозная миома матки, истмоцеле (маточная ниша). У 19 (54,3%) женщин с нормальной гистероскопической картиной нами были выявлены эндометриоз (тазовые спайки) – 32%, периаднексальные спайки 26% и перитубарные спайки в 42% случаях. Всем им была проведена одновременный адгезиолизис. **Выводы:** таким образом можно заключить, что на сегодняшний день предложенные стандартные методы диагностики бесплодия как гистеросальпингография и УЗИ не всегда информативны. Гистеро-лапароскопия является самым приемлемым методом диагностики бесплодия. Более того данные методы диагностики позволяют выявить так называемые «малые формы» поражений как полипы эндометрия, внутриматочные синехии и др. К тому же большим преимуществом данного метода является возможность одномоментного проведения лечения с оценкой результатов ad oculus.

Ключевые слова: гистероскопия, лапароскопия, вторичное бесплодие.

Pardayeva Ozoda Gayratovna
Samarkand state medical university
Samarkand, Uzbekistan
Zokirov Farkhod Istamovich
Samarkand state medical university
Samarkand, Uzbekistan

OPPORTUNITIES OF ENDOVISUAL DIAGNOSTIC TOOLS IN THE MANAGEMENT OF WOMEN WITH SECONDARY INFERTILITY

ABSTRACT

Infertility is the absence of pregnancy in a woman with regular unprotected sex for at least one year and nowadays is not only a medical but also a social problem. According to the recent data, infertility is the third most common reason for women seeking gynecological care and affects 186 million people worldwide. According to various authors, 10-15% of couples all over the world suffer from infertility, 40-45% of which are due

to the female factor. At the same time, the most common causes in women are tubal-peritoneal (40-50%), ovulation disorders (30-40%) and uterine factors (15-20%). **The objective of the research:** Evaluation of the role of endovisual diagnostic and treatment tools in the management of women with secondary infertility. **Material and methods of research.** The research describes the results of the diagnostics and treatment of 35 women with secondary infertility. **Results of the research:** Of the 35 women, 19 (54.3%) had a normal hysteroscopic findings. They simultaneously underwent laparoscopy with chromopertubation. In 16 (45.7%) women out of 35, during diagnostic hysteroscopy, such pathologies as a foreign body of the uterine cavity, intrauterine synechia, endometrial polyps, submucosal uterine myoma, isthmocele (uterine niche) were detected. In 19 (54.3%) women out of 35 in whom diagnostic laparoscopy was performed we detected endometriosis (pelvic adhesions) in 32% cases, periadnexal adhesions in 26% of cases and peritubal adhesions in 42% cases. All these women were undergone simultaneous adhesiolysis.

Conclusions: Thus, we can conclude that today the proposed standard methods for diagnosing infertility, such as hysterosalpingography and ultrasound, are not always informative. Hystero-laparoscopy is the most acceptable method for diagnosing infertility. More over these diagnostic tools allow to detect so called “minor forms” of lesions like endometrial polyps, intrauterine synechia. In addition, a great advantage of this method is the possibility of simultaneous treatment with evaluation of the results ad oculus.

Key words: hysteroscopy, laparoscopy, secondary infertility.

Pardayeva Ozoda G'ayratovna
Samarqand davlat tibbiyot Universiteti
Samarqand, O'zbekiston
Zokirov Farxod Istamovich
Samarqand davlat tibbiyot Universiteti
Samarqand, O'zbekiston

IKKILAMCHI BEPUSHTLIK BILAN AYOLLARNI OLIV BORISHDA ENDOVIZUAL TADQIQOT USULLARINING IMKONIYATLARI

ANNOTATSIYA

Bepushtlik deb kamida bir yil davomida muntazam himoyalanmagan jinsiy hayotga ega bo'lgan ayollarda homiladorlikning kuzatilmasligiga aytiladi. Hozirgi kunda bepushtlik nafaqat tibbiy, balki ijtimoiy muammodir. Adabiyotlardagi ma'lumotlarga ko'ra, bepushtlik ayollarning ginekologik yordam so'rashining uchinchi eng keng tarqalgan sababi bo'lib, butun dunyo bo'ylab 186 million kishi bu kassallikdan aziyat chekadi. Turli mualliflarning ma'lumotlariga ko'ra, er-xotinlarning 10-15 foizi bepushtlikdan aziyat chekmoqda, ularning 40-45 foizi ayol omiliga bog'liq. Shu bilan birga, ayollarda eng ko'p uchraydigan sabablar bu – nay-peritoneal (40-50%), ovulyatsiya buzilishi (30-40%) va bachadon omillari (15-20%). **Tadqiqot maqsadi:** Ikkilamchi bepushtlik bilan kasallangan ayollarni olib borishda endovizual tashxislash va davolash usullarining o'rnini baholash. **Tadqiqot materiali va usullari.** tadqiqotda ikkilamchi bepushtlik bilan kasallangan 35 ayolning tekshirish va davolash natijalari keltirilgan. **Tadqiqot natijalari:** 35 nafar ayoldan 19 nafarida (54,3%) normal gisteroskopik tasvir aniqlandi. Ularga simultan ravishda xromopertubatsiya bilan diagnostic laparoskopiya amaliyoti o'tkazildi. Biz o'rgangan 35 nafar ayolning 16 tasida (45,7%) diagnostik gisteroskopiya davomida bachadon bo'shlig'ining yot jismi, bachadon ichi sinexiyasi, endometrial poliplar, bachadon submukoz miomasi, istmotsela (bachadon nishasi) kabi patologiyalar aniqlandi. 19 nafar diafnostik laparoskopiya o'tkazgan bemorlarimizda biz 32% holatlarda endometriozi (chanoq bo'shlig'i bitishmalari), 26% holatlarda periadnaksal bitishmalari va 42% holatlarda esa peritubar bitishmalarni aniqladik. Aytib o'tilgan barcha ayollarga biz simultan ravishda adgesiolisis – bitishmalarni ajratish amaliyotini bajardik. **Xulosa:** Shunday qilib, bugungi kunda bepushtlikni tashxislash uchun tavsiya etilgan gisterosalpingografiya va ultratovush tekshiruv kabi standart usullar, har doim ham to'liq ma'lumot bera olmaydi. Gistero-laparoskopiya bepushtlikni tashxislashning eng maqbul usuli hisoblanadi. Ayniqsa bu usullar “kichik turdagi” zararlanishlar deb atalmish endometrial poliplar, bachadon ichi bitishmalari va boshqalarni aniqlash imkoniyatini beradi. Bundan tashqari, ushbu usulning katta afzalligi – natijalarni o'z ko'zi bilan ko'rib baholash bilan bir vaqtda davolashni o'tkazish imkoniyatini berishidir.

Kalit so'zlar: gisteroskopiya, laparoskopiya, ikkilamchi bepushtlik.

Актуальность: Бесплодием называется отсутствие беременности у женщины при регулярной незащищенной половой жизни в течение не менее одного года и на сегодняшний день является не только медицинской, но и социальной проблемой. По данным Inhorn, M.C. и соавт. (2015) бесплодие является третьей самой частой причиной обращения женщин за гинекологической помощью и наблюдается у 186 миллионов людей по всему миру [3]. Бесплодие подразделяется на первичное и вторичное и по данным литературы первичное бесплодие встречается с частотой 57,5%, а остальные 42,5% приходятся на долю вторичного бесплодия [1].

По данным разных авторов бесплодием страдают 10-15% супружеских пар, 40-45% из которых приходится на женский фактор [15,20]. При этом самыми часто встречающимися причинами у женщин являются трубно-перитонеальные причины (40-50%), нарушения процессов овуляции (30-40%) и маточные факторы (15-20%) [6].

