

РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of Woman and Child Health

Тема номера: Акушерство, гинекология, педиатрия • Main topic: Obstetrics, Gynecology, Pediatrics

...ова, профессор И.Ю. ...
...им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

...беременности, характеризующуюся ...
...полости матки. Доля неразвивающихся ...
...одно возрастает на 7%. Бережное ...
...летности. Для эвакуации плодного яйца ...
...полости матки и консервативный – меди ...
...ри всех видах хирургического метода в боль ...
...ментозной. В последние годы с этой целью ист ...
...матье представлен клинический случай успешного ...
...тании с использованием антагонистов про ...
...дуры прерывания беременности ...
...бствует бе ...
...ние риска травматиза ...
...обр

...ути ...
...тери, выкидыш, истмико- ...
...ева Д.А. Безопасное опорожнение ма ...
...ре

...
...
... death of an ...
...pregnan ...
...ty of ...



Т. 6, №2
2023



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна
д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,
professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бельмер Сергей Викторович, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Берлев Игорь Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Блюсс Олег, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

Вальский Дан, профессор, Университетская клиника Хадасса, Иерусалим, Израиль

Виссер Джерард Х.А., профессор, Университетский медицинский центр, Утрехт, Нидерланды

Геддес Донна, доцент, Университет Западной Австралии, Перт, Австралия

Геппе Наталья Анатольевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Казначеева Лариса Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

Мальшикина Анна Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБУ «ИВ НИИ материнства и детства им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

Мунблит Даниил, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

Павлова Наталия Григорьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России; СПб ГБУЗ «Родильный дом № 6 им. проф. В.Ф. Снегирева», Санкт-Петербург, Россия

Паяниди Юлия Геннадьевна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

Ди Ренцо Жан Карло, профессор, Университет Перуджи, Италия

Роговская Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Александар Стефанович, профессор, Университет Белграда, Сербия

Тапильская Наталья Игоревна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия

Унанын Ара Леонидович, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Урманчиева Адилия Феттеховна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Школьников Мария Александровна, д.м.н., профессор, ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Эберт Андреас, профессор, Центр женского здоровья, гинекологии и акушерства, Берлин, Германия

EDITORIAL BOARD

Sergey V. Belmer, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Igor V. Berlev, professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov; Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Oleg B. Blyuss, statistician, Queen Mary University of London, UK

Dan V. Valsky, professor, Department of Obstetrics and Gynecology, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

Gerard H.A. Visser, professor, University Medical Center, Utrecht, The Netherlands

Donna M. Geddes, associate professor, University of Western Australia, Perth, Australia

Natal'ya A. Geppe, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Larisa F. Kaznacheeva, professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Anna I. Malyshkina, professor, Ministry of Health of Russian Federation, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

Daniel B. Munblit, honorary lecturer, Imperial College London, UK

Natalia G. Pavlova, professor, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University; Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Julia G. Pajanidi, "N.N. Blokhin National Medical Research Centre of oncology" of the Health Ministry of Russia, Moscow, Russian Federation

Gian Carlo Di Renzo, professor, Universita degli Studi di Perugia, Italy

Svetlana I. Rogovskaya, professor, Russian Medical Academy of Continuing Vocational Education of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

Aleksandar Stefanovic, professor, University of Belgrade, Serbia

Natalia I. Tapil'skaya, professor, Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education «St. Petersburg State Pediatric Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation; D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Ara L. Unanyan, professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Adilia F. Urmanc'heeva, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Maria A. Shkolnikova, professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Andreas D. Ebert, professor, Practice for Women's health, Gynecology, and Obstetrics in Berlin, Germany

Содержание

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Бактериальный вагиноз: сравнительная оценка терапевтической эффективности 5-нитроимидазолов**
И.Г. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Кравцова,
С.К. Батмен, А.С. Магай, О.И. Боровикова,
В.А. Авакимян, А.А. Андреева 78

- Оценка эффективности цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями**
Т.А. Плужникова, Е.А. Алябьева,
И.В. Самарская 88

- Оценка эффективности и комплаентности применения Вожея® у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности**
И.Н. Кононова, Е.Н. Карева, Е.В. Стебеньева,
Н.А. Шмакова, И.В. Грабан, Т.А. Огурцова,
Ю.Э. Доброхотова, С.В. Орлова 95

- Особенности ранней диагностики новообразований яичников**
А.В. Смирнова, А.И. Малышкина,
Е.П. Хрушкова 105

- Вторичная профилактика опухолей репродуктивной системы у женщин, проживающих в городских и сельских условиях**
И.П. Аминова, М.Д. Васильев,
Е.В. Макарова, В.И. Макарова 112

ОБЗОРЫ

- Актуальные вопросы гигиены девочек и девушек-подростков (обзор литературы)**
О.Ю. Милушкина, Е.В. Сибирская, П.Ф. Курбанова 119

- Применение витамина D в лечении эндометриоза**
Э.Ю. Доброхотова, А.В. Софронов 126

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Гормональная контрацепция в аспекте влияния на систему гемостаза**
Е.Г. Кудинова 130

- Применение неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы**
Ю.Э. Доброхотова, А.Ю. Азимова, Е.И. Боровикова,
И.Ю. Ильина, Д.М. Ибрагимов, И.И. Гришин,
Е.С. Платова, В.И. Комагоров 138

- Ахроматическая меланома влагалища. Редкое клиническое наблюдение**
Н.А. Шевченко, В.В. Варясин, И.Г. Цидаева,
О.В. Поликарпова, А.А. Аязова 145

СОБЫТИЕ

- Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии**
Ю.Э. Доброхотова, А.А. Хрянин, Е.В. Ших,
Л.Ю. Карахалис, И.М. Ордянец, Е.А. Коган,
А.В. Якимова, И.Н. Коротких, Н.И. Кохно 149

ПЕДИАТРИЯ

(главный редактор раздела — профессор А.Л. Заплатников)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Взаимосвязь динамики роста окружности головы в первый месяц жизни и психомоторного развития крайне недоношенных детей в возрасте 3 лет**
В.П. Щербак, Л.И. Можухина, Л.Е. Строева,
С.Е. Калгина, О.В. Кисельникова 157

- Частота носительства *S. pneumoniae* у организованных детей г. Ханты-Мансийска**
А.А. Гирина, Ф.И. Петровский,
Ю.А. Петровская, А.Л. Заплатников 164

- Некоторые аспекты формирования рационов питания детей разных возрастных групп**
Ю.В. Черненко, О.И. Гуменюк,
И.А. Глушаков, В.Д. Глушакова 169

ОБЗОРЫ

- Маски абдоминальной боли у детей дошкольного и раннего школьного возраста**
Е.А. Медведева, А.И. Хавкин 175

- Пробиотики и противoinфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности**
Е.В. Каннер, А.Л. Заплатников,
И.Д. Каннер, И.М. Фарбер 184

- Поствакцинальная гипертермия у детей: современный взгляд на старую проблему**
А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, И.В. Леписева,
В.И. Свинцицкая, М.В. Лешик, А.В. Фурсова 192

- Функционирование системы гемостаза у новорожденных в норме и на фоне преэклампсии (обзор литературы)**
Е.Ю. Юпатов, Т.Е. Курманбаев, И.Г. Мустафин,
Р.М. Набиуллина, Н.А. Сафина, Е.В. Фредерикс,
М.Д. Леонова, А.Т. Хаертдинов, Н.И. Фаттахова,
В.Д. Старикова 199

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Особенности течения постнатальной цитомегаловирусной инфекции у доношенных детей. Наблюдения из клинической практики**
А.С. Панченко, Е.В. Бем, Г.Н. Чумакова, И.В. Мызникова 206

PMЖ. Мать и дитя

Т. 6, № 2, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Пуятотова

дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 331548

Распространяется по подписке (индекс 57974)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий
и массовых коммуникаций (Роскомнадзором)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов



Статьи доступны под лицензией Creative Commons
«Атрибуция» 4.0 Всемирная (CC BY 4.0).

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,684

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

31.05.2023



Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 6, N 2, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

Editor-in-chief

Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor

Janna G. Oganezova

Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str., Moscow,
107023, Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 331548

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

issued by the Federal Service for Supervision
of Communications, Information Technology and
Mass Media (Roskomnadzor) on May 17, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law No. 436-FZ
«On Protection of Children from Information Harmful to Their Health
and Development» do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned
and are the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does not always coincide
with the views of the authors.



All papers are licensed under a Creative Commons
«Attribution» 4.0 International License (CC BY 4.0).

