

Оригинальная статья

УДК: 618.33:616-053.3:616.831-005.4:618.36-005

<https://doi.org/10.21886/2219-8075-2022-13-4-88-99>

Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга плода и новорождённого при нарушениях гемодинамики в системе «мать-плацента-плод»

С.Б. Бережанская, М.Х. Абдурагимова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия

Автор, ответственный за переписку: Марина Худавердиевна Абдурагимова, marishka_m90@mail.ru

Аннотация. Цель: выявить зависимость степени тяжести церебральных нарушений у новорождённых и детей первого года жизни от показателей кровотока в маточно-плацентарном комплексе. **Материалы и методы:** обследованы 184 доношенных новорождённых с рождения до одного года жизни. Основная группа — дети с церебральной ишемией II и III степени тяжести и её последствиями (II группа, n=78; III группа, n=42). I группа — новорождённые без признаков поражения ЦНС, у 14 из них к концу неонатального периода манифестировала неврологическая симптоматика (после месяца I группа n=50, II группа n=92). Всем детям проводилось общеклиническое обследование, оценка неврологического статуса, ультразвуковое исследование головного мозга, транскраниальная доплерография церебральных сосудов, электроэнцефалография. Проводился анализ материнской документации для выявления показателей гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» в сроках 12–13, 20–21, 28–32 и 36–40 недель гестации. **Результаты:** определены особенности маточного и плодового кровотока в динамике гестации у матерей обследуемых групп детей. Показаны взаимосвязи между значениями Pi AUD, AUS и AUM во втором и третьем триместрах беременности в разных группах. Выявлена зависимость между нарушениями маточно-плацентарной гемодинамики и тяжестью церебральной патологии. Разработан «способ антенатального прогнозирования тяжести церебральных нарушений у новорождённых». **Выводы:** полученные результаты позволяют уже антенатально прогнозировать риск развития гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы у новорождённых, используя показатели гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» в сроке 36 недель гестации.

Ключевые слова: головной мозг, плод, новорождённый, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга, нарушение маточно-плацентарной гемодинамики, фето-плацентарный кровоток.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Бережанская С.Б., Абдурагимова М.Х. Гипоксически-ишемическое поражение головного мозга плода и новорождённого при нарушениях гемодинамики в системе «мать-плацента-плод». *Медицинский вестник Юга России*. 2022;13(4):88-99. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-88-99

Hypoxic-ischemic brain damage of the fetus and newborn with hemodynamic disorders in the “mother-placenta-fetus” system

S.B. Berezhanskaya, M.K. Abduragimova

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

Corresponding author: Marina K. Abduragimova, marishka_m90@mail.ru

Abstract. Objective: to identify the dependence of the severity of cerebral disorders in newborns and children of the first year of life on the indicators of blood flow in the utero-placental complex. **Materials and methods:** a total of 184 full-term newborns were examined in the period from birth to one year of life. The main group included children with cerebral ischemia of II and III severity and its consequences (group II, n=78; group III, n=42). Group I included newborns without signs of central nervous system damage, 14 of them had neurological symptoms by the end of the neonatal period (after a month, group I n=50, group II n=92). All children underwent general clinical examination, assessment of neurological status, ultrasound examination of the brain, transcranial dopplerography of cerebral vessels, electroencephalography. Maternal medical records were analyzed to identify hemodynamic parameters in the «mother-placenta-fetus» system at 12-13, 20-21, 28-32, and 36-40 weeks of gestation. **Results:** The features of uterine and fetal blood flow in the dynamics of gestation in mothers of the examined groups of children were determined. The associations between the values of Pi AUD, AUS, and AUM in the second and third trimesters of pregnancy in different groups were shown. The relationship between disorders of uteroplacental hemodynamics and the severity of cerebral pathology was revealed. A «method of antenatal prediction of the severity of cerebral disorders in newborns» was proposed.

Conclusions: The obtained results make it possible to predict the risk of hypoxic-ischemic damage to the central nervous system in newborns antenatally using hemodynamic parameters in the mother-placenta-fetus system at 36 weeks of gestation.

Keywords: brain, fetus, newborn, hypoxic-ischemic brain damage, violation of uteroplacental hemodynamics, fetoplacental blood flow.

Financing. The study had no sponsorship.

For citation: Berezanskaya S.B., Abduragimova M.K. Hypoxic-ischemic brain damage of the fetus and newborn with hemodynamic disorders in the "mother-placenta-fetus" system. *Medical Herald of the South of Russia*. 2022;13(4):88-99. DOI 10.21886/2219-8075-2022-13-4-88-99

Введение

Проблема гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ГИП ЦНС) у новорождённых не теряет своей актуальности, поскольку ежегодно эта патология затрагивает около одного миллиона младенцев по всему миру, ассоциируясь с длительными когнитивными, нейросенсорными и двигательными дефектами [1, 2]. Согласно статистике Министерства здравоохранения России, в период с 2000 г. отмечается более чем двукратный рост энцефалопатии новорождённых, при этом перинатальная гипоксия является доминирующим фактором формирования патологии [3, 4].

Однозначно в этиопатогенезе гипоксически-ишемических церебральных нарушений признаны антенатальные события, начиная с измененной иммунно-эндокринной адаптации матери на беременность, инвазии клеток трофобласта и начальных этапов формирования плаценты, признанной временным, но незаменимым для продолжения гестации органом, даже самым значимым органом в жизни человека [5, 6, 7].

Интерес к плаценте повышался по мере накапливающихся знаний, открывающих новые проблемы и требующих новых, более сложных ответов и решений. Последнее обусловлено полифункциональностью плаценты и развитием на фоне гипоксии изменений с выделением гемодинамических нарушений, приводящих к мальперфузии сосудов матери и плода, нейроиммунных взаимодействий и неинфекционного воспаления, недостаточности защитных функций плаценты и ряда других, создающих для плода условия пролонгированного стресса, хронической гипоксии, недостаточного питания и газообмена, что замедляет рост самой плаценты и развитие плода.

Большинство исследователей указывает на то, что основным фактором хронической антенатальной гипоксии плода является плацентарная недостаточность [8, 9, 10]. Она обусловлена патоморфологическими изменениями в материнской и/или плодовой части плаценты. Именно они отражаются на показателях гемодинамики маточно-плацентарно-плодового комплекса, которые на начальных этапах нивелируются за счёт активации компенсаторных механизмов защиты. В то же время возникающие вслед за ними и/или параллельно нарушения иных функциональных возможностей плаценты усугубляют степень выраженности плацентарной недостаточности и снижают возможности защиты и компенсации последствий негативных факторов, к которым особую чувствительность проявляет головной мозг [6, 7, 11].

Цель исследования — выявить зависимость степени тяжести церебральных нарушений у новорожденных и

детей первого года жизни от показателей кровотока в маточно-плацентарном комплексе.