На сегодняшний день практика показывает, что предложенные рутинные и неинвазивные методы исследования бесплодия как УЗИ, МРТ, КТ, гистеросальпингография хотя и имеют свои преимущества не всегда удовлетворяют потребности врачей. Эти диагностические стандарты первой линии достаточно точно определяют наличие больших патологий матки, но не всегда могут определить наличие так называемых «малых форм» поражений – полипы, синехии и маленькие миоматозные узелки. Эти патологии лучше визуализируются при помощи гистероскопии в увеличенном изображении. При помощи лапароскопии в 35-68% случаях можно обнаружить наличие трубной патологии, эндометриоза, перитубарных и периаднксиальных спаек, даже

при наличии нормальной картины при гистеросальпингографии [5]. При этом так называемые «малые формы» поражения полости матки способствуют нарушению рецептивных свойств эндометрия и как следствие приводят к развитию бесплодия. Поэтому в последнее время эндовизуальные методы исследования в диагностике бесплодия все больше приобретают популярность среди клиницистов.

Преимуществами УЗИ и гистеросальпингографии являются их неинвазивность, относительная дешевизна, они не требуют наличие высокотехнологического оборудования и высококлассных специалистов. Поэтому они до сих пор остаются самыми широкоиспользуемыми методами диагностики при бесплодии.

Цель исследования: оценка роли эндовизуальных методов исследования и лечения при ведении женщин с вторичным бесплодием.

Материал и методы исследования: нами были обследованы 35 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в отделение гинекологии Самаркандского областного многопрофильного медицинского центра в 2022 -2023 гг. Критериями включения пациентов были: 1) вторичное бесплодие 2) нормальный гормональный профиль 3) нормальные показатели анализа эякулята мужа (спермограмма) 4) нормальный овариальный резерв 5) нормальная картина гистеросальпингографии 6) отсутствие противопоказаний к лапаро- и гистероскопии 7) репродуктивный возраст (18-40 лет).

После полного обследования и отсутствия противопоказаний к процедуре пациенткам (и их супругам) объяснялась суть процедуры. В частности, пациенткам давали подробную

информацию о том, что диагностическая гистероскопия и лапароскопия будет проводится симультанно. При обнаружении внутриматочной патологии диагностическая гистероскопия перейдет на лечебную. При отсутствии изменений на гистероскопии симультанно будет выполняться диагностическая лапароскопия с переходом на лечебную при выявлении патологии. На все это мы получали информированное письменное согласие с указанием всех нюансов оперативного вмешательства.

Операция проводилась в ранней фолликулярной фазе менструального цикла под общей анестезией.

Результаты и их обсуждение: Средний возраст респондентов и средняя длительность бесплодия составили $27,8 \pm 8$ и $5,3 \pm 3,6$ лет соответственно. Из 35 женщин с вторичным бесплодием 20 имели кесарево сечение в анамнезе.

Таблица 1.

Общая характеристика обследованных женщин

№	Показатели	Кол-во	%
1	Возраст > 25 лет	23	65,7
2	Возраст < 25 лет	12	34,3
3	Длительность бесплодия > 5 лет	9	25,7
4	Длительность бесплодия < 5 лет	26	74,3
5	Кесарево сечение в анамнезе	20	57,1
6	Роды через естественные родовые пути	15	42,9
7	Аборты и выскабливание полости матки в анамнезе	22	62,8

Из 35 обследованных женщин у 19 (54,3%) гистероскопическая картина была нормальной. У этих женщин нормальная гистероскопическая картина характеризовалась: ровным и сохраненным рельефом стенок эндоцервикса; нормальных размеров и треугольной формой полости матки, стенки которой имели ровный рельеф без деформаций; эндометрий был не выражен с бледно-розовым цветом и соответствовал фазе менструального цикла, имел не выраженный сосудистый рисунок; устья маточных труб были доступны к осмотру с обеих сторон и были свободными. Этим женщинам симультанно была проведена диагностическая лапароскопия с хромопертубацией.

Диагностическая гистероскопия является одним из широко используемых методов для диагностики бесплодия. У 16 (45,7%) женщин из 35 исследованных нами женщин во время диагностической гистероскопии были выявлены различные внутриматочные патологии (Таблица 2.). По данным разных авторов примерно у 15% бесплодных пар причиной бесплодия является внутриматочная патология. При этом почти у 50% женщин во время диагностического поиска выявляется та или иная патология полости матки [8,10,15]. Наши данные почти не отличились от данных литературы, 45,7% и 50% соответственно.

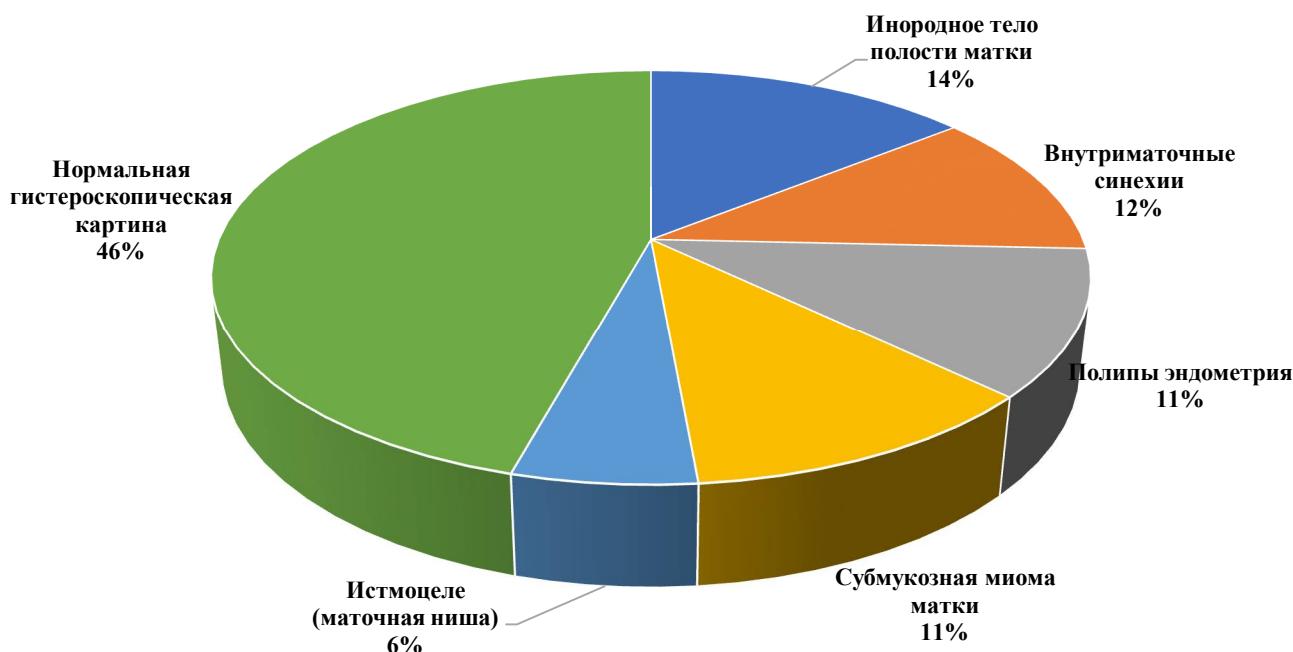


Рисунок 1. Выявленные патологии у исследуемых женщин

У 5 женщин с инородными телами полости матки во время диагностической гистероскопии были выявлены лигатуры полости матки в нижнем сегменте в области предполагаемого рубца после

кесарева сечения. Лигатуры были удалены холодным путем при помощи внутриматочных ножниц. Интересен тот факт, что все эти женщины перенесли операцию кесарева сечения между 2016-2018

годами в разных роддомах г. Самарканда. По всей видимости в этот период для зашивания матки широко использовался длительно рассасывающийся синтетический шовный материал - Капроаг. В настоящее время в литературе описаны случаи инородных тел полости матки как фактор аномальных маточных кровотечений и бесплодия. В данных случаях для зашивания миометрия (после миомэктомии) использовался не рассасывающийся шовный материал [11]. По мнению этих авторов, причинами бесплодия в данных случаях является местный воспалительный процесс, препятствующий имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

У 4 исследуемых женщин были выявлены внутриматочные синехии различной протяженности легкой и средней степени. Этим женщинам внутриматочные синехии рассекались только с помощью ножниц. Из анамнеза этих женщин нами было выяснено, что все эти женщины имели несколько медицинских аборт в анамнезе. У троих этих женщин аборт осложнялся постабортной инфекцией.