The Journal is indexed in Scopus

Open price

▲ – for publicity

Date of issue:

May 31, 2023

Contents

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ORIGINAL RESEARCH

- Bacterial vaginosis: comparative effectiveness of treatments with 5-nitroimidazole derivatives**
I.G. Kutsenko, I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova, S.K. Batmen, A.S. Magay, O.I. Borovikova, V.A. Avakimyan, A.A. Andreeva 78
- Analysis of the efficacy of cytokine therapy in the treatment of chronic endometritis in women with reproductive losses**
T.A. Pluzhnikova, E.A. Alyabeva, I.V. Samarskaya 88
- Assessment of the efficacy and compliance with Vojea® in women during the pregravid preparation and the early stages of pregnancy**
I.N. Kononova, E.N. Kareva, E.V. Stebenyaeva, N.A. Shmakova, I.V. Graban, T.A. Ogurtsova, Yu.E. Dobrokhotova, S.V. Orlova 95
- Characteristics in early diagnosis of ovarian cancer**
A.V. Smirnova, A.I. Malyshkina, E.P. Khrushkova 105
- Secondary prevention of reproductive system tumors in women living in the urban and rural environments**
I.P. Aminodova, M.D. Vasiliev, E.V. Makarova, V.I. Makarova 112

REVIEW ARTICLES

- Topical issues concerning hygiene of girls and adolescent girls (literature review)**
O.Yu. Milushkina, E.V. Sibirskaya, P.F. Kurbanova 119
- The use of vitamin D in endometriosis treatment**
E.Yu. Dobrokhotova, A.V. Sofronov 126

CLINICAL PRACTICE

- Hormonal contraception in terms of effect on the hemostasis system**
E.G. Kudinova 130
- The use of neodymium laser in the treatment of vulval dystrophies**
Yu.E. Dobrokhotova, A.Yu. Azimova, E.I. Borovkova, I.Yu. Il'ina, D.M. Ibragimova, I.I. Grishin, E.S. Platova, V.I. Komagorov 138
- Achromatic vaginal melanoma. A rare clinical report**
N.A. Shevchenko, V.V. Varyasin, I.G. Tsidaeva, O.V. Polikarpova, A.A. Ayazova 145

EVENTS

- Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy in gynecology**
Yu.E. Dobrokhotova, A.A. Khryanin, E.V. Shikh, L.Yu. Karakhalis, I.M. Ordiyants, E.A. Kogan, A.V. Yakimova, I.N. Korotkikh, N.I. Kokhno 149

PEDIATRICS

(Chief Editor of the Issue — professor Andrey L. Zaplatnikov)

ORIGINAL RESEARCH

- The association between the tendency of the head circumference growth trajectory in neonates (1 month) and the psychomotor development of extremely preterm infants at the age of 3 years**
V.P. Shcherbakova, L.I. Mozhukhina, L.E. Stroyeva, S.E. Kalgina, O.V. Kiselnikova 157
- Prevalence of *S. pneumoniae* carriage among children organized in kindergarten groups in Khanty-Mansiysk city**
A.A. Girina, F.I. Petrovsky, Yu.A. Petrovskaya, A.L. Zaplatnikov 164
- Some aspects of developing diets for children of different age groups**
Yu.V. Chernenkov, O.I. Gumenyuk, I.A. Glushakov, V.D. Glushakova 169

REVIEW ARTICLES

- Abdominal pain masqueraders in preschool and primary-school-age children**
E.A. Medvedeva, A.I. Khavkin 175

- Probiotics and anti-infective resistance: modern concepts and new therapeutic possibilities**
E.V. Kanner, A.L. Zaplatnikov, I.D. Kanner, I.M. Farber 184

- Post-vaccination hyperthermia in children: a current view of the old problem**
A.L. Zaplatnikov, A.A. Girina, I.V. Lepiseva, V.I. Svintsitskaya, M.V. Leshik, A.V. Fursova 192

- Hemostasis functioning in neonates: normal condition and condition in preeclampsia (literature review)**
E.Yu. Yupatov, T.E. Kurmanbaev, I.G. Mustafin, R.M. Nabiullina, N.A. Safina, E.V. Frederiks, M.D. Leonova, A.T. Khaertdinov, N.I. Fattakhova, V.D. Starikova 199

CLINICAL PRACTICE

- Course patterns of postnatal cytomegalovirus infection in full-term infants. Cases in clinical practice**
A.S. Panchenko, E.V. Bem, G.N. Chumakova, I.V. Myznikova 206

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-78-87

Бактериальный вагиноз: сравнительная оценка терапевтической эффективности 5-нитроимидазолов

И.Г. Куценко, И.О. Боровиков, Е.И. Кравцова, С.К. Батмен, А.С. Магай,
О.И. Боровикова, В.А. Авакимян, А.А. Андреева

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: сравнительный анализ клинико-микробиологической эффективности и комплаенса при терапии 5-нитроимидазолами пациенток с бактериальным вагинозом (БВ).

Материал и методы: проведено проспективное открытое рандомизированное исследование с участием 96 пациенток с диагнозом БВ. Пациентки были разделены на 2 группы: в I группе (n=48) проводилась деконтаминационная (перорально секнидазол 2000 мг однократно) и контаминационная (интравагинально *L. casei rhamnosus Doderleini* 14 дней) терапия; во II группе (n=48) — деконтаминационная (перорально метронидазол 500 мг 2 р/сут 7 дней) и контаминационная (интравагинально *L. casei rhamnosus Doderleini* 14 дней) терапия. Оценка клинической эффективности проводилась через 1 и 6 мес. после окончания лечения. Критериями эффективности терапии являлись: отсутствие специфических жалоб, клинико-лабораторные критерии (рН, Ньуджента), ПЦР-критерии. Комплаенс оценивался по клинико-психологическим тестовым методикам (шкала Мориски — Грин и модифицированная Шкала медикаментозного комплаенса НИПНИ им. В.М. Бехтерева). Для оценки безопасности определялось наличие нежелательных явлений.

Результаты исследования: через 1 мес. после окончания лечения у всех пациенток было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$), по сравнению с исходным, снижение частоты выявления симптомов БВ (неприятный запах из влагалища, патологические бели, зуд, диспареуния, дизурические явления). Межгрупповые различия через 1 мес. после лечения отсутствовали. Через 6 мес. после окончания терапии зарегистрировано повышение до 16,7% доли пациенток в I группе с патологическими выделениями из влагалища со специфическим запахом; во II группе данный показатель снизился до 8,3% ($p < 0,05$). Микробиологическая оценка (ПЦР) комплексной терапии БВ в обеих группах показала высокую антибактериальную эффективность 5-нитроимидазолов в течение первого месяца наблюдения. Полный комплаенс (4 балла по шкале Мориски — Грин и 30 баллов по Шкале медикаментозного комплаенса) был определен у $76,2 \pm 2,8\%$ пациенток из I группы и у $93,75 \pm 3,25\%$ пациенток из II группы.

Заключение: показана высокая сравнительная клиническая и микробиологическая эффективность терапии пациенток с диагнозом БВ препаратами 5-нитроимидазолов (метронидазол и секнидазол) с последующей вагинальной контаминацией лактобактериями. Полный комплаенс определен у большего количества пациенток, принимавших секнидазол для лечения БВ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бактериальный вагиноз, вагинальная микробиота, вагинальный секрет, 5-нитроимидазолы, метронидазол, секнидазол, комплаенс.

Для ЦИТИРОВАНИЯ: Куценко И.Г., Боровиков И.О., Кравцова Е.И. и др. Бактериальный вагиноз: сравнительная оценка терапевтической эффективности 5-нитроимидазолов. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):78–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-78-87.

Bacterial vaginosis: comparative effectiveness of treatments with 5-nitroimidazole derivatives

I.G. Kutsenko, I.O. Borovikov, E.I. Kravtsova, S.K. Batmen, A.S. Magay,
O.I. Borovikova, V.A. Avakimyan, A.A. Andreeva

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to perform a comparative analysis of clinical and microbiological efficacy and compliance to treatment with 5-nitroimidazole derivatives in patients with bacterial vaginosis (BV).

Patients and Methods: this prospective open randomized study included 96 patients diagnosed with BV. The patients were divided into two groups: group 1 (n=48) received antimicrobials — oral secnidazole 2000 mg in a single dose (decontamination therapy) and vaginally administered *L. casei rhamnosus Doderleini* for 14 days to restore the vaginal flora (contamination therapy); group 2 (n=48) received oral metronidazole 500 mg twice daily for 7 days (decontamination therapy) and vaginally administered *L. casei rhamnosus Doderleini* for 14 days (contamination therapy). Clinical efficacy was evaluated one and six months after the end of therapy. The treatment efficacy criteria included the absence of specific patient's complaints, clinical and laboratory findings (pH; Nugent score), and PCR results. The compliance to treatment was assessed using clinical and psychological tests (the Morisky-Green Scale and the Modified Medication Compliance Scale). The assessment of safety profile was based on the analysis of adverse events (AE).