Материалы и методы

Проведено клиническое наблюдательное (наблюдательное), аналитическое, комбинированное исследование, часть — по типу продольного, часть — по типу «случай-контроль». Исследование было одобрено этическим комитетом Ростовского государственного медицинского университета, проведено в соответствии с международными стандартами Guideline for Good Clinical Practice (GCP).

В обследование включены 184 доношенных новорождённых, родившихся в родильном доме и находившихся на обследовании и лечении в отделениях патологии новорождённых и педиатрических отделениях №1 и №2 Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии в 2018–2021 гг. Основную группу составили дети с церебральной ишемией II и III степени тяжести и её последствиями (II группа, n=78; III группа, n=42), которые соответствовали следующим критериям: а) наличие антенатальных факторов риска гипоксически-ишемического поражения ЦНС (возраст и состояние здоровья матери, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, осложнённое течение настоящей беременности и родов); б) состояние ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар ≤ 7 , психомоторный статус в баллах по шкале Л.Т. Журбе и Е.В. Мастюковой ≤ 23 в раннем неонатальном периоде [12]).

Критериями исключения являлись следующие: дети из двоен, с врождёнными пороками развития, наследственной патологией, внутриутробными инфекциями, гемолитической болезнью новорождённых, родившихся от женщин с вероятностью нарушений в системе гемостаза, с повторными случаями невынашивания в анамнезе, от женщин с анемией 2–3 степени до- и во время беременности, сахарным диабетом I и II типов, ожирением II и III степени, детьми, которым проводили переливание крови.

Контрольная группа включала 64 доношенных новорождённых без признаков поражения ЦНС (I группа) в раннем неонатальном периоде. У 14 детей этой группы к концу неонатального периода манифестировала неврологическая симптоматика, в связи с чем они вошли во II группу, увеличив число детей до 92. Таким образом, количество детей в I группе после месяца составило 50 человек.

Всем детям проводилось общеклиническое обследование, включавшее общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, проведение электрокардиографии и эхокардиографии, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, в том числе функциональное

Таблица/ Table 1

Оценка новорождённых по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни
(Me [Q1;Q3])
Assessment of newborns on the Apgar scale at 1 and 5 minutes of life
(Me [Q1;Q3])

Оценка в баллах Score in points	Группы детей Groups of children					
	I группа, n=64 Group I, n=64		II группа, n=78 Group II, n=78		III группа, n=42 Group III, n=42	
	1'	5'	1'	5'	1'	5'
Me (Q1;Q3)	8 [7;8]	9 [8;9]	7 [6;8]	8 [7;8]	5 [3;6]	6 [5;6]

Примечание: при анализе показателей определяются значимые различия между I и II, I и III, II и III группами на 1-й и 5-й минутах ($p=0,002$ на 1-й мин между I и II группами, в остальных случаях $p=0,0001$).

Note: when analyzing the indicators, significant differences are determined between groups I and II, I and III, II and III at the 1st and 5th minutes ($p=0.002$ at the 1st minute between groups I and II, in other cases $p= 0.0001$).

состояние желчевыводящей системы, почек, осмотр окулиста.

Оценка неврологического статуса в раннем и позднем неонатальном периоде, в 3, 6 и 12 месяцев жизни, проводилась синдромологически, тяжесть течения заболевания определялась в соответствии с «классификацией перинатальных поражений нервной системы у новорождённых» и их последствий [13] и критериями тяжести по Ю.И. Барашневу [14].

Для выявления и оценки тяжести поражения головного мозга использовались методы визуализации — ультразвуковое исследование головного мозга через большой родничок (на аппарате Siemens Acusonantes (USA) с помощью PH4-1 фазированного мультисекторного датчика с диапазоном частот 1–9 МГц и VIVID 3PRO (USA) секторальными датчиками с диапазоном частот 7,5 МГц (для новорождённых и детей до 3 мес.) и 5 МГц (от 3 мес. и старше)), по показаниям — компьютерная и магнитно-резонансная томография церебральных структур. Исследование церебрального кровотока проводилось методом ультразвуковой доплерографии (на аппаратах «Aloka-SSD-1400» (Япония) методом дуплексного сканирования через большой родничок микроконвексным датчиком 5 МГц; «Multi-Dop^{RT}2 версия DWL2.55a» (DWL Elektronische Systeme GmbH, Германия) методом спектральной транскраниальной доплерографии через акустическое «височное окно» датчиком импульсного режима с частотой 2 МГц). Электроэнцефалографическое исследование проводилось на аппарате электроэнцефалограф-анализатор ЭЭГА21/26 «Энцефалан-131-03» (НПКФ «Медиком-МТД», г. Таганрог), по показаниям — компьютерное ЭЭГ-видеомониторирование.

С целью определения наиболее значимых антенатальных предикторов гипоксически-ишемического поражения головного мозга плода и новорождённого в группах обследованных детей проводился анализ материнской документации для выявления показателей гемодинамики в системе «мать-плацента-плод», полученных в рамках акушерского мониторинга в сроках 12–13, 20–21, 28–32 и 36–40 недель гестации.

Комплексное эхографическое обследование беременных в В-режиме и доплерографию (цветное доплеровское картирование, импульсно-волновая доплерометрия) маточных, пуповинных артерий и среднемозговой артерии, проводили конвексным и объёмным датчиками с частотой 2–6 МГц, 3,5–5,0 МГц на приборе Voluson E8Expert (GE System, США).

Статистический анализ проводился с использованием пакетов прикладных программ MSeXcel 2019 (разработчик Microsoft, США), Statistica версии 12.5, (разработчик — IBM, США), SPSS27.001. Количественные данные описаны с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q_1 , Q_3), поскольку не подчинялись нормальному закону распределения. Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей.

Для сравнения межгрупповых различий использовали непараметрический критерий Краскела-Уоллиса для независимых выборок. Проводился непараметрический корреляционный анализ с использованием критерия Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

В I группу вошли здоровые новорождённые, родившиеся у здоровых женщин без осложнений периода гестации и родов с оценкой по шкале Апгар 8–9 баллов, имевшие на протяжении периода наблюдения (до 1 года жизни) нормативную оценку количественным методом по шкале Л.Т. Журбе и Е.В. Мастюковой 27–29 баллов.