Считается, что внутриматочные синехии образуются в следствие посттравматического или постинфекционного поражения эндометрия, которые способствуют образованию рубцов эндометрия и облитерации полости матки. Ко всему этому приводят грубые внутриматочные манипуляции (выскабливание полости матки и др.) и присоединение инфекции.

По данным разных авторов в 16,7-41% случаях причиной бесплодия являются внутриматочные синехии (синдром Ашермана) [2,9,12,14].

На сегодняшний день гистероскопия является единственным методом диагностики так называемых «малых поражений» эндометрия как полип, за счет ее способности увеличивать картину в несколько раз. В нашем исследовании мы в 4 случаях у женщин с бесплодием диагностировали полипы эндометрия и у них была проведена гистероскопическая резекция полипов.

По данным литературы связанной с исследованиями бесплодия в 68,4% случаях наличие полипов указываются как причина бесплодия. При этом по данным разных авторов в 9,76-20% случаях причиной, приведшей к женскому бесплодию, являются полипы [4,14,19].

По мнению авторов, наличие полипов препятствует имплантации зиготы путем нарушения восприимчивости эндометрия. Эта теория доказана множествами исследованиями типа мета анализа и систематических обзоров, где после

проведения полипэктомии наступление беременности увеличивалось в 4 раза [21].

2 женщинам с выявленным истмоцеле была выполнена симультанное лапароскопическое иссечение истмоцеле, после чего края раны зашивались викриловыми швами.

В последние десятилетия увеличение числа операции кесарева сечения, несомненно привело к увеличению ятрогенных осложнений этой операции. К числу этих осложнений входят синдром приращения плаценты, рубцовая внематочная беременность и относительно новое осложнение, которое все больше получает описание в литературе. Истмоцеле является следствием дефектного заживления раны на матке при котором рубец приобретает форму мешочка – ниши. Одним из осложнений ниши является вторичное бесплодие.

По данным литературы истмоцеле осложняет вплоть до 70% всех операций кесарева сечения, 30% из которых являются симптомными [16]. По мнению авторов, возможной причиной вторичного бесплодия при истмоцеле является хроническое воспаление вследствие накопления крови в нише, которое препятствует миграции сперматозоидов и процессам имплантации, как и при гидросальпинксе [17,18].

У 4 нами исследованных женщин была диагностирована субмукозная миома матки. Этим женщинам мы провели гистероскопическую миомэктомию.

Субмукозные миомы матки составляют 5-10% всех миом матки и ассоциируются со снижением репродуктивного потенциала женщин таких как вторичное бесплодие и привычное невынашивание беременности [13]. На сегодняшний день считается, что наличие субмукозных миоматозных узлов нарушая поверхностную архитектуру эндометрия препятствуют имплантации зиготы или же после наступления беременности приводят к невынашиванию.

По данным литературы на сегодняшний день нет достоверных данных о пользе миомэктомии для наступления беременности. По мнению Metwally и соавт. (2020) которые провели анализ всех имеющихся систематических обзоров и мета-анализов пришли к заключению что данный вопрос заслуживает дальнейшего изучения [7].

У 19 женщин с нормальной гистероскопической картиной симультанно была проведена диагностическая лапароскопия при которой были выявлены следующие патологии (Таблица 3.).

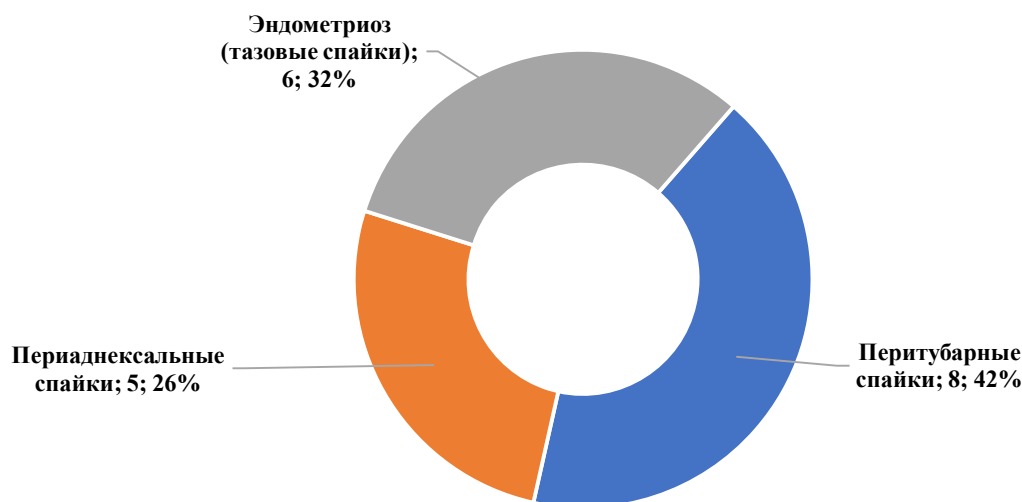


Рисунок 2. Выявленные патологии при лапароскопии

У 8 пациентов из 19 во время лапароскопии были выявлены перитубарные спайки которые перекрывали доступ к фимбриям труб, и у 5 пациентов были обнаружены периаднексальные спайки, закрывающие доступ к яичникам. Всем им был проведен перитубарный и периаднексальный адгезиолизис с последующей хромопертубацией. Пройодимость труб восстановлена у всех пациенток.

По данным литературы около 30% случаев бесплодия обусловлены за счет патологии маточных труб в числе которых перитубарные спайки составляют 12% и гидросальпинкс 7%. Основными причинами образования перитубарных спаек являются эндометриоз и инфекционный процесс (хламидии, гонорея). До сих пор основными двумя причинами приводящими к бесплодию считаются эндометриоз и воспалительный процесс малого таза и

по данным разных авторов насчитывают вплоть до 90% всех случаев [1,6].

Кроме того, к образованию спаечного процесса в малом тазу могут привести и послеродовые воспалительные процессы. Так из 19 женщин которым была проведена диагностическая лапароскопия 9 имели кесарево сечение в анамнезе. Из анамнеза этих женщин было выявлено, что послеоперационный процесс у них осложнялся воспалительными процессами. Эти женщины неоднократно получали противовоспалительное лечение в амбулаторном порядке. Из-за отсутствия положительного результата обратились к нам.

У 6 (32%) нами обследованных женщин перенёвших диагностическую лапароскопию мы обнаружили эндометриоз малого таза. У всех этих женщин степень поражения эндометриозом соответствовал I и II степени поражения по классификации эндометриоза Американского общества фертильности от 1985 года. Данная классификация довольно полностью отражает распространенность поверхностного эндометриоза (спайки, эндометриозные очаги) и широко используется репродуктологами.

По разным оценкам более 10% всех женщин репродуктивного возраста страдают эндометриозом, которое проявляется хронической тазовой болью и бесплодием. А среди женщин, страдающих бесплодием эндометриоз встречается у 20-50%.

В данное время нет конкретной информации о взаимосвязи эндометриоза и бесплодия. Хотя по мнению авторов тяжелые формы эндометриоза способствуют окклюзии маточных труб и

препятствию трубно-яичниковой взаимосвязи (захват яйцеклетки) [1,10]. Кроме того, при эндометриозе часто наблюдается выраженный спаечный процесс в малом тазу препятствующий взаимосвязи яйцеклетки и сперматозоида. Также не исключается роль хронического воспалительного процесса, влияющего на функцию яичников.