Results: one month after the end of treatment all patients had a statistically significant ($p < 0.05$) reduction in the prevalence of BV symptoms (unpleasant vaginal odor, pathological vaginal discharge, itching, dyspareunia, dysuria events) as compared to those at the baseline. At month 1 after the end of treatment, subgroup analysis did not demonstrate a significant difference. Six months after the end of treatment the proportion of the group 1 patients who had pathological vaginal discharge with specific odor increased to 16.7%, while in the group 2 patients

it reduced to 8.3% ($p < 0.05$). Microbiological assessment (PCR) of the combination therapy in two groups of patients with BV demonstrated a high antibacterial efficacy of 5-nitroimidazole derivatives during the first month of follow-up. The patients were considered fully compliant if they scored 4 on the Morisky — Green Scale and scored 30 on the Modified Medication Compliance Scale of V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology. The percentage of full compliance was $76.2 \pm 2.8\%$ in the group 1 patients and $93.75 \pm 3.25\%$ in the group 2 patients.

Conclusion: a high comparative clinical and microbiological effectiveness of treatments with 5-nitroimidazole derivatives (metronidazole and secnidazole) with further vaginal colonization with lactobacilli was demonstrated in patients with bacterial vaginosis. Full medication compliance was higher in patients receiving secnidazole for BV treatment.

KEYWORDS: bacterial vaginosis, vaginal microbiota, vaginal discharge, 5-nitroimidazole derivatives, metronidazole, secnidazole, compliance.

FOR CITATION: Kutsenko I.G., Borovikov I.O., Kravtsova E.I. et al. Bacterial vaginosis: comparative effectiveness of treatments with 5-nitroimidazole derivatives. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):78–87 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-78-87.

ВВЕДЕНИЕ

Вагинальный микробиом характеризуется доминированием одного вида бактерий — лактобацилл. Эта микробиота отличается низкой степенью разнообразия и высокой динамикой изменения состава под воздействием экзогенных и эндогенных факторов [1, 2]. Увеличение разнообразия парадоксальным образом может быть связано с таким видом дисбиоза, как бактериальный вагиноз (БВ), который в настоящее время рассматривается как результат нарушения вагинальной экосистемы, т. е. замещение лактофлоры анаэробными бактериями, такими как *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella*, и другими БВ-ассоциированными бактериями [3–5]. Таким образом, БВ представляет собой экологический дисбаланс микробиоты влагалища, который развивается в основном у женщин репродуктивного возраста в результате замены нормальных видов *Lactobacillus*, вырабатывающих перекись водорода и молочную кислоту, высокими концентрациями анаэробных бактерий. БВ — наиболее распространенная (до 30% случаев) причина выделений из влагалища у женщин детородного возраста [6–8]. Несмотря на отсутствие такой нозологии в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в большинстве медицинских и научно-исследовательских организаций мира БВ рассматривается как заболевание и в настоящий момент является одним из самых распространенных заболеваний нижних отделов полового тракта (частота встречаемости, по данным различных источников, колеблется в диапазоне 16–65%) [9–11].

Этиология БВ до сих пор вызывает множество дискуссий, но его последствия для здоровья значительны, включая акушерские осложнения, повышенный риск инфекций, передающихся половым путем, и infertility [12–15]. Вагинальный дисбиоз на фоне БВ способствует развитию локальных иммунных, цитобиохимических и оксидативных нарушений, что повышает восприимчивость женщин к другим инфекциям урогенитального тракта, может приводить к активации неопластических процессов во влагалище и шейке матки, а также к репродуктивным неудачам от infertility до привычных потерь беременности, развитию послеродовых инфекционных осложнений [16, 17]. Диагноз БВ основан на клинико-микроскопических критериях Амсея и Ньюджента. Хотя оба этих метода широко применяются во всем мире в течение примерно трех десятилетий, оценка Ньюджента по-прежнему

считается «золотым стандартом» в диагностике БВ [18, 19]. При этом, учитывая ограниченность микроскопических методов диагностики, исследования, основанные на методах молекулярной биологии, были разработаны в качестве альтернативных рациональных стратегий его диагностики [20, 21].

Лечение БВ в первую очередь направлено на деконтаминацию/контаминацию влагалища, т. е. остановку размножения условно-патогенных микроорганизмов с последующим восстановлением баланса флоры [1, 5, 11, 12, 16, 22]. Несмотря на наличие антибактериальных препаратов (в основном это 5-нитроимидазолы и клиндамицин), применяемых в терапии БВ, его рецидивы могут достигать 30–60% в течение годового срока наблюдения, что интерпретируется исследователями как наличие непоследовательных схем терапии и изменения чувствительности флоры к наиболее часто применяемым лекарственным средствам [1, 12, 23]. Изменение чувствительности флоры способствует поиску новых (альтернативных) схем лечения данной патологии. В связи с вышесказанным создание адекватных алгоритмов терапии БВ является весьма актуальным.

В существующих отечественных клинических рекомендациях¹, как и в американских протоколах², первой линией терапии БВ является пероральное или вагинальное применение метронидазола или клиндамицина в течение 7 дней. Кроме того, предлагаются альтернативные схемы с однократным пероральным применением 2000 мг секнидазола или тинидазола 1000–2000 мг в течение 2–5 дней. Клиническая эффективность однократного приема секнидазола у пациенток с БВ изучалась в двух основных двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях. В обоих исследованиях секнидазол в дозе 2 г оказался эффективнее плацебо и приводил к клиническому излечению на 30-й день 53,3 и 67,7% пациенток соответственно, а к микробиологическому излечению — 43,9 и 40,3% соответственно [24, 25].

Относительно сформировавшейся резистентности *G. vaginalis* и связанной в том числе и с этим фактором высокой частотой рецидивов заболевания было установлено, что более половины пациенток, получавших перорально метронидазол по поводу БВ, испытывают рецидивы: 58% пациенток сообщили о рецидиве через 1 год в проспективном исследовании эффективности перорального приема метронидазола 400 мг 2 р/сут в течение 7 дней, а 52% пациенток сообщили о рецидиве при среднем периоде наблюдения 6,9 года [26].

¹ Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/206_2 (дата обращения: 06.03.2023).

² Sexually Transmitted Infections Treatment Guidelines, 2021. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/std/treatment-guidelines/bv.htm> (access date: 06.03.2023).

На сегодняшний день вступило в действие Распоряжение Правительства РФ от 16 мая 2022 г. № 1180-р, которое определяет «перечень заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению» (в частности, по коду МКБ-10 N76.8 (Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы, в группу которых входит и Бактериальный вагиноз))³. При этом в российских клинических исследованиях в настоящее время было получено недостаточно данных по эффективности и комплаенсу при применении альтернативных схем терапии при БВ. Учитывая вышесказанное, целью исследования стал сравнительный анализ клинико-микробиологической эффективности и комплаенса терапии 5-нитроимидазолами пациенток с БВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное открытое рандомизированное исследование результатов лечения 96 женщин с БВ (шифр по МКБ-10: N76.8 Другие уточненные воспалительные болезни влагалища и вульвы либо N89.8 Другие невоспалительные заболевания влагалища). Средний возраст пациенток составил $26,2 \pm 4,6$ года (95% доверительный интервал (ДИ) 19; 45).

База исследования: ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Лечебные учреждения, принимающие участие в исследовании: женские консультации г. Краснодара (ГБУЗ «ККБ № 2», ГБУЗ ДККБ, МБУЗ Роддом г. Краснодара МЗ КК).

Время проведения исследования: с января 2021 г. по январь 2023 г.

В исследовании соблюдались этические принципы Хельсинкской декларации ВМА (пересмотр 2013 г., Форталеа, Бразилия), правила Надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза⁴ и Правила клинической практики в Российской Федерации (приказ Минздрава России № 200н 2016 г.)⁵. Дизайн исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (выписка из протокола № 24 от 19.12.2021).

Критерии включения в исследование: наличие верифицированного диагноза БВ; отрицательные результаты исследований по выявлению патогенной флоры (*N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, *C. trachomatis*, *M. genitalium*); информированное согласие.

Всем женщинам, включенным в исследование, было рекомендовано в течение всего периода наблюдения пользоваться барьерными методами контрацепции (мужские презервативы).

Обследование проводилось согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Поряд-

ка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология»⁶.

Все пациентки методом слепой выборки были разделены на 2 репрезентативные группы в зависимости от продолжительности контаминационной терапии: I группа (n=48) — деконтаминационная (перорально метронидазол (ATX J01XD01) 500 мг 2 р/сут 7 дней) и контаминационная (интравагинально *L. casei rhamnosus Doderleini* (не менее 1×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ))) 14 дней) терапия; II группа (n=48) — деконтаминационная (перорально секнидазол (ATX P01AB07) Секнидокс® (World Medicine Ilach San. ve Tij A.Ş., Turkey) 2000 мг однократно) и контаминационная терапия (интравагинально *L. casei rhamnosus Doderleini*).