Обследуемые дети II и III клинических групп родились, как правило, у женщин с отягощённым акушерско-гинекологическим анамнезом, осложнённым течением беременности и родов. В структуре патологии беременности частыми осложнениями явились угроза прерывания и невынашивания во II и III триместрах, артериальная гипертензия, компенсированная фетоплацентарная недостаточность, преждевременное созревание плаценты, нарушение маточно-плацентарной гемодинамики в 28–32

Таблица/ Table 2

Проявления церебральных нарушений в возрасте одного года у детей со среднетяжёлым и тяжёлым поражением
Manifestations of cerebral disorders at the age of one year in children with moderate to severe lesions

Неврологические проявления <i>Neurological manifestations</i>	II группа, n=92 <i>Group II, n=92</i>	III группа, n=42 <i>Group III, n=42</i>
Отсутствие неврологической симптоматики <i>Absence of neurological symptoms</i>	14 (15,2%)	-
Синдром минимальной мозговой дисфункции <i>Minimal brain dysfunction syndrome</i>	26 (28,3%)	8 (19,0%)
Задержка предречевого развития <i>Delayed pre-speech development</i>	24 (26,1%)	25 (59,5%)
Расстройство автономной нервной системы <i>Disorder of the autonomic nervous system</i>	31 (33,7%)	27 (64,3%)
Гиперактивность и гипервозбудимость <i>Hyperactivity and hyperexcitability</i>	20 (21,8%)	16 (38,1%)
Синдром гемоликвородинамических нарушений <i>Syndrome of hemolyquorodynamic disorders</i>	24 (26,1%)	18 (42,9%)
Нарушения моторного развития <i>Motor development disorders</i>	38 (41,3%)	31 (73,8%)
Темповая задержка моторного развития <i>Tempo delay of motor development</i>	28 (30,4%)	17 (40,5%)
Детский церебральный паралич: <i>Cerebral palsy:</i> - спастический тетрапарез <i>- spastic tetraparesis</i>	1 (1,1%)	4 (9,5%)
- гемипарез <i>- hemiparesis</i>	2 (2,2%)	3 (7,1%)
- спастическая диплегия <i>- spastic diplegia</i>	-	1 (2,4%)
- атонически-астатическая форма <i>- atonic-astatic form</i>	-	2 (4,8%)
Симптоматическая эпилепсия <i>Symptomatic epilepsy</i>	-	6 (14,3%)
Психомоторное развитие в баллах* <i>Psychomotor development in points*</i>	23 [21;24,5]	16 [13;18]

Примечание: * — количественные оценки психомоторного развития по 30-балльной шкале (Журба Л.Б., Мастюкова Е.А., 1981).

Note: * — quantitative assessments of psychomotor development on a 30-point scale (Zhurba L.B., Mastukova E.A., 1981).

и 36–40 недель, по данным доплерометрии, что вполне закономерно повлекло за собой развитие перинатальной гипоксии средней и тяжелой степени тяжести.

Большинство детей II группы (60,3%) родилось с оценкой 6–8 баллов по шкале Апгар, причем показатель к 5-й минуте достигал значений, характерных для здоровых новорожденных (7–8 баллов), что в отдельных наблюдениях не соответствовало тяжести развившейся в последующем неврологической симптоматики; 33,3% детей родилось в среднетяжёлом состоянии (лёгкой асфиксии), а 21,8% — в состоянии умеренной асфиксии. В III группе уже на 1-й минуте состояние преобладающего большинства оценивалось как тяжелое (64,9%), причем каждый пятый из них родился в крайне тяжёлом состоянии (12%

от общего числа в группе), как правило сохранявшемся к 5й минуте (табл. 1).

Отмечены значительные групповые отличия в структуре неврологических нарушений в первые недели жизни. По мере возрастания степени тяжести ГИП ЦНС симптомы угнетения безусловно-рефлекторной деятельности, нарушения мышечного тонуса характеризовались большей выраженностью и стабильностью. В раннем неонатальном периоде у обследованных III группы чаще диагностировались синдром угнетения и судорожный синдром по сравнению с таковыми во II группе (33,3;40,5% и 9,0;28,6%) как проявления более выраженного поражения. В то же время синдром возбуждения по частоте превалировал в группе среднетяжёлых более, чем в 2

Таблица/ Table 3

Показатели доплерометрии маточно- и фето-плацентарного комплекса на разных сроках гестации (Me [Q1;Q3])
Indicators of dopplerometry of the uterine and fetoplacental complex at different gestation periods (Me [Q1;Q3])

Гестационный срок Gestational age	Группы Groups	Pi AUD	Pi AUS	Pi AUM	Pi ACM
12–13 недель 12–13 weeks	I	1,65 [1,49;1,85]	1,75 [1,21;1,78]	-	-
	II	1,72 [1,60;1,82]	1,88 [1,41;1,88]	-	-
	III	1,84 [1,36;1,88]	1,97 [1,46;2,06]	-	-
	p	0,435	0,450		
20–21 недель 20–21 weeks	I	1,21 [0,85;1,49]	1,37 [0,77;1,71]	1,25 [0,93;1,35]	1,43 [1,36;1,58]
	II	1,46 [0,95;1,69]	1,57 [0,79;1,87]	1,44 [1,13;1,53]	1,63 [1,35;1,73]
	III	1,66 [0,71;1,89]	1,62 [0,81;1,87]	1,53 [1,05;1,67]	1,63 [1,26;1,89]
	p	0,173	0,770	0,182	0,231
28–32 недель 28–32 weeks	I	0,54 [0,48;0,7]	0,64 [0,55;0,82]	0,93 [0,70;1,07]	1,87 [1,55;2,07]
	II	0,70 [0,52;0,8]	0,77 [0,58;1,06]	1,03 [0,66;1,14]	1,87 [1,71;2,11]
	III	0,72 [0,65;0,93]	0,86 [0,63;1,13]	1,18 [0,60;1,22]	1,91 [1,72;2,35]
	p	0,095	0,059	0,758	0,955
36–40 недель 36–40 weeks	I	0,56 [0,50;0,64]	0,60 [0,49;0,76]	0,90 [0,85;0,98]	1,75 [1,56;1,82]
	II	0,68 [0,59;0,87]	0,70 [0,5;0,87]	0,90 [0,78;1,05]	1,78 [1,65;1,9]
	III	0,72 [0,65;0,92] p ₁ =0,003	0,84 [0,5;0,9] p ₁ =0,02	1,10 [0,90;1,13]	1,88 [1,71;2,08]
	p	0,001	0,009	0,082	0,056

Примечание: Pi — пульсационный индекс; AUD — правая маточная артерия; AUS — левая маточная артерия; AUM — пуповинная артерия; ACM — средняя мозговая артерия; p — уровень значимости различий (сравнение с помощью критерия Фишера (двустороннее)); p₁ — статистически значимые различия по сравнению с I группой.

Note: Pi — pulsation index; AUD — right uterine artery; AUS — left uterine artery; AUM — umbilical artery; ACM — middle cerebral artery; p — significance level of differences; p — comparison using the Fisher criterion (bilateral); p₁ — statistically significant differences compared to group I.

раза (44,9;19,0%). При этом у большинства детей, перенёвших ГИП ЦНС средней степени тяжести наблюдалось снижение степени выраженности симптоматики, сопровождавшееся формированием с высокой частотой симптомов мышечной гипотонии (42,3%) или гипертонуса (44,9%), пирамидной недостаточности (56,4%), вегето-висцеральных нарушений (69,2%) в неонатальном периоде. В группе детей с тяжёлым поражением головного мозга чаще отмечались симптомы мышечной гипотонии (81,0%) и пирамидной недостаточности (76,2%) на

фоне сохраняющегося синдрома угнетения в течение 2–3 недель.