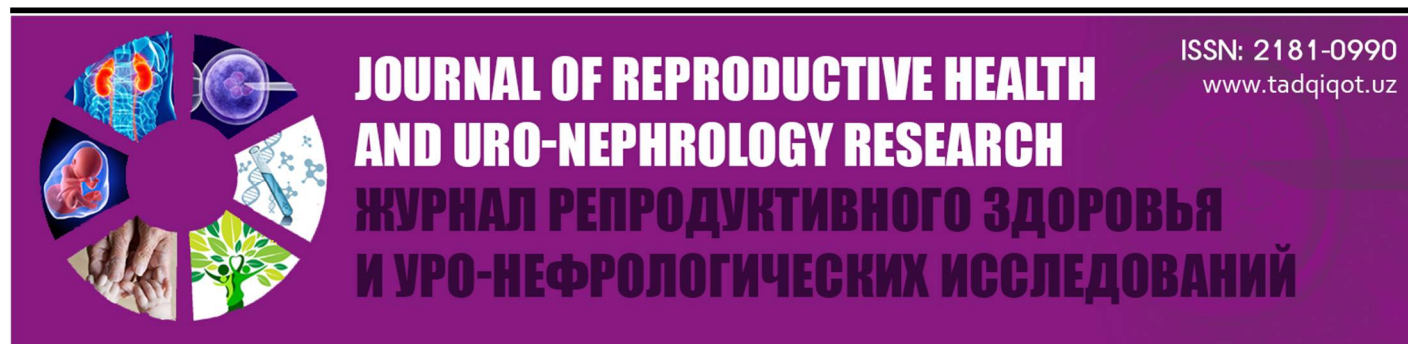
Имеет место и роль выраженного болевого синдрома (диспареуния) при эндометриозе, который влияет на сексуальную функцию женщин – эти женщины не охотно живут половой жизнью (редкая половая близость с партнёром), что резко снижает шанс забеременеть у этих женщин.

Выводы: таким образом можно заключить, что на сегодняшний день предложенные стандартные методы диагностики бесплодия как гистеросальпингография и УЗИ не всегда информативны. Гистеро-лапароскопия является самым приемлемым методом диагностики бесплодия. На сегодняшний день несмотря на то что гистеро- и лапароскопия являются инвазивными методами вмешательства, самым огромным преимуществом данных методик является одномоментное проведение и диагностического и лечебного вмешательств так и гистеро- и лапароскопического вмешательства. Более того данные методы вмешательства считаются безопасными и процент осложнений по данным литературы не превышает 1,65% [2] и представляет собой умеренные абдоминальные боли. А самое главное в отличие от традиционных методов диагностики эндовизуальные методы диагностики помогают выявить так называемые «малые формы» поражения как полипы эндометрия, синехии и др.

Использованная литература:

1. Deshpande, P.S.; Gupta, A.S. Causes and Prevalence of Factors Causing Infertility in a Public Health Facility. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2019, 12, 287–293.
2. Hysterolaparoscopy: A Gold Standard for Diagnosing and Treating Infertility and Benign Uterine Pathology Valentin Varlas, Yassin Rhazi, Eliza Clo?ea, Roxana Georgiana Bor?, Radu Mihail Mirica, Nicolae Bacalba?a *Journal of Clinical Medicine.* 2021; 10(16): 3749.
3. Inhorn, M.C.; Patrizio, P. Infertility around the Globe: New Thinking on Gender, Reproductive Technologies and Global Movements in the 21st Century. *Hum. Reprod. Update* 2015, 21, 411–426.
4. Jain, K. Role of Laparoscopy-Hysteroscopy in Cases of Infertility with Pregnancy Outcome. *J. Indian Med. Assoc.* 2014, 112, 85–86, 88. [Google Scholar]
5. Mahran, A.; Abdelraheim, A.R.; Eissa, A.; Gadelrab, M. Does Laparoscopy Still Has a Role in Modern Fertility Practice? *Int. J. Reprod. Biomed.* 2017, 15, 787–794. [Google Scholar] [CrossRef] [Green Version]
6. Mehta, A.V., Modi, A.P., Raval, B.M., Munshi, S.P., Patel, S.B. and Dedharotiya, S.M. (2016) 'Role of diagnostic hysterolaparoscopy in the evaluation of infertility', *International Journal of Reproduction, Contraception, Obstetrics and Gynecology*, 5(2), 437+
7. Metwally, M.; Raybould, G.; Cheong, Y.C.; Horne, A.W. Surgical Treatment of Fibroids for Subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020, 1, CD003857
8. Mohapatra P. HL scopy in management of infertility. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2015;32:302-305.
9. Neerja, Jain K. Role of laparoscopy-hysteroscopy in cases of infertility with pregnancy outcome. *Journal of the Indian Medical Association.* 2014 Feb;112(2):85-6, 88. PMID: 25935960.
10. Phillips. Comparison of uterine and tubal pathology identified by transvaginal sonography, hysterosalpingography, and hysteroscopy in female patients with infertility. *Fertility Research and Practice.* 2015;1:20-25
11. Portela Carvalho A, Meireles I, Oliveira C, Nunes C. Infertility: an out-of-the-box cause of postmenopausal endometrial thickening. *BMJ Case Rep.* 2018 Apr 13;2018:bcr2018224533. doi: 10.1136/bcr-2018-224533. PMID: 29654107; PMCID: PMC5905799.
12. Ravikanth, G.O.; Sullia, D.K. Role of Diagnostic Hysterolaparoscopy in Female Infertility: A Retrospective Study. *J. Med. Sci. Clin. Res.* 2019, 7, 2450–2455. [Google Scholar] [CrossRef]
13. Roy KK, Metta S, Kansal Y, Kumar S, Singhal S, Vanamail P. A prospective randomized study comparing unipolar versus bipolar hysteroscopic myomectomy in infertile women. *Journal of Human Reproductive Sciences* 2017;10(3):185-93.
14. Ugboaja, J.; Oguejiofor, C.; Ogelle, O. Hysterolaparoscopy (Pan-Endoscopy) in the Management of Female Infertility in Nigeria: A Report of 230 Cases. *Niger. J. Gen. Pract.* 2020, 18, 53. [Google Scholar] [CrossRef]
15. Vaid K. Pan endoscopic approach hysterolaparoscopy as an initial procedure in selected infertile women. *J Clin Diagn Res* 2014;8:95-8.
16. van der Voet LF, Bij de Vaate AM, Veersema S, Brölmann HA, Huirne JA. Long-term complications of caesarean section. The niche in the scar: a prospective cohort study on niche prevalence and its relation to abnormal uterine bleeding. *BJOG.* 2014;121(2):236–244. doi: 10.1111/1471-0528.12542.
17. Vervoort A, Vissers J, Hehenkamp W, Brölmann H, Huirne J. The effect of laparoscopic resection of large niches in the uterine caesarean scar on symptoms, ultrasound findings and quality of life: a prospective cohort study. *BJOG.* 2018;125(3):317–325. doi: 10.1111/1471-0528.14822.
18. Vervoort AJ, Uittenbogaard LB, Hehenkamp WJ, Brölmann HA, Mol BW, Huirne JA. Why do niches develop in Caesarean uterine scars? Hypotheses on the aetiology of niche development. *Hum Reprod.* 2015;30(12):2695–2702.
19. Wadadekar, G.S.; Inamdar, D.B.; Nimbargi, V.R. Role of Hysterolaparoscopy in Management of Infertility a Retrospective Clinical Analysis. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2020, 9, 4437. [Google Scholar] [CrossRef].
20. Wadhwa L, Rani P, Bhatia P. Comparative Prospective Study of Hysterosalpingography and Hysteroscopy in Infertile Women. *J Hum Reprod Sci.* 2017;10(2):73-78. doi:10.4103/jhrs.JHRS_123_16

21. Zhang, H.; He, X.; Tian, W.; Song, X.; Zhang, H. Hysteroscopic Resection of Endometrial Polyps and Assisted Reproductive Technology Pregnancy Outcomes Compared with No Treatment: A Systematic Review. *J. Minim. Invasive Gynecol.* 2019, 26, 618–627. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].