Методы исследования и контроль эффективности лечения

Включенным в исследование пациенткам проводились:

- ♦ клинико-anamnestическое обследование (оценка критериев Амсея не проводилась ввиду ее недостаточной достоверности, связанной с отсутствием пробы с 10% раствором КОН, запрещенным в РФ для хранения в амбулаторных условиях⁷);

- ♦ рН-метрия отделяемого влагалища (Кольпотест, «Биосенсор АН», РФ);

- ♦ бактериоскопия отделяемого из цервикального канала и влагалища с оценкой окрашенного по Граму мазка по критериям Ньюджента (0–3 балла — физиологический микробиоценоз; 4–6 баллов — промежуточный вариант микробиоценоза; 7–10 баллов — БВ);

- ♦ ПЦР в режиме реального времени для определения условно-патогенной микрофлоры (ПЦР-РВ) — «АмплиПрайм® Флороценоз-Бактериальный вагиноз» (ООО «НекстБио», РФ) с расчетом коэффициента соотношений (КС): разница логарифмов концентраций ДНК *Lactobacillus spp.* (Lac) и анаэробных микроорганизмов *G. vaginalis* и *A. vaginae* (Gv+Av): $КС = \lg [ДНК\ Lac] / \lg [ДНК\ (Gv + Av)]$.

Пациентки совершали 5 визитов к врачу-исследователю:

- ♦ визит 1 (1-й день): подписание информированного согласия, сбор анамнеза, комплексное микробиологическое исследование;

- ♦ визит 2 (3–4-й день): оценка результатов исследований, верификация диагноза БВ, рандомизация, назначение лечения;

- ♦ визит 3 (7–8-й день после окончания терапии): оценка эффективности и комплаентности лечения (жалобы, осмотр, бактериоскопия отделяемого из цервикального канала и влагалища с окраской по Граму, рН вагинального содержимого);

- ♦ визиты 4 и 5 (1 и 6 мес. после окончания лечения): оценка эффективности терапии.

³ Распоряжение Правительства РФ от 16.05.2022 № 1180-р «Об утверждении перечня заболеваний или состояний (групп заболеваний или состояний), при которых допускается применение лекарственного препарата в соответствии с показателями (характеристиками) лекарственного препарата, не указанными в инструкции по его применению». (Электронный ресурс.) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_417014/f62ee45faefd8e2a11d6d88941ac66824f848bc2/ (дата обращения: 06.03.2023).

⁴ Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 03.11.2016 № 79. (Электронный ресурс.) URL: <https://adilet.zan.kz/rus/docs/H16EV000079> (дата обращения: 03.03.2023).

⁵ Приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 200н «Об утверждении правил надлежащей клинической практики» (зарегистрирован в Минюсте России 23.08.2016 № 43357). (Электронный ресурс.) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_203764/ (дата обращения: 03.03.2023).

⁶ Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (зарегистрирован в Минюсте России 12.11.2020 № 60869). (Электронный ресурс.) URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_367763/ (дата обращения: 03.03.2023).

⁷ Постановление от 28.11.2002 № 44 «О введении в действие санитарно-эпидемиологических правил и нормативов СанПиН 2.4.2.1178-02». (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/901835064> (дата обращения: 03.03.2023).

Оценка клинической эффективности проводилась через 1 и 6 мес. после окончания лечения. Критерии эффективности терапии: отсутствие специфических жалоб; клинико-лабораторные критерии (рН, Ньюджента); ПЦР-критерии (оценка КС).

Комплаенс лечения оценивался по клинико-психологическим тестовым методикам — шкала Мориски — Грин и модифицированная Шкала медикаментозного комплаенса, разработанная в НИПНИ им. В.М. Бехтерева (29–35 баллов — полный комплаенс, 28–21 балл — частичный, менее 21 балла — отсутствие комплаенса) [27, 28].

С целью оценки безопасности определялось наличие нежелательных явлений (НЯ).

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПРОЦЕДУРЫ

Полученные результаты были подвергнуты статистической обработке с вычислением средней арифметической величины (M) и стандартного отклонения (s) в формате $M \pm s$ с учетом достоверной вероятности по критерию Пирсона (χ^2) с помощью программного обеспечения (R, версия 3.1.1 для Windows, R Foundation, <http://www.r-project.org/>) (величина $p < 0,05$ признана статистически значимой). Объем выборки для уровня значимости (0,05) и мощности критерия (0,80) рассчитывался по формуле:

$$N = 2 * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2 / (d/SD)^2,$$

где N — рассчитываемый объем выборки, $Z_{\alpha/2}$ и Z_{β} — значения нормального распределения при вероятности $\alpha/2$ и β соответственно ($Z_{\alpha/2} + Z_{\beta} = 1,96 + 0,84 = 2,8$), d — клинически значимая разность групповых средних значений.

Величина вариабельности (d/SD) в исследовании составила 0,65.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика пациенток

Основные жалобы пациенток с верифицированным диагнозом «N76.8 или N89.8 БВ» были: специфический неприятный запах из влагалища (79/96 (82,3%)), патологические бели (81/96 (84,4%)), зуд в области наружных половых органов (11/96 (11,4%)), рези при мочеиспускании (6/96 (6,2%)), диспареуния (33/96 (34,4%)) (рис. 1).

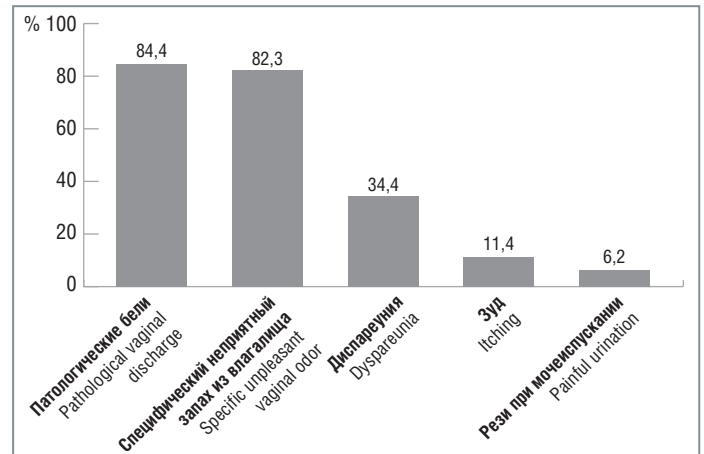


Рис. 1. Жалобы пациенток с БВ

Fig. 1. Complaints of the patients with BV

При гинекологическом осмотре (в зеркалах) выявили наличие гомогенных беловато-серых вагинальных выделений, равномерно распределенных по слизистой оболочке влагалища, и отсутствие воспалительных изменений слизистой вульвы и влагалища у 96/96 (100,0%).

Значения рН вагинального секрета у наших пациенток были смещены в сторону щелочной среды — в среднем $5,2 \pm 0,4$ (95% ДИ 4,9; 5,6) (рис. 2).

Микроскопия влагалищных мазков, окрашенных по Граму, показала наличие «ключевых клеток» (96/96 (100,0%)), клеток *Mobiluncus* (35/96 (36,5%)), кокковой флоры (Г+/-) (40/96 (41,7%)) с низким (менее 5 в поле зрения) количеством *Lactobacillus* (88/96 (91,7%)). Количество лейкоцитов в вагинальных мазках в среднем было $4,8 \pm 2,2$ в поле зрения (95% ДИ 3; 9). Оценка признаков вагинального микробиоценоза по критериям Ньюджента показала вторую (4–6 баллов) степень (промежуточный вариант) у 11,5% (11/96) женщин и третью (7–10 баллов) степень (БВ) у остальных 85/96 (88,5%) пациенток.

Результаты ПЦР-детекции с определением ДНК *G. vaginalis*, *A. vaginae*, *Lactobacillus spp.* и общего количества бактерий (*Bacteria*) показали преобладание условно-патогенной анаэробной вагинальной микрофлоры у наших респондентов, что и подтвердилось при расчете КС концентраций *Lactobacillus spp.* и анаэробных микроорганизмов *G. vaginalis* и *A. vaginae* (рис. 3).