У 69,2% и 71,4% детей II и III групп соответственно диагностировали синдром вегето-висцеральных дисфункций, который ассоциировался с множеством полиморфных симптомов, в первую очередь со стороны кожных покровов: выраженный красный или белый дермографизм, «мраморный» рисунок, переорбитальный или периоральный цианоз, акроцианоз, гипергидроз общий, ладоней и стоп. Функциональные нарушения

Таблица / Table 4

Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики по данным доплерометрии в 28–32 недели
у матерей обследованных групп

Violation of uteroplacental hemodynamics according to Dopplerometry at 28–32 weeks in mothers of the examined groups

Локализация нарушений Localization of violations	I группа, n=64 Group I, n=64		II группа, n=78 Group II, n=78		III группа, n=42 Group III, n=42	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
AUD, AUS	3	4,7	23	29,5	16	38,1
AUD, AUS, AUM	-	-	11	14,1	7	16,7
AUM	-	-	3	3,8	3	7,1
Без нарушений Without violations	61	95,3	41	52,6	16	38,1

Примечание: % даны по отношению к количеству матерей в группе обследованных детей; AUD, AUS — правая и левая маточные артерии; AUM — пуповинные артерии.

Note: % are given in relation to the number of mothers in the group of examined children; AUD, AUS — right and left uterine arteries; AUM — umbilical arteries.

желудочно-кишечного тракта проявлялись в виде дискинезий по гипомоторному или гипермоторному типу, спазма или излишнего расслабления сфинктеров пищеварительной системы, что приводило к нарушению моторики желудочно-кишечного тракта, частым срыгиваниям, неустойчивому стулу. К вегето-висцеральным нарушениям относили также эпизоды учащения дыхания до 55–60 в минуту, тахи- или брадикардии, расстройства терморегуляции в виде неинфекционного суб- или фебрилитета.

Катамнестическое наблюдение выявило, что у 15,2% детей II группы к одному году полностью регрессировала неврологическая симптоматика. Сохранившиеся клинические проявления концу первого года жизни трансформировались в большей частоте случаев в синдром минимальной мозговой дисфункции, который встречался почти у каждого третьего пациента, чаще сочетаясь с расстройством автономной нервной системы (33,7%), синдромом гиперактивности и гиперактивности (21,8%).

Синдром минимальной мозговой дисфункции резидуально-органического генеза в III группе регистрировался к году лишь у 19,0% детей, причём значительно чаще сочетаясь с задержкой предречевого и статомоторного развития, синдромом гиперактивности и гиперактивности, гемоликвородинамическими нарушениями, расстройствами автономной нервной системы в разных сочетаниях.

С нарастанием тяжести поражения увеличивалась частота тяжёлых форм моторного развития, с формированием, к 1–1,5 годам различных форм детского церебрального паралича (спастический тетрапарез (1 и 4 ребенка соответственно), гемипарез (2 и 3), только в III группе — спастическая диплегия у одного ребенка и у двоих — атонически-астатическая форма). Симптоматическая эпилепсия, парциальные пароксизмы с последующей генерализацией, дебютировала на первом году жизни у 14,3% детей III группы и чаще сочеталась со спастическим тетрапарезом (9,5%) (таб. 2).

Общепризнанное мнение о сохраняющейся частоте перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у плода и новорождённого, выявленные в настоящем исследовании высокий процент тяжёлых церебральных нарушений и их последствий, в том числе инвалидизирующего характера, в ряде случаев несоответствие тяжести поражения относительно «благоприятному» течению беременности и родов определили целесообразность углубленного изучения нарушений гемодинамики в системе «мать-плацента-плод» как одного из значимых антенатальных предикторов ГИП ЦНС.

При анализе показателей кровотока в сосудах маточно-плацентарно-плодового комплекса (табл. 3) обнаружено, что у матерей I клинической группы динамика показателей маточного и плодового кровотока соответствовали данным нормативных процентильных таблиц (Медведев М.В., 1996–2016).

Определено, что показатели P_i маточных сосудов в первом триместре более чем в половину (на 66,1 и 65,7% по AUD и AUS соответственно) превышали значения перед родами. Регистрировалась асимметрия показателей справа и слева: значения P_i AUD в подавляющем большинстве случаев были ниже, чем в левой.

У матерей детей с гипоксически-ишемическим поражением головного мозга средней степени тяжести динамика показателей гемодинамики на разных сроках гестации имела свои особенности. Во-первых, начиная уже с первого триместра беременности показатели маточного кровотока были выше, чем у матерей I группы. Во-вторых, наблюдалась симметрия в численных значениях кровотока справа и слева.

Определено, что показатели доплерометрии у матерей III группы, как и во II, свидетельствуют о повышении средних значений по сравнению с нормой. Установлены статистически значимые различия скоростей кровотока по правой (AUD) и левой (AUS) маточным артериям в 36–40 недель в сравнении с контролем ($p=0,003$; $p=0,02$). У каждой шестой женщины регистрировалась симметрия

Таблица / Table 5

Нарушение маточно-плацентарной гемодинамики по данным доплерометрии в 36–40 недель у беременных обследованных групп детей
Violation of uteroplacental hemodynamics according to Dopplerometry at 36–40 weeks in mothers of the examined groups

Локализация нарушений Localization of violations	I группа, n=64 Group I, n=64		II группа, n=78 Group II, n=78		III группа, n=42 Group III, n=42	
	абс. abs.	%	абс. abs.	%	абс. abs.	%
AUD, AUS	5	7,8	19	24,4	12	28,6
AUD, AUS, AUM	1	1,6	9	11,5	4	9,5
AUM	-	-	4	5,1	2	4,7
Без нарушений Without violations	58	90,6	46	59,0	24	57,1

Примечание: % даны по отношению к количеству матерей в группе обследованных детей; AUD, AUS — правая и левая маточные артерии; AUM — пуповинные артерии.

Note: % are given in relation to the number of mothers in the group of examined children; AUD, AUS — right and left uterine arteries; AUM — umbilical arteries.

показателей по AUD и AUS, причем значения были выше на 15–20%, чем в группе контроля. В то же время у каждой пятой женщины, хоть и сохранялась асимметрия Pi AUD и AUS, определялось значимое повышение значений Pi AUS на стороне расположения плаценты.

При анализе индивидуальных показателей Pi AUM и ACM во II и III группах перед родами выявлено значимое превышение Pi AUM по сравнению с нормативными значениями (у 12,8% и 14,3% соответственно), хотя медианы значений фето-плацентарного кровотока укладывались в референсные интервалы. В то же время противоположная динамика Pi ACM перед родами регистрировалась у 10,2 и 11,9%, соответственно.