УДК: 618.2; 615.155.194;616-14.002

**Расулова Гульнора Таиржонова**

ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и перинатологии»
Министерства здравоохранения и социальной защиты
населения Республики Таджикистан
Душанбе, Таджикистан

Камилова Мархабо Ядгаровна

ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и перинатологии»
Министерства здравоохранения и социальной защиты
населения Республики Таджикистан
Душанбе, Таджикистан

Саидова Мавзуна Исломулиновна

ГУ «Таджикский научно-исследовательский институт акушерства,
гинекологии и перинатологии»
Министерства здравоохранения и социальной защиты
населения Республики Таджикистан
Душанбе, Таджикистан

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ТРОМБОФИЛИЯМИ В СОЧЕТАНИИ С НАРУШЕНИЕМ ОБМЕНА ФОЛАТОВ

For citation: Rasulova Gulnora, Saidova Mavzuna, Features of the course of pregnancy and childbirth in women with thrombophilia in combination with disturbance of folate metabolism, Journal of reproductive health and uro-nephrology research 2023, vol.4, issue 3, pp 246-251


<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8323053>

АННОТАЦИЯ

В статье представлены результаты проспективного сравнительного анализа течения беременности и родов при нарушениях фолатного обмена и тромбофилии и при отсутствии последних. В двух сравниваемых группах проводилось доплерометрическое исследование кровотока, общеклинические и специфические лабораторные исследования, а также динамическое наблюдение за течением беременности и исходов родов, позволяющих судить об особенностях течения гестации и ее исходов у женщин с тромбофилией и дефицитом фолатов. Оценка течения беременности показала, что у каждой третьей пациентки с тромбофилией и нарушением обмена фолатов имеется угроза прерывания беременности, а у каждой десятой беременность осложняется синдромом задержки внутриутробного плода, а гипертензивные нарушения имеют место в среднем в каждом 20 случае. Также у женщин основной группы превалирует патология околоплодной среды в виде преждевременного созревания плаценты, мало-/многоводия и нарушения кровотока в системе «мать- плацента-плод» при доплерометрическом исследовании, что составляют 23,3% и 42% случаев соответственно.

Данные показатели значительно выше этих осложнений гестации в группе исследования в сравнении с пациентками, у которых не были выявлены тромбофилические и фолат-зависимые отклонения. По анализу родов не выявлено отличий по продолжительности родов и по характеру возникших осложнений родового процесса между сравниваемыми группами. Анализ частоты кесарева сечения выявил, что у женщин основной группы абдоминальное родоразрешение было в 3 раза чаще, чем у женщин группы контроля, что связано в основном с неблагоприятным состоянием внутриутробного плода, аномалии плацентации (предлежание), гипертензивных нарушений у беременных, требующих экстренного родоразрешения. Оценка состояния новорожденных в обеих сравниваемых группах установила более низкие росто-весовые показатели у новорожденных от женщин с тромбофилиями и нарушением обмена фолатов

Ключевые слова: беременность, роды, обмен фолатов, тромбофилия.

Rasulova Gulnora Toirjonovna

State Establishment "Tajik scientific Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology" Ministry of Health and
Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan

Kamilova Marhabo Yadgarovna

State Establishment "Tajik scientific Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology" Ministry of Health and
Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan

Saidova Mavzuna Islomudinovna

State Establishment "Tajik scientific Research Institute of Obstetrics,
Gynecology and Perinatology" Ministry of Health and
Social Protection of Population of the Republic of Tajikistan
Dushanbe, Tajikistan

FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH THROMBOPHILIA IN COMBINATION WITH DISTURBANCE OF FOLATE METABOLISM

ABSTRACT

The article presents the results of a prospective comparative analysis of the course of pregnancy and childbirth with folate metabolism disorders and thrombophilia and in the absence of the latter. In the two compared groups, a Doppler study of blood flow, general clinical and specific laboratory studies were performed, as well as dynamic monitoring of the course of pregnancy and childbirth outcomes, which makes it possible to judge the characteristics of the course of gestation and its outcomes in women with thrombophilia and folate deficiency.

An assessment of the course of pregnancy showed that every third patient with thrombophilia and impaired folate metabolism has a threat of abortion and every tenth pregnancy is complicated by intrauterine fetal retention syndrome, and hypertensive disorders occur on average in every 20 cases. Also, in women of the main group, pathology of the amniotic medium prevails in the form of premature maturation of the placenta, low/polyhydramnios and impaired blood flow in the "mother-placenta-fetus" system during Doppler examination, which account for 23.3% and 42% of cases, respectively. These rates are significantly higher than these complications of gestation in the study group in comparison with patients who did not have thrombophilic and folate-dependent abnormalities. According to the analysis of childbirth, there were no differences in the duration of labor and the nature of the complications of the birth process between the compared groups. An analysis of the frequency of caesarean section revealed that in women of the main group, abdominal delivery was 3 times more common than in women in the control group, which is mainly due to the unfavorable state of the intrauterine fetus, anomalies of placentation (previa), hypertensive disorders in pregnant women requiring emergency delivery. An assessment of the condition of newborns in both compared groups established lower height and weight indicators in newborns from women with thrombophilia and impaired folate metabolism.

Key words: pregnancy, childbirth, folate metabolism, thrombophilia.

Rasulova Gulnora Toirjonovna

MD "Tojikiston akusherlik, ginekologiya va perinatologiya
ilmiy-tadqiqot instituti" Tojikiston Respublikasi sog'liqni
saqlash va aholini ijtimoiy muhofaza qilish vazirligining
Dushanbe, Tojikiston

Kamilova Marhabo Yadgarovna

MD "Tojikiston akusherlik, ginekologiya va perinatologiya
ilmiy-tadqiqot instituti" Tojikiston Respublikasi sog'liqni
saqlash va aholini ijtimoiy muhofaza qilish vazirligining
Dushanbe, Tojikiston

Saidova Mavzuna Islomudinovna

MD "Tojikiston akusherlik, ginekologiya va perinatologiya
ilmiy-tadqiqot instituti" Tojikiston Respublikasi sog'liqni
saqlash va aholini ijtimoiy muhofaza qilish vazirligining
Dushanbe, Tojikiston

TROMBOFILIYA BILAN OG'RIGAN AYOLLARDA HOMILADORLIK VA TUG'RUQNING XUSUSIYATLARI FOLAT ALMASHINUVINING BUZILISHI BILAN BIRGALIKDA

ANNOTATSIYA

Maqolada folat metabolizmi va trombofiliya buzilishlarida va ikkinchisining yo'qligida homiladorlik va tug'ruqning istiqbolli qiyosiy tahlili natijalari keltirilgan. Taqqoslangan ikkita guruhda qon oqimini dopplerometrik o'rganish, umumiy klinik va o'ziga xos laboratoriya tadqiqotlari o'tkazildi. shuningdek, trombofiliya va folat etishmovchiligi bo'lgan ayollarda homiladorlik kursining xususiyatlari va uning natijalarini baholashga imkon beradigan homiladorlik va tug'ruq natijalarini dinamik kuzatish.

Homiladorlikning borishini baholash shuni ko'rsatdiki, trombofiliya va folat almashinuvi buzilgan har uchinchi bemorda abort qilish xavfi mavjud va har o'ninchi homiladorlikda intrauterin kechikish sindromi bilan murakkablashadi va gipertenziv kasalliklar o'rtacha har 20 holatda sodir bo'ladi. Shuningdek, asosiy guruhdagi ayollarda amniotik muhitning patologiyasi platsentaning erta pishishi, kam/polihidramnioz va dopplerometrik tekshiruvda ona-platsenta - homila tizimidagi qon oqimining buzilishi shaklida ustunlik qiladi, bu mos ravishda 23,3% va 42% ni tashkil qiladi. holatlar. Ushbu ko'rsatkichlar trombofil va folatga bog'liq anormalliklarni aniqlamagan bemorlarga nisbatan tadqiqot guruhidagi homiladorlikning ushbu asoratlaridan ancha yuqori.

Tug'ruq tahliliga ko'ra, taqqoslangan guruhlar o'rtasida tug'ruq davomiyligi va tug'ruq jarayonining asoratlari tabiati bo'yicha farqlar yo'q. Kesariy kesish qayta takrorlanishini tahlil qilish shuni ko'rsatdiki, asosiy guruh ayollarida qorin bo'shlig'i orqali tug'ruq nazorat guruhidagi

ayollarga qaraganda 3 baravar ko'p bo'lgan, bu asosan ona qornidagi homilaning noqulay holati, platsenta anomaliyalari (homilaning joylanishi) bilan bog'liq, shoshilinch tuqruqni talab qiladigan homilador ayollardagi gipertenziv kasalliklar.

Ikkala taqqoslangan guruhdagi yangi tug'ilgan chaqaloqlarning holatini baholash trombofiliya va folat almashinuvi buzilgan ayollarda yangi tug'ilgan chaqaloqlarda o'sish-vazn ko'rsatkichlarining pastligini aniqladi.