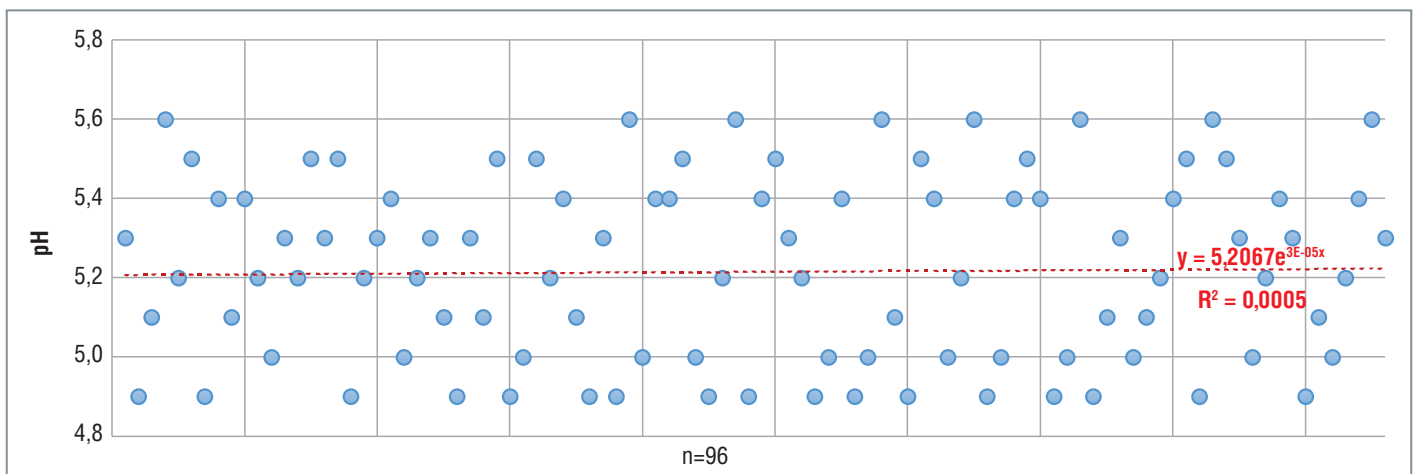


Рис. 2. Показатель рН вагинального секрета пациенток (n=96) до лечения

Fig. 2. Vaginal discharge pH of the patients (n=96) before treatment

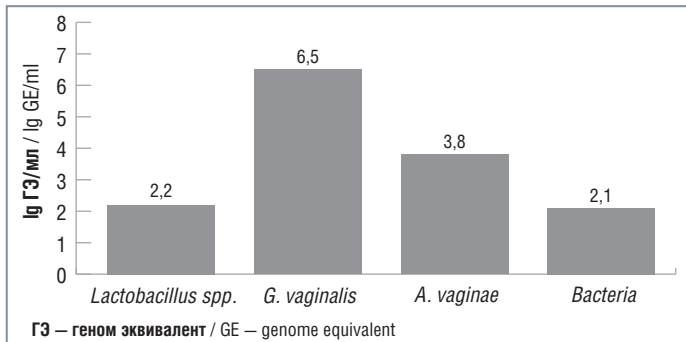


Рис. 3. Таксономия вагинальной микробиоты (ПЦР)
Fig. 3. Taxonomy of the vaginal microbiota (PCR)

Среднее значение КС в группе было $0,3 \pm 0,15$ (95% ДИ 0,2; 0,5) (КС < 0,5 — соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют БВ).

Клиническая эффективность

Через 1 мес. у всех пациенток было отмечено статистически значимое ($p < 0,05$) по сравнению с исходным снижением частоты выявления симптоматики БВ: зуд в области наружных половых органов и преддверия влагалища отмечался только у 3/96 (3,1%) пациенток; патологические бели — у 6/96 (6,3%), у всех пациенток отсутствовали дизурические явления. Такой относительно субъективный признак, как «неприятный запах» из влагалища через 1 мес. после лечения отмечали 10/96 (10,4%) пациенток.

Доли пациенток с признаками БВ в группах I и II через 1 и 6 мес. после лечения представлены в таблице 1. Межгрупповые различия через 1 мес. после начала лечения были статистически незначимыми ($p > 0,05$).

Через 6 мес. после окончания терапии зарегистрировано увеличение числа пациенток I группы с патологическими выделениями из влагалища со специфическим запахом до 16,7%; во II группе данный показатель снизился до 8,3% (межгрупповые различия статистически значимы, $p < 0,05$). По показателям зуда, дизурических расстройств, диспареунии статистически значимых межгрупповых различий не выявили.

Установили, что pH вагинального секрета через 1 мес. после лечения в обеих группах снизился в среднем

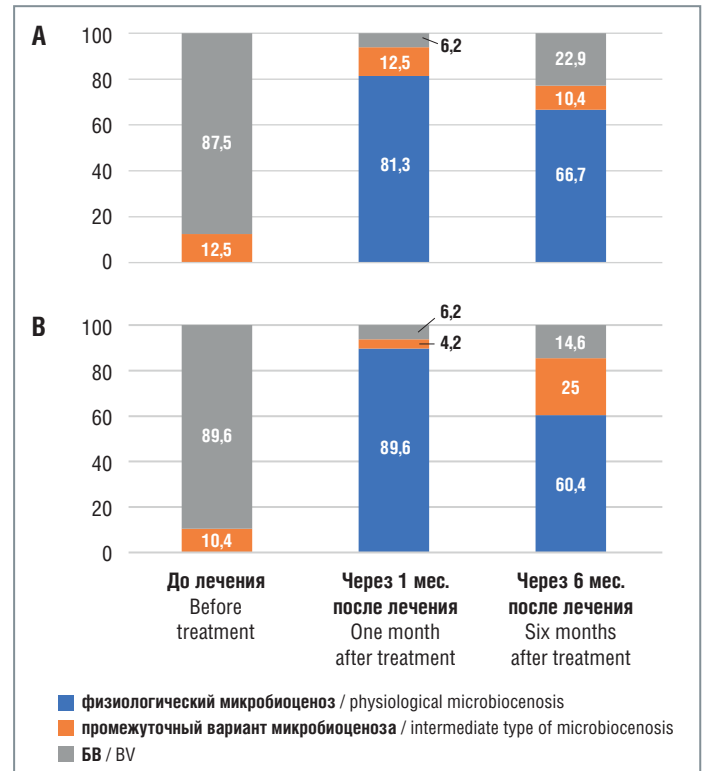


Рис. 4. Динамика результатов оценки вагинального микробиоценоза по Ньюдженту в I группе (A) и II группе (B)
Fig. 4. Changes in the vaginal microbiocenosis over time according to Nugent score in group 1 (A) and group 2 (B)

до $4,2 \pm 0,3$ (95% ДИ 4,0; 4,6) (в I группе pH выше 4,5 зарегистрирован в 3/48 (6,2%) случаев, во II группе — в 2/48 (4,2%)). Через 6 мес. средняя величина pH в группах составила $4,3 \pm 0,4$ (95% ДИ 4,0; 4,8): в I группе pH выше 4,5 отмечен у 9/48 (18,7%), во II — у 6/48 (12,5%) (различия между группами не были статистически значимыми, $p > 0,05$).

Вышеперечисленные изменения в субъективной/объективной симптоматике показывают высокую клиническую эффективность комплексной деконтаминационной (5-нитроимидазолы) и контаминационной терапии БВ, при этом отмечается некоторая более высокая эффективность терапии препаратом, содержащим секнидазол (Секнидокс®).

Таблица 1. Доли пациенток в I и II группах с симптомами БВ

Table 1. The percentage of patients with BV symptoms in groups 1 and 2

Временная точка / Time point	Группа / Group	Симптом / Symptom, n (%)				
		зуд / itching	дизурические расстройства / dysuria	диспареуния / dyspareunia	патологические бели / pathological vaginal discharge	неприятный запах / unpleasant odor
До лечения / Before treatment	I (n=48)	5 (10,4)	4 (8,3)	15 (31,2)	41 (85,4)	39 (81,2)
	II (n=48)	6 (12,5)	2 (4,2)	18 (37,5)	40 (83,3)	40 (83,3)
Через 1 мес. после лечения / One month after treatment	I (n=48)	2 (4,2)	0	2 (4,2)	4 (8,3)	5 (10,4)
	II (n=48)	1 (2,1)	0	2 (4,2)	2 (4,2)	5 (10,4)
Через 6 мес. после лечения / Six months after treatment	I (n=48)	3 (6,2)	2 (4,2)	3 (6,2)	8 (16,7)*	8 (16,7)*
	II (n=48)	2 (4,2)	1 (2,1)	3 (6,2)	5 (10,4)	4 (8,3)

Примечание. * — различия между группами статистически значимые ($p < 0,05$).

Note. * — the differences between the groups were statistically significant ($p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика состава микробиоты влагалища, Ig ГЭ/мл
Table 2. Changes in the vaginal microbiota, Ig GE/ml, over time

Временная точка / Time point	Группа / Group	<i>Lactobacillus</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	<i>Atopobium vaginae</i>	<i>Bacteria</i>
До лечения Before treatment	I (n=48)	4,2±1,2	8,6±2,9	4,8±3,6	3,2±2,1
	II (n=48)	4,1±0,4	8,5±2,4	4,7±2,1	3,9±1,4
Через 1 мес. после лечения One month after treatment	I (n=48)	8,5±2,2	2,4±0,3	1,8±0,4	1,1±0,7
	II (n=48)	10,1±3,0	2,1±0,2	1,4±0,3	1,1±0,3
Через 6 мес. после лечения Six months after treatment	I (n=48)	6,4±2,1	4,6±1,4	2,1±1,2	1,9±1,0
	II (n=48)	8,2±2,3	2,7±1,2	1,7±1,4	1,5±1,2

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

При оценке микробиологической эффективности через 1 мес. после окончания терапии установили физиологический микробиоценоз у 82/96 (85,4%) пациенток двух групп, промежуточный вариант микробиоценоза у 8/96 (8,3%) и БВ у 6/96 (6,3%).

Через полгода после лечения количество нормоценозов бактериоскопически отмечено у 61/96 (63,5%), промежуточный вариант выявили у 17/96 (17,7%), при этом БВ выявили у 18/96 (18,8%) пациенток.