Сопоставляя числовые значения изучаемых показателей, мы выделили количество и структуру нарушений маточно-плацентарной гемодинамики (НМПГ) с целью определения часто встречающихся локализаций.

Во втором триместре беременности установлена высокая выявляемость НМПГ в II и III группах (47,4% и 61,9%) и единичных ситуаций в группе здоровых (4,7%) (табл. 4).

В структуре нарушений гемодинамики во II и III группах преобладали изменения со стороны маточных артерий (29,5% и 38,1%), однако в обеих группах регистрировалось достаточно большое число случаев изменений только в одной маточной артерии (15,4 из 29,5%; 16,7 из 38,1%). Чаще изменение кровотока происходило в AUS (10,3 против 5,1% во II группе; 11,9 против 4,8% в III группе), что можно объяснить анатомическими особенностями во время беременности (декстропозицией увеличенной матки), что приводит к изменению угла отхождения маточной артерии и повышению резистентности в ней [15].

Анализируя общую частоту выявления гемодинамических нарушений у матерей обследованного контингента детей, следует обратить внимание, что на сроке в 28–32 недели в III группе чаще определялись НМПГ, статистически значимо отличаясь от группы здоровых ($p=0,017$).

Гемодинамические изменения в 36–40 недель во II и III группах выявлялись практически у каждой второй женщины (41,0% и 42,9%), значительно выше относительно группы здоровых ($p=0,007$ для каждой из групп). Разделение НМПГ по локализации изменений представлено в табл. 5.

При доплерографии во время беременности у 6 женщин I группы определяли не критичные НМПГ, причем у 4,7% изменения коснулись одной из маточных артерий, а у 3,1% — обеих, среди которых в одном случае было сочетание нарушений маточно- и плодово-плацентарного кровотока. Условно здоровые дети, рождённые от матерей с такими осложнениями, были отнесены в группу угрожаемых.

Во II группе также чаще регистрировались нарушения со стороны маточно-плацентарного комплекса, которые выявлялись у каждой пятой женщины. Более того, сочетанные изменения в артериях матки и пуповины отмечались у 11,9%. Изолированное увеличение Pi AUM выявлялось у 5,1 % женщин, что преимущественно определялось патологией самой пуповины.

В III группе у половины женщин выявлены нарушения маточно-плацентарной гемодинамики, причем нарушения маточно-плацентарного кровотока отмечались почти у каждой третьей. Изолированно по одной из маточных артерий изменения констатировали у 11,9% женщин с преимущественным поражением левой артерии, по обоим маточным артериям — у 16,7%. Сочетанное нарушение маточно- и плодово-плацентарного кровотока, не достигающего критических значений, выявлено лишь в 9,5% случаев, а изолированное повышение скорости в пуповинных артериях определялось у 4,7% женщин.

Очевидно, что фетальная гемодинамика как интегративный показатель состояния плода зависит от взаимоотношения многих факторов, часть из которых может быть неизвестна на сегодняшний день. Мы проанализировали показатели Pi AUM в III триместре беременности

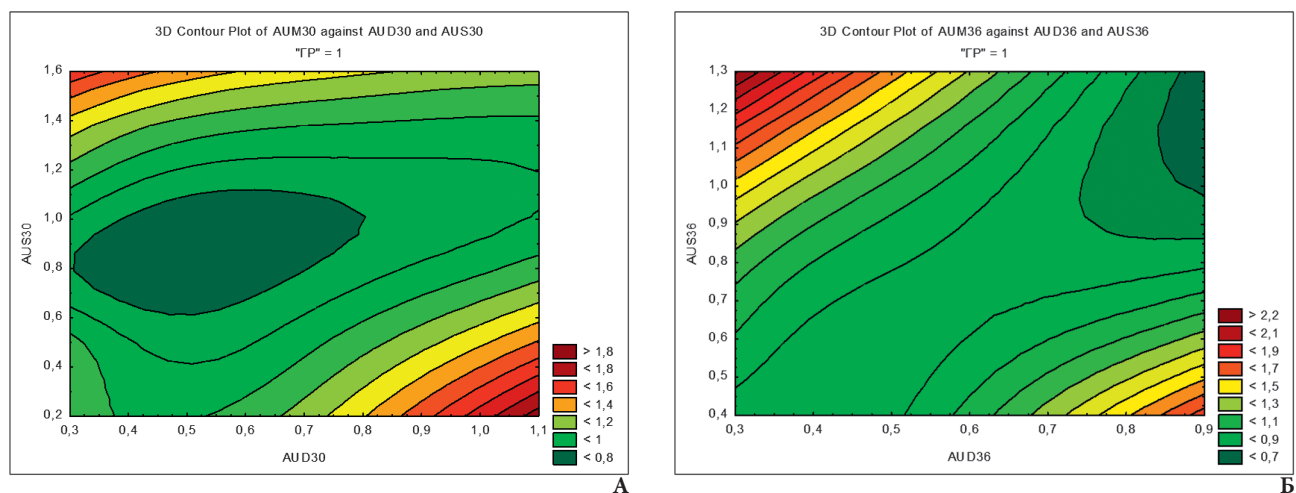


Рисунок 1. Взаимосвязь Pi AUD, AUS и AUM в 28–32 (А) и 36–40 (Б) недель гестации у матерей I группы
Figure 1. Relationship of Pi AUD, AUX and AUX at 28–32 (A) and 36–40 (B) weeks of gestation in group I mothers

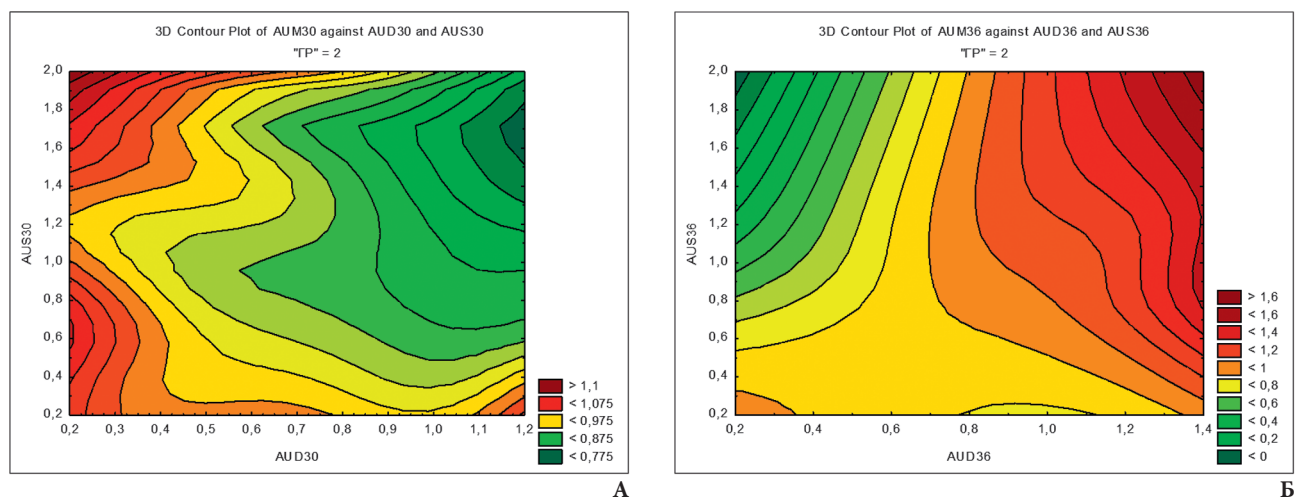


Рисунок 2. Взаимосвязь Pi AUD, AUS и AUM в 28–32 (А) и 36–40 (Б) недель гестации у матерей II группы
Figure 2. Relationship of Pi AUD, AUX and AUX at 28–32 (A) and 36–40 (B) weeks of gestation in group II mothers