Kalit so'zlar: homiladorlik, tug'ruq, folat almashinuvi, trombofiliya

Введение: Сложность проблемы репродуктивных потерь и ее актуальность годами объясняется полиэтиологичным характером данной патологии. Нормальное прогрессирование беременности, рост и развитие плода зависят от течения гестации и механизмов регуляции в ранних сроках, поэтому сроки до 12 недель, рассматривается, как пусковой механизм развития дальнейшего неблагополучия, поэтому находятся в центре внимания научных обществ во всем мире [3]

В прогнозировании репродуктивных потерь и акушерских осложнений последнее время большое внимание уделяется системе гемостаза, так как она играет важную роль в установлении и поддержании беременности. На сегодняшний день выделены факторы, обуславливающие потери беременности на фоне имеющихся либо возникающих нарушений свертывающей системы крови. Исследования последних лет показали, что одной из основных причин потерь беременности являются врожденные либо приобретенные тромбофилии и они занимают более 50% в структуре причин репродуктивных потерь [5,10]. Понимание последних весьма важно в практике акушеров гинекологов для правильного введения беременных и рожениц из группы риска тромботических осложнений. Еще в XIX веке Р. Вихров определил триаду факторов риска развития тромбоза: гиперкоагуляция, нарушение кровотока, повреждение сосуда. Однако у женщин репродуктивного возраста еще одним дополнительным фактором риска развития тромботических осложнений является беременность и роды. Развитие плацентарного кровообращения обеспечивается структурными изменениями в спиральных артериях и обусловленной беременностью состоянием гиперкоагуляции, за счет увеличения прокоагулянтных факторов, снижение антикоагулянтных факторов и фибринолиза [11].

При наличии тромбофилии физиологическая гиперкоагуляция может усугубляться. Ряд авторов предполагают, что наличие любого тромбофильного состояния может вызвать венозный или артериальный тромбоз, который приводит к недостаточности микроциркуляции в плодово-плацентарном комплексе [12].

При генетических дефектах свертывающей системы нарушаются процессы имплантации, инвазия трофобласта и нормального функционирования плаценты, что приводит в итоге к более высокой частоте определенных акушерских осложнений, таких как потеря плода, тяжелая преэклампсия, замершая беременность, самопроизвольный выкидыш, синдром задержки внутриутробного состояния плода [1, 6].

Тяжелая преэклампсия и невынашивание в свою очередь являются неблагоприятным фоном для развития других опасных для жизни матери и плода акушерских осложнений, таких как отслойка нормально расположенной плаценты, массивные кровотечения, тромбозы и тромбоэмболии. Об этом свидетельствуют ряд исследований указывающих на то, что мутации генов системы гемостаза могут быть связаны с примерно двукратным риском выкидыша, преэклампсии и 4-8-кратным риском отслойки плаценты [4]. Систематический обзор 36 исследований опубликованный за 2017 год показал, что существует связь между наследственными тромбофилиями и потерями беременности, а также подтвердил повышения риска венозных тромбоэмболий у беременных с тромбофилией высокого риска [9]

Ситуация усугубляется и тем, что тромбофилии, часто клинически проявляются на фоне других изменений функций организма, в частности, нарушений обмена фолатов. Доказано, что при сочетании тромбофилии с дефицитом фолатов увеличивается риск развития осложнений беременности, в том числе и повторные выкидыши [2]. Гипергомостезия обусловленная генетическим полиморфизмом генов фолатного цикла способствует развитию гиперкоагуляции и усилению

тромбообразования. Это, в свою очередь, способствует в дальнейшем развитию плацентарной недостаточности и осложненному течению беременности [7,8]

Изучение патогенеза множественных акушерских осложнений с точки зрения их профилактики играет большую роль в снижении материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Цель исследования: провести анализ течения беременности и родов у женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов.

Материал и методы исследования: В проспективном исследовании участвовали 90 беременных женщин поступившие в отделение патологии беременных №2 НИИ акушерства, гинекологии и перинатологии Таджикистана: 60 пациенток, с имевшим в анамнезе 3 и более самопроизвольных прерываний беременности с подтвержденным генезом потерь беременности - нарушение обмена фолатов и тромбофилии (основная группа), и 30 женщин без нарушений фертильности, с одним и более неосложненными срочными родами (контрольная группа).

Возраст женщин в исследуемых группах варьировал от 20 до 41 года. Средний возраст по группам составил: 26.1 ± 1.2 лет в основной и 25.7 ± 1.9 лет в контрольной группе ($p > 0.05$). В целом, группы были соизмеримы по возрастным категориям

Особенности репродуктивного анамнеза в основной группе были следующие: общая количество беременностей в анамнезе было 184, только 15 % из них завершились деторождением здоровым живым новорожденным в срок. Остальные беременности в анамнезе у женщин данной группы - это замершая беременность - 59 (32%) случаев, самопроизвольные выкидыши - 43 (23%), из них 35 случаев были самопроизвольные ранние выкидыши, которые составили 81% от всех выкидышей, антенатальная гибель плода - 12% (23), преждевременные роды - 24(13%).

Критерии исключения из исследования

- беременные женщины с подтвержденным иным генезом невынашивания (гормональным, эндокринным, инфекционным и тд);

-беременные женщины с наличием тяжелых экстрагенитальных заболеваний.

Изучение течения беременности и родов было основано на результатах клинико-лабораторных исследований, использования результатов клинического, биохимического анализа крови, специфических анализов крови на выявление нарушений обмена фолатов и наличия факторов нарушения в виде приобретенных либо наследственных тромбофилий, анализа мочи, ЭКГ, консультации смежных специалистов при необходимости (нефролог, эндокринолог, терапевт, гематолог). Ультразвуковая фетометрия и доплерометрия проведена также всем беременным и кратность данных исследований зависела от срока гестации, необходимости проведения контрольных исследований после коррекции выявленных нарушений.

Наблюдение за течением беременности носило динамический характер и осуществлялось как при нахождении больных на стационарном лечении, так и при последующих визитах пациенток для контрольных осмотров. Для этого каждой беременной заводилась карта наблюдения, куда вносились все результаты обследований при каждом визите, рекомендации и терапия. В последующем также фиксировались исходы беременности и родов в данной карте, все данные относительно матери и новорожденного.

Статистическая обработка данных выполнялась с использованием программы Statistica 10,0 (StatSoft, США). Для количественных величин вычисляли их среднее значение и стандартную ошибку. Качественные показатели представлены в виде абсолютных значений и долей (%). Статистические сравнения между двумя независимыми группами количественным

показателям проводились по U-критерию Манна-Уитни, по качественным показателям – по критерию χ^2 и по точному критерию Фишера. различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение: Анализ текущей беременности у женщин с невынашиванием беременности на фоне наличия тромбофилии и нарушения обмена фолатов показал следующее.

Течение первого триместра осложнилось рвотой беременных у 11 (18,3%) пациенток основной группы. Легкая форма была установлена в 8 (13,3%) случаях, которая после коррекции питания устранилась, а в 3 (5,0%) случаях его течение было среднетяжелым.

Данное осложнение беременности также наблюдалось у 14 (46,7%) пациенток контрольной группы. Так, диагноз рвота беременных легкой степени установлен у трети пациенток – 30% (9 женщин), средневывраженная у 4 пациенток (13,3%) и тяжелая форма у одной пациентки (3,3%). В отличие от женщин контрольной группы у каждой третьей пациентки основной группы выявлена угроза прерывания беременности, установленная на основе субъективных (тянущие боли внизу живота) и объективных - повышенный тонус матки при пальпации, а также гипертонус миометрия и укорочение шейки матки при ультразвуковом исследовании на начальных сроках гестации.

Гипертензивные нарушения развились у 5,0% (3) женщин основной группы. При этом двое имели гестационную гипертензию и у одной была умеренная преэклампсия, которая в родах перешла в тяжелую преэклампсию. Проведенный сравнительный анализ состояния околоплодной среды и плаценты в исследованных группах показал, что в основной группе патология околоплодной среды встречается в 6 раз чаще, чем в контрольной группе. Так, маловодие имело место в 8 (13,3%) случаях, многоводие в 4 (6,7%) случаях у пациенток с тромбофилией и нарушением обмена фолатов. В контрольной группе многоводие составило 3,3%. случаев маловодия не наблюдалось в данной группе.