Динамика бактериоскопических признаков БВ (критерии Ньюджента) в группах представлена на рисунке 4.

Микробиологическая оценка (ПЦР) комплексной терапии БВ в двух группах показала высокую антибактериальную эффективность 5-нитроимидазолов в течение первого месяца наблюдения: эрадикация *G. vaginalis* — у 79/96 (82,2%) (I группа — 79,2%, II группа — 85,4%) и *A. vaginae* — у 89/96 (92,7%) (I группа — 87,5%, II группа — 97,9%), а также уменьшение количества Г+ и Г- микрофлоры (*Bacteria*), при этом у большинства женщин — 91/96 (94,8%) (I группа — 91,7%, II группа — 97,9%) — определялось адекватное количество лактофлоры.

При межгрупповых сравнениях статистически значимой разницы между группами не выявлено ($p > 0,05$).

Наблюдение в течение 6 мес. после окончания лечения показало некоторое увеличение средней концентрации во влагалище условно-патогенной микрофлоры и увеличение количества женщин с ПЦР-детекцией *G. vaginalis* — 13/48 (27,1%) и *A. vaginae* — 6/48 (12,5%) в I группе и 8/48 (16,7%) и 4/48 (8,3%) во II группе.

В таблице 2 представлена динамика состава микробиоты влагалища у пациенток обеих групп.

Коэффициент соотношений лактобактерий и факультативных анаэробов (*G. vaginalis* и *A. vaginae*), который в обеих группах исходно был равен $0,3 \pm 0,2$ ($КС < 0,5$ — соотношения концентраций ДНК микроорганизмов соответствуют БВ), в процессе терапии в течение месяца вырос до $2,0 \pm 1,3$ в I группе и до $2,9 \pm 1,1$ во II группе ($КС > 1$ — БВ не установлен), при наблюдении в течение 6 мес., несмотря на некоторое снижение КС ($0,9 \pm 1,2$ и $1,9 \pm 1,3$ в I и II группах соответственно), в большинстве случаев его значения не снижались ниже 0,5, что может свидетельствовать об эффективности терапии в обеих группах (рис. 5). При этом статистически значимой разницы ввиду малой выборки в группах установить не удалось ($p > 0,05$).

Таким образом, в результате проведенного шестимесячного сравнительного исследования выявлено, что у пациенток с верифицированным диагнозом БВ

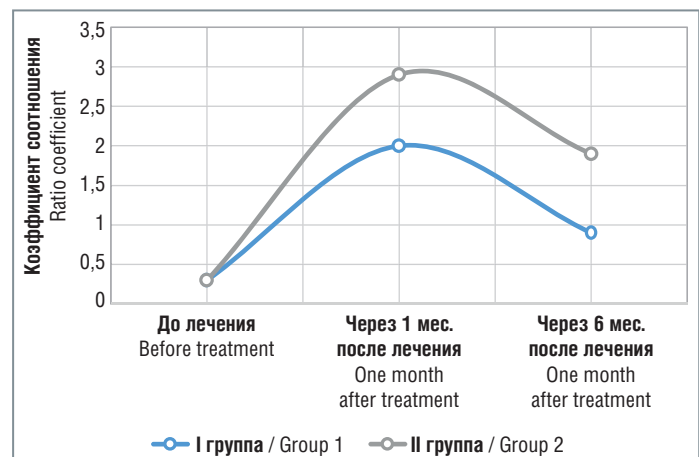


Рис. 5. Динамика коэффициента соотношений ДНК микроорганизмов

Fig. 5. Changes in the coefficients of the bacterial DNA concentration ratios over time

пероральное применение двух 5-нитроимидазолов (метронидазол и секнидазол) с последующей контаминационной терапией показало их высокую эффективность, с отсутствием существенных различий между группами (при применении секнидазола клиническая эффективность составила 89,6% против 83,3% (метронидазол), микробиологическая (критерии Ньюджента и ПЦР) — 85,4% против 77,1%.

КЛИНИЧЕСКАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ И КОМПЛАЕНС

Из системных НЯ, зарегистрированных при применении 5-нитроимидазолов, наиболее значимыми были НЯ со стороны пищеварительной системы: 13/48 (27,1%) респондентов из I группы (пероральное применение препарата метронидазола) отмечали тошноту (11/48; 22,9%), однократную рвоту (2/48; 4,17%), металлический привкус во рту (5/48; 10,4%); во II группе таких пациенток, жаловавшихся на дискомфорт со стороны пищеварительной системы (тошноту) при применении препарата секнидазола, было в 3 раза меньше — 4/48 (8,3%) (табл. 3).

Аллергические реакции при применении метронидазола и секнидазола не отмечались. У 2/48 (4,2%) пациенток на фоне приема метронидазола была отмечена однократная субфебрильная гипертермия, купировавшаяся без применения дополнительных лекарственных препаратов, а одна женщина (2,1%) предъявляла жалобы на головокружение и легкую парестезию (онемение) в области ладоней. Все вышеперечисленные носили преходя-

Таблица 3. НЯ при применении лекарственных средств, n (%)**Table 3.** Adverse events (AE) associated with the use of proposed medications, n (%)

Группа Group	НЯ / AE		
	Пищеварительная система <i>Digestive system</i>	Нервная система <i>Nervous system</i>	Прочие <i>Other</i>
I (n=48)	13 (27,1)	1 (2,1)	2 (4,2)
II (n=48)	4 (8,3)	0	0

щий характер и не препятствовали дальнейшему применению предлагаемой медикаментозной терапии.

Удовлетворительный комплаенс предлагаемой в исследовании терапии (4 балла по шкале Мориски — Грин) выявлен у пациенток I группы — 31/48 (64,6%) и пациенток II группы — 42/48 (87,5%) (рис. 6). Среди критериев, определивших оценку комплаенса, кроме вышеперечисленных НЯ, отмечены длительность лечения, кратность применения лекарственных препаратов, время исчезновения симптомов заболевания после начала лечения.

Оценка по модернизированной для наших целей Шкале медикаментозного комплаенса, разработанной в НИПНИ им. В.М. Бехтерева, показала полный комплаенс у большинства пациенток исследуемых групп — $30,1 \pm 3,5$ балла (95% ДИ 28; 33) в I группе и $32,6 \pm 2,8$ балла (95% ДИ 30; 35) во II группе, что свидетельствует о приемлемости предложенной терапии.

Таким образом, полный комплаенс (4 балла по шкале Мориски — Грин и 30 баллов по Шкале медикаментозного комплаенса) определен у $76,2 \pm 2,8\%$ пациенток I группы и у $93,75 \pm 3,25\%$ (среднее по двум шкалам) пациенток II группы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что БВ является одним из наиболее распространенных инфекционных заболеваний влагалища во всем мире, до сих пор ведутся дискуссии о его основных этиологических агентах, а также наиболее приемлемой терапии этой инфекции у женщин [1, 3, 29]. На сегодняшний день основным препаратом для лечения БВ признан метронидазол, который имеет эффективность 70–90%, но при этом большинством исследователей признается высокая частота рецидивов БВ после его применения [30]. Причины рецидивов также достаточно дискуссионны: считается, что возобновлению симптомов БВ способствует сохранение остаточной инфекции, резистентность микроорганизмов, связанная как с длительностью приема антибактериальных препаратов, так и с наличием биопленки, которая защищает БВ-ассоциированную микрофлору от антимикробной терапии. Прошлые исследования клиндамицина и тинидазола при лечении рецидивирующего БВ были сосредоточены на пациентках с признаками резистентности к метронидазолу. Исследования по препаратам, направленным на разрушение биопленки, с дальнейшим использованием пробиотиков являются достаточно перспективными, но все же требуют дополнительного анализа. При этом, несмотря на ограничения, связанные в первую очередь с побочными эффектами и возможным развитием рези-

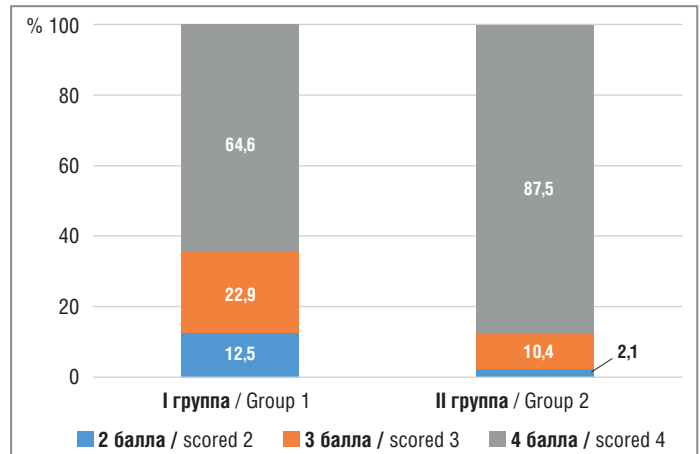


Рис. 6. Оценка комплаенса по шкале Мориски — Грин
Fig. 6. Compliance assessment by the Morisky — Green Scale

стентности, антибактериальная терапия останется основной при БВ в обозримом будущем, что стимулирует поиск новых лекарственных средств, отличающихся высокой эффективностью, полным комплаенсом и низкой антибиотикорезистентностью.