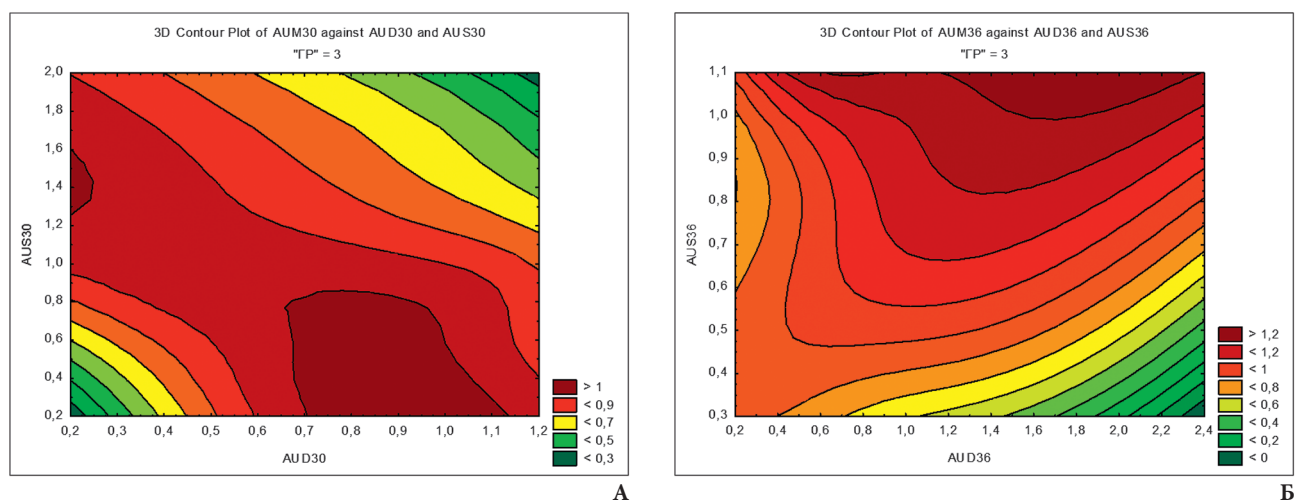


Рисунок 3. Взаимосвязь Pi AUD, AUS и AUM в сроке 28–32 (А) и 36–40 (Б) недель гестации у матерей III группы
Figure 3. Relationship of Pi AUD, AUX and AUX at 28–32 (A) and 36–40 (B) weeks of gestation in group III mothers

и перед родами в зависимости от параметров $PiAUD$ и AUS (рис. 1–3).

На рис. 1 продемонстрированы оптимальные значения $PiAUM$ (0,7–1,07) на большей площади, что связано с нормативными показателями маточно-плацентарного кровотока у матерей данной группы. Карты линий уровня меняют свою форму в динамике беременности, что связано со снижением $PiAUD$ и AUS к моменту родов для увеличения кровотока и снижения ПСС матки, перераспределения общего маточного кровотока в пользу нисходящей ветви маточной артерии, ответственной за кровоснабжение шейки матки [16].

В группе детей со среднетяжёлым поражением ЦНС чётко прослеживается закономерность влияния гемодинамики в системе маточных артерий на плод (рис. 2 А, Б). Важно отметить, что повышенной кровотоком в пупочных артериях отмечался при запредельно высоких и низких скоростях по AUD и AUS , причём отклонение одного из параметров в ту или иную сторону влекло за собой повышение $PiAUM$, что отражает важность адекватной гемодинамики в обоих маточных сосудах. Проекция трехмерного пространства на плоскость в сроке 36–40 недель отражает преимущественное влияние AUD , что обусловлено различиями диаметра правых и левых маточных артерий и вен и артериоматочного индекса правой и левой половин матки в пользу сосудов справа. Вероятно, морфологическая асимметрия сосудистого русла матки связана с развитием органа из парных Мюллеровых протоков [17].

Аналогичные тенденции во взаимосвязи $PiAUD$, AUS и AUM отмечены и в III группе. В целом, на разных сроках гестации отмечался «узкий» коридор нормальной скорости кровотока по AUM с подавляющим влиянием AUD (рис. 3 А, Б).

Примечательно, что повышенная скорость кровотока по AUM зарегистрирована практически на всей площади проекции, поскольку числовые значения анализируемых показателей в группе тяжёлых превышали таковые в I и II группах.

Обсуждение

Для выявления предикторов, позволяющих уже антенатально диагностировать и прогнозировать развитие ГИП ЦНС у новорождённого, проведён ретроспективный анализ материнской документации с акцентом на фетоплацентарные сосудистые нарушения в динамике гестации матерей 184 доношенных новорождённых.

В группе здоровых показатели маточного и плодового кровотока имели характерные закономерные динамические особенности. Они отражали постепенное снижение кривых скоростей кровотока по AUD и AUS в динамике беременности, обусловленное снижением суммарного периферического сосудистого сопротивления в резервных капиллярах материнской части плаценты.

Асимметрия $PiAUD$ и AUS с преимущественным повышением пульсационного индекса в левой маточной артерии определялась превалированием у подавляющего большинства беременных правостороннего и амбилатерального расположения плаценты [18, 19].

Снижение показателей $PiAUM$ в динамике физиологической беременности отражало процесс адаптации

плаценты к росту плода, что в третьем триместре осуществляется неуклонным снижением сопротивления кровеносных сосудов для обеспечения значительно увеличивающейся у плода потребности в кислороде.

При анализе доплерометрических показателей у детей с тяжёлым и среднетяжёлым поражением установлены повышенные значения Pi в сосудах маточно-фето-плацентарного комплекса, причём с нарастанием тяжести состояния медианы $PiAUD$, AUS , AUM и ACM также увеличивались с расширением межквартильного размаха. Установлены статистически значимые межгрупповые различия $PiAUD$ и AUS в 36–40 недель в группе тяжёлых церебральных нарушений в сравнении с контролем ($p=0,003$; $p=0,02$).