Относительно плацентометрии выявлено следующее. Степень созревания плаценты соответствовала гестационной норме во всех случаях наблюдения у беременных контрольной группы. Совершенно другая динамика выявлена при данном исследовании у беременных основной группы. Так, преждевременное созревание плаценты имелось в 19 случаях (32%) и выражалось в наличии гиперэхогенных включений характерных для доношенного срока беременности (III степень зрелости плаценты) начиная уже с 28 недель беременности в наших исследованиях. Напротив, отставание созревания плаценты соответственно гестационному сроку было выявлено в двух случаях и также оба эти наблюдения характеризовались многоводием с индексом околоплодных вод более 24 мм и 29 мм.

Относительно локализации плаценты определено в подавляющем большинстве случаев обеих групп его правильное расположение (преимущественно по задней и боковым стенкам матки). В основной группе в одном случае выявлено центральное предлежание плаценты сохранившееся до срока родоразрешения, по поводу чего произведено плановое абдоминальное родоразрешение.

Отек плаценты и пуповины были выявлены в 2 случаях у женщин основной группы в сроках 19-20 недель беременности, тогда как в группе сравнения данной патологии при ультразвуковых исследованиях не наблюдалось.

Нарушения кровотока в системе «мать – плацента – плод» превалировало у пациенток с репродуктивными потерями в анамнезе (41,7%).

Исследование основных фетометрических показателей текущей беременности с помощью ультразвуковой диагностики выявило, что у пациенток с тромбофилией и нарушением обмена фолатов в 10% - 6 случаях развивался СЗРП, что является наиболее высоким показателем. В остальных 90% случаев средние показатели параметров плода не имели каких - либо особенностей относительно контрольной группы.

Таблица 1.

Течение беременности у обследованных женщин (n=90)

Группы Осложнения беременности	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	p
Рвота беременных	11 (18,3%)	14 (46,7%)	<0,01
Угроза прерывания беременности	18 (30%)	-	
Нарушения кровотока в системе «мать-плацента - плод»	25 (41,7%)	1 (3,3%)	<0,001*
СЗРП	6 (10,0%)	-	
Гипертензивные нарушения	3 (5,0%)	-	
Патология околоплодной среды:			
- маловодие	8 (13,3%)	-	
- многоводие	4 (6,7%)	1 (3,3%)	>0,05*
- отек плаценты	1 (1,7%)	-	
- отек пуповины	1 (1,7%)	-	
Преждевременное созревание плаценты	19 (31,7%)	-	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * по точному критерию Фишера)

Количество родов по группам составило: 58 (96,7%) случаев в основной группе и 100% в группе сравнения. В двух случаях основной группы имело место досрочное прерывание беременности в виде повторного самопроизвольного выкидыша. Анализ исхода родов показал, что у женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов в 58 (96,6 %) случаях беременность завершилась деторождением живым здоровым новорожденным. Средний срок родоразрешения составил $38,18 \pm 0,69$, отражая тем

самым преобладающее количество срочных родов. Как было указано выше, в основной группе беременность закончилась самопроизвольным поздним выкидышем в 2 (3,3%) наблюдениях в сроках 18 и 21 неделя гестации.

Срочными роды были в основной и в контрольной группах в 88,3% и 93,3% соответственно. В 3 (5%) наблюдениях у женщин основной группы отмечались преждевременные роды. Запоздалые роды составили 2 (3,3%) случая в основной группе и 1 (3,3%)

случай в группе сравнения. Самопроизвольные роды произошли у 42 пациенток (70,0%) основной группы и у 25 (83,3%) беременных контрольной группы, путем кесарева сечения родоразрешены 16 (26,7%) и 5(16,7%) пациенток основной и контрольной группах соответственно.

Анализ течения родов в обследованных группах (таблица 2) не выявил особенностей по возникновению таких акушерских осложнений, как дородовой разрыв плодных оболочек, неудовлетворительный прогресс родов. Также не было существенных различий по количеству обструктивных родов в обеих группах.

В отличие от родильниц контрольной группы у беременных с отягощенным акушерским анамнезом течение родов осложнилось дистрессом плода в 3 (5%) случаях, причем в 2 наблюдениях дистресс плода возник во втором периоде родов и в одном случае в первом периоде родов. В двух первых случаях роды завершились

вакуум экстракцией плодов, а в последнем случае было проведено экстренное кесарево сечение. Травмы мягких тканей родовых путей также встречались в одинаковом количестве в исследуемых группах. При этом тяжелого родового травматизма не выявлено ни у одной из родильниц обеих групп. Детальный же анализ данного осложнения показал наличие разрыва промежности 1 степени у одной пациентки основной группы, а разрыв слизистой стенок влагалища и мукозорофия имела место у 2 и 1 родильниц контрольной и основной групп соответственно.

Что касается акушерских послеродовых кровотечений, выявлено следующее. Ранее гипотоническое кровотечение с объемом кровопотери 750 мл наблюдалось в 1 случае (1,7%) в группе с тромбофилией и нарушением обмена фолатов, при этом консервативные методы остановки кровопотери были успешны и эффективны.

Таблица 2.

Течение родов у женщин исследуемых групп

Группы Нозология	Основная (n=60)	Контрольная (n=30)	P
Дородовой разрыв плодных оболочек	4 (6,7%)	2 (6,7%)	>0,05
Неудовлетворительный прогресс родов	5 (8,3%)	2 (6,7%)	>0,05
Обструктивные роды	2 (3,3%)	1 (3,3%)	>0,05
Дистресс плода	3 (5,0%)	-	
Родовой травматизм (разрыв промежности 1 ст)	2 (3,3%)	1 (3,3%)	>0,05
Кровотечения	1 (1,7%)	-	

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по точному критерию Фишера)

Как представлено в таблице 3. у женщин основной группы частота манипуляций в родах была необходима в 3 раза чаще по сравнению с контрольной группой. Так, частота кесарева сечения превалировала в основной группе, что связано с показаниями со стороны плода в первую очередь.

Индукция родов встречалась у каждой четвертой пациентки основной группы. Показаниями для индукции были: СЗРП в

сочетании с маловодием и нарушением кровотока в маточно-плодово-плацентарном звене в 4 (6,7%) наблюдениях, в 2 (3,3%) случаях гипертензивные нарушения, в 2 (3,3%) наблюдениях индукция проведена при дородовом излитии околоплодных вод и в 1 (1,7%) случае при переносной беременности. В контрольной группе индукция была проведена в 1 случае и показанием явилась переносность (1 случай- 3,3%).

Таблица 3.

Частота манипуляций при родоразрешении

Манипуляции	Основная группа (n=60)	Контрольная группа (n=30)	P
Вакуум экстракция	2 (3,3%)	-	
Кесарево сечение	16 (26,7%)	5 (16,7%)	>0,05*
Индукция родов:	13 (21,7%)	2 (6,7%)	>0,05*
Простогландины	5 (8,3%)	1 (3,3%)	>0,05*
Амниотомия	4 (6,7%)	1 (3,3%)	>0,05*
Инфузия окситоцина	4 (6,7%)	-	
Родоусиление	5 (8,3%)	2 (6,7)	>0,05*
Всего	34 (56,7%)	10 (33,3%)	<0,05

Примечание: p – статистическая значимость различия показателей между группами (по критерию χ^2 , * по точному критерию Фишера)

В ходе исследования было оценено состояние новорожденных родильниц обеих сравниваемых групп. При оценке массы новорожденных в группе женщин с тромбофилией и нарушением обмена фолатов было выявлено значительное снижение веса новорожденных в сравнении с контрольной группой. В целом в основной группе масса новорожденных в среднем составил $3100,7 \pm 101,1$ грамм, а в группе контроля - $3343,7 \pm 62,5$ грамм ($p < 0,05$).