Секнидазол представляет собой новое поколение 5-нитроимидазола, который более 10 лет назад был одобрен в США (FDA), Европе и Азии в качестве однократной дозы 2 г для лечения БВ [31]. Длительный период полувыведения (17–28,8 ч) позволяет секнидазолу быть эффективным при однократном применении, что подтверждено несколькими рандомизированными контролируруемыми испытаниями [32].

Мы нашли только 2 исследования, в которых сравнивали эффект 2 г секнидазола с метронидазолом в дозе 500 мг при лечении БВ в течение 5–7 сут. Результаты не выявили существенных различий в скорости клинического излечения при применении обоих методов (критерии Амсея). При этом ни в одном исследовании не зарегистрировано длительного (более 1 мес.) наблюдения за пациентками, что не позволяет оценить количество последующих рецидивов заболевания [33, 34]. В нашем исследовании мы проводили наблюдение в течение более длительного срока, что позволило в динамике оценить возвращение симптомов БВ и изменения микробиоценоза влагалища после проведенного лечения. Кроме того, была дана оценка приверженности лечению при применении двух методов терапии, что также немаловажно при назначении лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало высокую сравнительную клиническую и микробиологическую эффективность терапии пациенток с диагнозом БВ препаратами 5-нитроимидазолов (метронидазол и секнидазол) с последующей вагинальной контаминацией лактобактериями. При этом на фоне полугодового мониторинга, хоть и статистически недостоверная ввиду небольшой выборки пациенток, но более высокая эффективность (клиническая и микробиологическая) была зарегистрирована при применении секнидазола (Секнидокс® 2 г однократно) со статистически значимым ($p < 0,05$) более высоким комплаенсом. ▲

Литература

1. Кира Е.Ф., Халтурина Ю.В. Современные терапевтические возможности лечения бактериального вагиноза. Журнал акушерства и женских болезней. 2020;69(3):39–45. DOI: 10.17816/JOWD69339-4.
2. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of Atopobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(1):1–6. DOI: 10.1007/s00404-019-05142-8.
3. Доброхотова Ю.Э., Казанцева В.Д., Бондаренко К.Р. Бактериальный вагиноз: современные противорецидивные стратегии. РМЖ. 2022;8:61–65.
4. Faught B.M., Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. J Womens Health (Larchmt). 2019;28(9):1218–1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
5. Крысанова А.А., Гушин А.Е., Савичева А.М. Значение определения генотипов Gardnerella vaginalis в диагностике рецидивирующего бактериального вагиноза. Медицинский алфавит. 2021;1(30):48–52. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-30-48-52.
6. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(3):251–257. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.
7. Ratten L., Plummer E., Murray G. et al. Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. BJOG. 2021;128(4):756–767. DOI: 10.1111/1471-0528.16430.
8. Марушкина О.И. Терапия бактериального вагиноза у беременных пациенток. Медицинский совет. 2019;7:104–109. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-104-109.
9. Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.
10. Вдовиченко Ю.П., Голчук Е.Н. Бактериальный вагиноз — монотерапия комбинированными препаратами. Здоровье женщины. 2016;1(107):132–136.
11. Tumietto F., Posteraro B., Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment. Future Microbiol. 2019;14:1349–1355. DOI: 10.2217/fmb-2019-0189.
12. Зильберберг Н.В., Грекова Ю.Н., Левчик Н.К. и др. Принципы терапии бактериального вагиноза, ассоциированного с Gardnerella vaginalis и Atopobium vaginae, у женщин репродуктивного возраста. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2018;17(6):19–25. DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6.
13. Muzny C., Łaniewski P., Schwebke J., Herbst-Kralovetz M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. Curr Opin Infect Dis. 2020;33(1):59–65. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000620.
14. Малова И.О., Афанасьева И.Г. Бактериальный вагиноз: есть ли альтернатива традиционным препаратам? Медицинский совет. 2019;7:93–103. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-93-103.
15. Abdul-Aziz M., Mahdy M.A.K., Abdul-Ghani R. et al. Bacterial Vaginosis, Vulvovaginal Candidiasis and Trichomonal Vaginitis Among Reproductive-Aged Women Seeking Primary Healthcare in Sana'a City, Yemen. BMC Infect Dis. 2019;19(1):879. DOI: 10.1186/s12879-019-4549-3.
16. Ng B., Chuah J., Cheah F. et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. Front Surg. 2023;10:1084867. DOI: 10.3389/fsurg.2023.1084867.
17. Pentikis H., Adetoro N., Tipping D., Levy S. An Integrated Efficacy and Safety Analysis of Single-Dose Secnidazole 2 g in the Treatment of Bacterial Vaginosis. Reprod Sci. 2020;27(2):523–528. DOI: 10.1007/s43032-019-00048-x.
18. Cohen C., Wierzbicki M., French A. et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. N Engl J Med. 2020;382(20):1906–1915. DOI: 10.1056/NEJMoa1915254.
19. Kamba Y., Ngunde J., Akoachere J.K.T. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors in Pregnant Women Receiving Antenatal Care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. BMC Pregnancy Childbirth. 2019;19(1):166. DOI: 10.1186/s12884-019-2312-9.
20. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Сравнительная оценка различных схем лечения больных с бактериальным вагинозом и неспецифическим вульвовагинитом. Российский вестник акушера-гинеколога. 2012;12(5):72–77.
21. Morrill S., Gilbert N., Lewis A. Gardnerella vaginalis as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models. Front Cell Infect Microbiol. 2020;10:168. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00168.
22. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Doyle M. et al. A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis. mBio. 2021;12(5):e0232321. DOI: 10.1128/mBio.02323-21.
23. Abd El Aziz M., Sharifipour F., Abedi P. et al. Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. BMC Womens Health. 2019;19(1):121. DOI: 10.1186/s12905-019-0822-2.
24. Schwebke J., Morgan F., Koltun W., Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynecol. 2017;217(6):678.e1–678.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.017.
25. Hillier S., Nyirjesy P., Waldbaum A. Secnidazole treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled study. Obstet Gynecol. 2017;130(2):379–386. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002135.
26. Muzny C., Kardas P. A Narrative Review of Current Challenges in the Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis. Sex Transm Dis. 2020;47(7):441–446. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001178.
27. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. Med Care. 1986;24(1):67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
28. Митихин В.Г., Солохина Т.А., Алиева Л.М. Инновационная технология оценки приверженности лечению психически больных. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021;121(9):72–78. DOI: 10.17116/jnevro202112109172.
29. Nurainiwati S., Ma'roef M., Pravitasari D., Putra P. Effectivity and efficacy probiotics for Bacterial Vaginosis treatments: Meta-analysis. Infect Dis Model. 2022;7(4):597–604. DOI: 10.1016/j.idm.2022.09.001.
30. Amaya-Guio J., Viveros-Carreno D.A., Sierra-Barrios E.M. et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016;10(10):CD011701. DOI: 10.1002/14651858.CD011701.pub2.
31. Nyirjesy P., Schwebke J. Secnidazole: next-generation antimicrobial agent for bacterial vaginosis treatment. Future Microbiol. 2018;13:507–524. DOI: 10.2217/fmb-2017-0270.
32. SOLOSEC (secnidazole) oral granules. Initial U.S. Approval: 2017. (Electronic resource.) URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209363s000lbl.pdf (access date: 12.03.2023).
33. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. Indian J Pharmacol. 2012;44(2):243–245. DOI: 10.4103/0253-7613.93859.
34. Saraçoğlu F., Göl K., Sahin I. et al. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole. Int J Gynaecol Obstet. 1998;62(1):59–61. DOI: 10.1016/s0020-7292(98)00029-0.

References

1. Kira E.F., Khalturina Yu.V. Modern therapeutic options in the treatment of bacterial vaginosis. Journal of obstetrics and women's diseases. 2020;69(3):39–45 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD69339-45.
2. Mendling W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of Atopobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. Arch Gynecol Obstet. 2019;300(1):1–6. DOI: 10.1007/s00404-019-05142-8.
3. Dobrokhotova Yu.E., Kazantseva V.D., Bondarenko K.R. Bacterial vaginosis: modern anti-relapse strategies. RMJ. 2022;8:61–65 (in Russ.).
4. Faught B.M., Reyes S. Characterization and Treatment of Recurrent Bacterial Vaginosis. J Womens Health (Larchmt). 2019;28(9):1218–1226. DOI: 10.1089/jwh.2018.7383.
5. Krysanova A.A., Gushchin A.E., Savicheva A.M. The importance of determining the genotypes of Gardnerella vaginalis in the diagnosis of recurrent bacterial vaginosis. Medical alphabet. 2021;1(30):48–52 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-30-48-52.
6. Ravel J., Moreno I., Simón C. Bacterial vaginosis and its association with infertility, endometritis, and pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynecol. 2021;224(3):251–257. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.10.019.