Предполагалась вероятность влияния, а следовательно, и зависимость от ряда факторов показателей маточно- и фето-плацентарной гемодинамики, что в итоге определяло связи между изучаемыми параметрами, что чётко видно на трехмерных изображениях. Карты линий уровня регистрируют чёткую зависимость между значениями $PiAUD$, AUS и AUM во втором и третьем триместрах беременности, а также отражают влияние интенсивности кровотока в маточных артериях на фетальный кровоток с подавляющим влиянием AUD (рис. 1–3)

Наряду с запредельно высокими значениями $PiAUM$ и ACM во II и III группах перед родами выявлены низкие значения $PiACM$ у 10,2 и 11,9% женщин, соответственно, что свидетельствовало о тяжёлых нарушениях плодового кровотока, требующих экстренного родоразрешения.

Важно обратить внимание, что у 21,4% матерей III клинической группы во втором и третьем триместре регистрировались эпизоды нулевого и ретроградного кровотока, свидетельствующие о выраженном вазоспазме мелких сосудов материнской и плодовой части плаценты, обуславливающим существенный рост суммарного периферического сосудистого сопротивления.

При проведении корреляционного анализа с использованием критерия Спирмена определены достоверные ($p<0,05$) прямые и обратные корреляционные связи средней и слабой силы между показателями $PiAUD$, AUS , AUM , ACM в 36–40 недель гестации, а также с $PiACM$ при рождении. Вышеуказанное вполне закономерно, поскольку гемодинамика, как интегративный показатель, отражает функциональное состояние фетоплацентарного комплекса, четко не определяя этиологию патологического процесса.

Стоит обратить внимание на прямые связи средней силы между показателями кровотока в группе тяжёлых детей: между значениями $PiAUD$ в 36–40 недель и ACM в том же сроке и при рождении ($r=0,37$, $p<0,05$ и $r=0,42$, $p<0,05$ соответственно), между значениями $PiAUM$ и ACM в 36–40 недель ($r=0,39$, $p<0,05$), между $PiACM$ в 36–40 недель и при рождении ($r=0,35$, $p<0,05$).

Глубокая значимость доплерометрических показателей при оценке функциональной системы «мать-плацента-плод» подтверждается результатами многофакторного анализа «Дерева классификации», позволившего разработать «способ антенатального прогнозирования тяжести церебральных нарушений у новорождённых» в зависимости от соответствующих значений показателей гемодинамики. Максимальную

важность в принятии решения разделения обследуемых групп по степени тяжести уже на 36-й неделе беременности имеет значение P_i в AUD (100,0%), что вполне закономерно. Роль показателей кровотока по AUS и ACM как модельных факторов для предсказания вероятности гипоксически-ишемического поражения мозга у обследуемого контингента детей снижены как минимум вдвое (49,1; 40,2%). Выделенные с помощью метода системы неравенств позволяют прогнозировать гипоксически-ишемическое поражение головного мозга уже внутриутробно на сроке 36 недель с высокой степенью чувствительности 92,0% и специфичности 90,5%.

Выводы:

1. Стойкие нарушения церебральной гемодинамики у плода значимо коррелировали с изменениями показателей кровотока в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, начиная с ранних этапов беременности. Наиболее выраженные связи отмечались при повышении кривых скоростей кровотока в правой маточной артерии.

2. Анализ особенностей кровотока в системе «мать-плацента-плод» в зависимости от состояния детей при рождении и в динамике первого года жизни позволяет установить наиболее значимые показатели гемодинамики. Новорожденные от матерей со стойкими нарушениями маточно-плацентарной гемодинамики, а при нестойких изменениях — с повышенными значениями P_i AUD и ACM, подвергаются высокому риску развития гипоксически-ишемического поражения центральной

нервной системы среднетяжелой и тяжелой степени тяжести.

3. Выявленные изменения гемодинамики в сроке 36 недель беременности свидетельствуют о гипоксии плаценты и ишемических церебральных нарушениях плода, которые сохраняются и/или нарастают при рождении ребенка, в связи с чем с помощью многофакторного анализа разработан «способ антенатального прогнозирования тяжести церебральных нарушений у новорожденных», основанный на сопоставлении показателей пульсационных индексов в маточных, пуповинной и среднемозговой артериях, что позволит характеризовать характер и объем церебральной патологии в неонатальном периоде.

Гипоксия плода возникает и нарастает вследствие прогрессирующего ухудшения гемодинамики фето-плацентарного комплекса, сопровождающегося снижением переноса кислорода и питательных веществ через плаценту, приводит к декомпенсированной гипоксии и ацидозу и зависит от тяжести плацентарной недостаточности.

Эти гемодинамические изменения начинаются уже с момента имплантации трофобласта и влекут за собой глубокие прогрессирующие изменения на клеточном уровне, нарушения межклеточных взаимодействий, что обуславливает формирование церебральной патологии разной степени тяжести с возможностью пролонгирования в тяжелое постнатальное поражение головного мозга с полиморфными клиническими проявлениями.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Овсянников Д.Ю., Кршеминская И.В., Бойцова Е.В.; под ред. Д.Ю. Овсянникова. *Перинатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия и их последствия*. М.: РУДН; 2018.
Ovsjannikov D.Ju., Krsheminskaja I.V., Bojцова E.V.; Ovsjannikova D.Ju., ed. *Perinatal'naja asfiksija, gipoksicheski-ishemicheskaja jencefalopatija i ih posledstvija*. Moscow: RUDN; 2018. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 9899698
2. Solevåg AL, Schmölder GM, Cheung PY. Novel interventions to reduce oxidative-stress related brain injury in neonatal asphyxia. *Free Radic Biol Med*. 2019;142:113-122.
<https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2019.04.028>
3. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.В. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2004;3(2):7-13.
Afanasyeva N.V., Strizhakov A.N. Outcomes of pregnancy and labor in fetoplacental insufficiency of various severity. *Gynecology, obstetrics and perinatology*. 2004;3(2):7-13. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18565/aig.2021.6.29-33>
4. Краснорутцкая О.Н., Леднева В.С. Клинико-биохимические показатели в диагностике нарушения развития детей с последствиями перинатального поражения нервной системы. *Педиатрия*. 2018;97(3):175-179.
Krasnorutckaja O.N., Ledneva V.S. Clinical and biochemical indices in diagnosis of developmental disorders in children with consequences of perinatal lesion of the nervous system. *Pediatrics*. 2018;97(3):175-179.
<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2018-97-3-175-179>
5. Shallie PD, Naicker T. The placenta as a window to the brain: A review on the role of placental markers in prenatal programming of neurodevelopment. *Int J Dev Neurosci*. 2019;73:41-49.
<https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2019.01.003>
6. Rosenfeld CS. The placenta-brain-axis. *J Neurosci Res*. 2021;99(1):271-283.
<https://doi.org/10.1002/jnr.24603>
7. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Montero C, Sáez MA, Álvarez-Mon MA, et al. The Pivotal Role of the Placenta in Normal and Pathological Pregnancies: A Focus on Preeclampsia, Fetal Growth Restriction, and Maternal Chronic Venous Disease. *Cells*. 2022;11(3):568.
<https://doi.org/10.3390/cells11030568>
8. Истомина Н.Г., Макаровская Е.А., Баранов А.Н., Ревако П.П. Диагностика гипоксии плода. *Акушерство и гинекология*. 2021;6:29-33.
Istomina N.G., Makarovskaya E.A., Baranov A.N., Revako P.P. Diagnosis of fetal hypoxia. *Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology*. 2021;6:29-33 (in Russ.).
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.6.29-33>
9. Павлова Н.Г., Беженарь В.Ф., Большакова М.В., Пастушенков В.Л., Яковлева А.А., Карев В.Е. Экспрессия индуцируемого гипоксией фактора-1-альфа (HIF-1α) в плаценте и ткани мозга плодов при хронической плацентарной недостаточности в условиях эксперимента. *Про-*