Анализ роста новорожденных по группам показал, что средний рост новорожденных в основной группе составил $48,5 \pm 1,22$ см и $51,9 \pm 0,43$ см в контрольной группе ($p < 0,05$). В основной группе

имелась тенденция к более низким росто-весовым показателям, это обусловлено тем, что течение беременности у каждой 10 -ой женщины данной группы сопровождалось СЗРП.

Также было проанализировано состояние новорожденных по шкале Апгар в конце 1-ой и в 5-ой минуты. Оценка по шкале Апгар в конце первой минуты у новорожденных основной группы в среднем составила $7,19 \pm 0,29$ баллов и в контрольной группе - $8,73 \pm 0,09$ баллов ($p < 0,01$). В конце 5 минуты средний балл по шкале Апгар в основной и в контрольной группе составили $8,71 \pm 0,27$ и $9,03 \pm 0,06$ баллов ($p < 0,05$) соответственно.

Оценка по шкале Апгар ниже 6 баллов отмечена в одном случае в основной группе при индуцированных преждевременных родах в 31 неделю беременности на фоне нарушений маточно-плацентарного кровотока, маловодия и СЗРП. В интенсивной терапии нуждалось 2 (3,3%) новорожденных от родильниц основной группы. Перинатальных потерь в исследуемых группах не наблюдалось.

При анализе среднего количества дней пребывания родильниц и новорожденных в стационаре было установлено, что в основной группе среднее пребывание ($5,67 \pm 0,67$ суток) было больше чем в контрольной ($2,66 \pm 0,09$ суток) ($p < 0,001$). Это связано с рождением недоношенных детей в основной группе, что, разумеется, увеличивает пребывание их в стационаре. Кроме того, большее количество проведенных койко-дней в стационаре пациенток основной группы также обусловлено частотой кесарева сечения, что было в 3 раза больше по сравнению с контрольной группой и продолжительность пребывания у этих пациенток составляет от 5 -7 суток.

Выводы: при анализе течения гестации у женщин основной группы установлено, что течение беременности в первой половине осложнялась угрозой ее прерывания. Анализ течения второй половины беременности показал, что у пациенток с тромбофилией и нарушением фолатного обмена имели место такие осложнения гестации, как синдромом задержки развития плода, гестационная гипертензия, преэклампсия, нарушения кровотока в маточно-плодово-плацентарном звене. Нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока вследствие развития макро и

микротромбозов в сосудах плаценты приводит в итоге к снижению перфузии плаценты и является патогенетической причиной вышеперечисленных осложнений, что вполне согласуется с данными различных исследований в этом направлении.

Изучение течения родов показало, что общая продолжительность родов в исследуемых группах была одинаковой и не превышала физиологических пределов. Несвоевременное излитие околоплодных вод, неудовлетворительный прогресс родов, обструктивные роды также были сопоставимы по группам. При анализе оперативных вмешательств нами было установлено, что в основной группе частота акушерских манипуляций была в 3 раза больше в сравнении с контрольной группой. Оперативное родоразрешение вагинальным путем и абдоминальным путем превалировали у пациенток основной группы.

Несмотря на то, что пациентки с тромбофилией и нарушением обмена фолатов угрожаемы по тромботическим осложнениям, они также могут быть в группе риска по акушерским кровотечениям, что и было установлено в ходе исследования.

Данное исследование убедительно показывает, что осложнения течения беременности и родов на фоне тромбофилий и нарушений обмена фолатов встречаются достаточно часто и ухудшают перинатальные исходы. Своевременное выявление данных причин репродуктивных потерь позволит своевременно проводить необходимое наблюдение, профилактику и лечение.

Использованная литература:

1. Белоцерковцева Л. Д., Исаев Т. И., Коваленко Л. В. Наследственные тромбофилии при осложненном течении и неблагоприятных исходах беременности. // Вестник СурГУ. Медицина. 2019. № 4 (42). С.67-70.
2. Демина Т.Н., Железная А.А. и соавторы. Анализ частоты наследственных форм тромбофилий и полиморфизма генов фолатного цикла в развитии акушерской патологии. // Медико-социальные проблемы семьи. 2021. Т. 26, №1. С. 11-15.
3. Фролова Н.И., Белокриницкая Е.Т. Эпигенетические факторы и молекулярные маркеры риска ранних потерь беременности. Гинекология 2019. Т. 21, №3. С.9-16
4. Шаталов А.Е., Петров Ю.А. // Тромбофилия как фактор невынашивания беременности // Журнал научных статей «Здоровье и образование» 2019. Т. 21, № 4. С. 63-67.
5. Beloserkovseva L.D., Isaev T.I., Kovalenko L.V. Nasledstvenii trombofilii pri oslojnennom techenii i neblagopriyatnikh iskhodakh beremennosti. [Hereditary thrombophilia in complicated and unfavorable pregnancy outcomes]. *Vestnik SurGU. Medicina*, 2019, No 4 (42), pp 67-70.
6. Demina T.N. Zheleznyaya A.A. i soavtori. Analiz chastoti nasledstvennikh form trombofilii i polimorfizma genov folatnogo cikla v razvitiu akuverskoy patologii. [Analysis of hereditary forms of thrombophilia and polymorphism of folate cycle genes in the development of obstetric pathology]. *Mediko-sotsialnie problemi semi*, 2021, Vol 26, No 1, pp11- 15.
7. Frolova N.I., Belokrinickaya E.T. Epigenetichiskiye factori I molekularniye marker riska rannikh poter beremennosti. [Etiogenetic factors and molecular risks of early pregnancy losses]. *Gynecology*, 2019, Vol.21, No 3, pp.9-16
8. Shatalov A.E., Petrov U.A. Trombofiliya kak factor nevinashivaniya beremennosti. [Thrombophilia as a factor of miscarriage of pregnancy]. *Journal nauchnikh statey "zdorove i obrazovanie"*, 2019, Vol 21, No4, pp-63-67.
9. Ahangari, N.; Doosti, M.; Mousavifar, N.; Attaran, M.; Shahrokhzadeh, S.; Memarpour, S.; Ghayoor Karimiani, E. Hereditary thrombophilia genetic variants in recurrent pregnancy loss. *Archives of. Gynecology and Obstetrics*. **2019**, Vol.300, pp.777–782.
10. Chidinma Magnus Nwogu, Kehinde Sharafadeen Okunade et al. Association between maternal serum homocysteine concentrations in early pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Annals of African Medicine*, 2020, Vol. 19, Iss.2, pp.113-118.
11. Chuce Dai , Yiming Fei , Jianming Li, et. al. A Novel Review of Homocysteine and Pregnancy Complications. *BioMed Research International*. Published online 2021 May 6. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/6652231>
12. Croles F. Nanne et al. Pregnancy, Thrombophilia, and the Risk of a First Venous Thrombosis: Systematic Review and Bayesian Meta-Analysis. *The BMJ* 359. (2017): j4452. PMC. Web. 26 Apr. 2018.
13. Liu X, Chen Y, Ye C, et al. Hereditary thrombophilia and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction* 2021;36:1213–29.
14. Maha Othman, et.al Thrombosis and hemostasis health in pregnancy: Registries from the International Society on Thrombosis and Haemostasis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2019, Vol.4, Iss. 3, pp. 607-614 doi:10.1002/rht2.12243
15. Patel P, Patel P, Bhatt M, et al. Systematic review and meta-analysis of outcomes in patients with suspected deep vein thrombosis. *Blood Adv* 2020, Vol. 12, Iss.4, pp.2779–2788

ЖУРНАЛ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И УРО-НЕФРОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

ТОМ 4, НОМЕР 3

**JOURNAL OF REPRODUCTIVE HEALTH AND
URO-NEPHROLOGY RESEARCH**

VOLUME 4, ISSUE 3

Editorial staff of the journals of www.tadqiqot.uz

Tadqiqot LLC the city of Tashkent,

Amir Temur Street pr.1, House 2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Phone: (+998-94) 404-0000

Контакт редакций журналов. www.tadqiqot.uz

ООО Тадqiqot город Ташкент,

улица Амира Темура пр.1, дом-2.

Web: <http://www.tadqiqot.uz/>; Email: info@tadqiqot.uz

Тел: (+998-94) 404-0000