- блемы репродукции. 2022;28(1):36-44.
Pavlova NG, Bezhenar' VE, Bolshakova MV, Pastushenkov VL, Yakovleva AA, Karev VE. Expression of hypoxia-inducible factor (HIF-1α) in the placenta and fetal brain tissue in chronic placental insufficiency under experimental conditions. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2022;28(1):36-44. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/repro20222801136>
10. Wardinger JE, Ambati S. *Placental Insufficiency* [Electronic resource]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2022.
11. Redline RW. Placental pathology: Pathways leading to or associated with perinatal brain injury in experimental neurology, special issue: Placental mediated mechanisms of perinatal brain injury. *Exp Neurol*. 2022;347:113917.
<https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113917>
12. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни*. М.: Медицина; 1981.
Zhurba L.T., Mastjukova E.M. *Naruszenie psihomotornogo razvitiya detej pervogo goda zhizni*. Moscow: Medicina; 1981. (In Russ.).
13. Буркова А.С., Володин Н.Н., Журба Л.Т., Медведев М.И., Рогаткин С.О., Тимонина О.В. Классификация перинатальных поражений нервной системы и их последствий у детей первого года жизни (методические рекомендации Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины). *Вопросы практической педиатрии*. 2006; 1(5):38-70.
Burkova A.S., Volodin N.N., Zhurba L.T., Medvedev M.I., Rogatkin S.O., Timonina O.V. Classification of perinatal damages to the nervous system and their outcomes in first-year infants (manual of the Russian association perinatologists). *Clinical practice in pediatrics*. 2006; 1(5):38-70. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 9552949
14. Барашнев Ю.И. *Перинатальная неврология*. Изд. 2 -е, доп. М.: Триада-Х; 2011.
Barashnev Ju.I. *Perinal'naja nevrologija*. Izd. 2 -е, dop. Moscow: Triada-H; 2011. (In Russ.).
15. Каптийный В.А. Прогностическое значение изолированного нарушения маточно-плацентарной перфузии при беременности. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2015;2(2):19-25.
Kaptilnyi V.A. Prognostic significance of isolated disorders in the uteroplacental perfusion in pregnancy. *V.F. Snegirev archives of obstetrics and gynecology*. 2015;2(2):19-25. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 34088558
16. Чехонацкая М.Л., Рогожина И.Е., Яннаева Н.Е. Характеристика изменений маточного кровотока накануне родов. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2008;2(20):67-70.
Chekhonatskaya M.L., Rogozhina I.E., Yannaeva N.E. Change characteristics blood flow uterine before labor. *Saratov journal of medical scientific research*. 2008;2(20):67-70. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 10426678
17. Санькова И.В., Каплунова О.А., Чаплыгина Е.В. Асимметрия сосудов матки. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2017;6(4):42-46.
San'kova I.V., Kaplunova O.A., Chaplygina E.V. Asymmetry of the uterine vessels. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2017;6(4):42-46. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18499/2225-7357-2017-6-4-42-46>
18. Васильева В.В., Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Пелипенко И.Г., Шубитидзе М.Г. Исследование миграции плаценты в зависимости от центр-периферических асимметрий функциональной системы «мать-плацента-плод». *Современные проблемы науки и образования*. 2018;1:68.
Vasileva V.V., Botasheva T.L., Khloponina A.V., Pelipenko I.G., Shubitidze M.G. Placenta migration in dependence on the center-peripheral asymmetry of the mother-placenta-fetus function system. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;1:68. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 32473066
19. Палиева Н.В., Боташева Т.Л., Хлопонина А.В., Заводнов О.П., Железнякова Е.В., Ганиковская Ю.В. Влияние морфо-функциональных асимметрий системы «мать - плацента - плод» на метаболический гомеостаз при беременности. *Вестник Адыгейского государственного университета. Серия 4: Естественно-математические и технические науки*. 2018;4(231):63-70.
Palieva N.V., Botasheva T.L., Khloponina A.V., Zavodnov O.P., Zheleznyakova E.V., Ganikovskaya Y.V. Effect of morpho-functional asymmetries of the mother - placenta - fetus system on metabolic homeostasis during pregnancy. *The Bulletin of the Adyge State University*. 2018;4(231):63-70. (In Russ.).
eLIBRARY ID: 37024359

Информация об авторах

Бережанская Софья Борисовна, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник педиатрического отдела НИИ-ИАП, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский Государственный Медицинский Университет, Ростов-на-Дону, Россия; mazyar36@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Абдурагимова Марина Худавердиевна, врач-педиатр педиатрического отделения №2, Научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии, Ростовский Государственный Медицинский Университет» Ростов-на-Дону, Россия, marishka_m90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Information about the authors

Sofia B. Berezhanskaya, Dr.Med.Sci., Professor, Chief Researcher of the Pediatric Department of Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia; mazyar36@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5810-3200>

Marina K. Abduragimova, pediatrician of the pediatric department №2, Scientific Research Institute of Obstetrics and Pediatrics of Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, marishka_m90@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7608-6347>

Вклад авторов:

С.Б. Бережанская — разработка дизайна исследования;
С.Б. Бережанская, М.Х. Абдурагимова — получение и
анализ данных;
М.Х. Абдурагимова — написание текста рукописи; об-
зор публикаций по теме статьи.

Конфликт интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Authors contribution:

S.B. Berezhanskaya — *research design development*;
S.B. Berezhanskaya, M.K. Abduragimova — *obtaining and
analysis of the data*;
M.K. Abduragimova — *writing the text of the manuscript*;
review of publications on the topic of the article.

Conflict of interest.

Authors declares no conflict of interest.

Поступила в редакцию / Received: 10.10.2022

Доработана после рецензирования / Revised: 27.10.2022

Принята к публикации / Accepted: 08.11.2022