7. Ratten L., Plummer E., Murray G. et al. Sex is associated with the persistence of non-optimal vaginal microbiota following treatment for bacterial vaginosis: a prospective cohort study. *BJOG*. 2021;128(4):756–767. DOI: 10.1111/1471-0528.16430.
8. Marushkina O.I. Therapy of bacterial vaginosis in non-pregnant patients. *Meditsinsky Sovet*. 2019;7:104–109 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-104-109.
9. Redelinguys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.
10. Widowychenko Y.P., Gopchuk E.N. Bacterial Vaginosis — monotherapy with combined drugs. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2016;1(107):132–136 (in Russ.).
11. Tumietto F., Posteraro B., Sanguinetti M. Looking for appropriateness in the cure of mixed vaginitis: the role of fenticonazole as an empiric treatment. *Future Microbiol*. 2019;14:1349–1355. DOI: 10.2217/fmb-2019-0189.
12. Zilberberg N.V., Grekova Yu.N., Levchik N.K. et al. Principles of therapy of bacterial vaginosis associated with Gardnerella vaginalis and Atopobium vaginae in women of reproductive age. *Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2018;17(6):19–25 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2018-6.
13. Muzny C., Łaniewski P., Schwebke J., Herbst-Kralovetz M. Host-vaginal microbiota interactions in the pathogenesis of bacterial vaginosis. *Curr Opin Infect Dis*. 2020;33(1):59–65. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000620.
14. Malova I.O., Afanasyeva I.G. Bacterial Vaginosis: Is there an alternative to traditional drugs? *Meditsinsky Sovet*. 2019;(7):93–103 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-7-93-103.
15. Abdul-Aziz M., Mahdy M.A.K., Abdul-Ghani R. et al. Bacterial Vaginosis, Vulvovaginal Candidiasis and Trichomonal Vaginitis Among Reproductive-Aged Women Seeking Primary Healthcare in Sana'a City, Yemen. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):879. DOI: 10.1186/s12879-019-4549-3.
16. Ng B., Chuah J., Cheah F. et al. Maternal and fetal outcomes of pregnant women with bacterial vaginosis. *Front Surg*. 2023;10:1084867. DOI: 10.3389/fsurg.2023.1084867.
17. Pentikis H., Adetoro N., Tipping D., Levy S. An Integrated Efficacy and Safety Analysis of Single-Dose Secnidazole 2 g in the Treatment of Bacterial Vaginosis. *Reprod Sci*. 2020;27(2):523–528. DOI: 10.1007/s43032-019-00048-x.
18. Cohen C., Wierzbicki M., French A. et al. Randomized Trial of Lactin-V to Prevent Recurrence of Bacterial Vaginosis. *N Engl J Med*. 2020;382(20):1906–1915. DOI: 10.1056/NEJMoa1915254.
19. Kamba Y., Ngunde J., Akoachere J.K.T. Prevalence of Bacterial Vaginosis and Associated Risk Factors in Pregnant Women Receiving Antenatal Care at the Kumba Health District (KHD), Cameroon. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):166. DOI: 10.1186/s12884-019-2312-9.
20. Podzolkova N.M., Nikitina T.I. Comparative evaluation of various treatment regimens for patients with bacterial vaginosis and nonspecific vulvovaginitis. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2012;12(5):72–78 (in Russ.).
21. Morrill S., Gilbert N., Lewis A. Gardnerella vaginalis as a Cause of Bacterial Vaginosis: Appraisal of the Evidence From in vivo Models. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:168. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00168.
22. Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Doyle M. et al. A Prospective, Open-Label Pilot Study of Concurrent Male Partner Treatment for Bacterial Vaginosis. *mBio*. 2021;12(5):e0232321. DOI: 10.1128/mBio.02323-21.
23. Abd El Aziz M., Sharifipour F., Abedi P. et al. Secnidazole for treatment of bacterial vaginosis: a systematic review. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):121. DOI: 10.1186/s12905-019-0822-2.
24. Schwebke J., Morgan F., Koltun W., Nyirjesy P. A phase-3, double-blind, placebo-controlled study of the effectiveness and safety of single oral doses of secnidazole 2 g for the treatment of women with bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;217(6):678.e1–678.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.017.
25. Hillier S., Nyirjesy P., Waldbaum A. Secnidazole treatment of bacterial vaginosis: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol*. 2017;130(2):379–386. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002135.
26. Muzny C., Kardas P. A Narrative Review of Current Challenges in the Diagnosis and Management of Bacterial Vaginosis. *Sex Transm Dis*. 2020;47(7):441–446. DOI: 10.1097/OLQ.0000000000001178.
27. Morisky D.E., Green L.W., Levine D.M. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67–74. DOI: 10.1097/00005650-198601000-00007.
28. Mitikhin V.G., Solokhina T.A., Alieva L.M. Innovative technology for assessing the level of compliance of mentally ill people. *Zhurnal Nevrologii i Psikhatrii imeni S.S. Korsakova*. 2021;121(9):72–78 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202112109172.
29. Nurainiwati S., Ma'roef M., Pravitasari D., Putra P. Effectivity and efficacy probiotics for Bacterial Vaginosis treatments: Meta-analysis. *Infect Dis Model*. 2022;7(4):597–604. DOI: 10.1016/j.idm.2022.09.001.
30. Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barrios E.M. et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;10(10):CD011701. DOI: 10.1002/14651858.CD011701.pub2.
31. Nyirjesy P., Schwebke J. Secnidazole: next-generation antimicrobial agent for bacterial vaginosis treatment. *Future Microbiol*. 2018;13:507–524. DOI: 10.2217/fmb-2017-0270.
32. SOLOSEC (secnidazole) oral granules. Initial U.S. Approval: 2017. (Electronic resource.) URL: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/209363s000lbl.pdf (access date: 12.03.2023).
33. Thulkar J., Kriplani A., Agarwal N. A comparative study of oral single dose of metronidazole, tinidazole, secnidazole and ornidazole in bacterial vaginosis. *Indian J Pharmacol*. 2012;44(2):243–245. DOI: 10.4103/0253-7613.93859.
34. Saraçoğlu F., Göl K., Sahin I. et al. Treatment of bacterial vaginosis with oral or vaginal ornidazole, secnidazole and metronidazole. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998;62(1):59–61. DOI: 10.1016/s0020-7292(98)00029-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-0938-8286.

Боровиков Игорь Олегович — д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-8576-1359.

Кравцова Елена Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-8987-7375.

Батмен Саида Казбековна — к.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-1790-444X.

Магай Антон Сергеевич — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-2910-8798.

Боровикова Ольга Игоревна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-7275-9388.

Авакимян Вероника Артемовна — к.м.н., ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-4946-6640.

Андреева Анастасия Александровна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0001-5749-4193.

Контактная информация: Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 13.03.2023.

Поступила после рецензирования 05.04.2023.

Принята в печать 28.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina I. Kutsenko — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0938-8286.

Igor O. Borovikov — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8576-1359.

Elena I. Kravtsova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8987-7375.

Saida K. Batmen — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1790-444X.

Anton S. Magay — postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2910-8798.

Olga I. Borovikova — postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7275-9388.

Veronika A. Avakimyan — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4946-6640.

Anastasiya A. Andreeva — postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5749-4193.

Contact information: Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 13.03.2023.

Revised 05.04.2023.

Accepted 28.04.2023.

Секнидокс

Секнидазол 1 г

Таблетки № 2

ИЗЛЕЧЕНИЕ БЕЗ КОМПРОМИССОВ

Высокоактивный антипротозойный и антибактериальный препарат с улучшенными фармакокинетическими параметрами, минимальным курсом лечения, безопасный и удобный для пациентов

- Отсутствие рецидивов и **самый короткий курс лечения**
- Высокие **безопасность и комплаенс** при **однократном приеме**
- Хорошая **переносимость**
- **Удобное** применение



WORLD MEDICINE
Pharmaceutical Company



ЛП-003863 27.09.2016



реклама

Имеются противопоказания. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией или проконсультироваться с врачом

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94

Оценка эффективности цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями

Т.А. Плужникова, Е.А. Алябьева, И.В. Самарская

СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность применения цитокинового препарата в качестве адъювантной терапии хронического эндометрита (ХЭ) у женщин с репродуктивными потерями.

Материал и методы: проведено проспективное когортное исследование. Под наблюдением находилось 60 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, обратившихся на прегравидарном этапе с целью выявления возможных причин потери беременности и подготовки к предстоящей беременности. У всех пациенток гистологически и иммуногистохимически установлен диагноз ХЭ умеренной и выраженной степени, все прошли двухэтапный курс лечения. На первом этапе пациентки получали стандартное лечение — антибактериальную и энзимотерапию. Пациентки основной группы (n=30, средний возраст 32,9±7,1 года) дополнительно получали локальную адъювантную цитокинотерапию ректально в свечах в течение 20 дней, пациентки группы сравнения (n=30, средний возраст 33,5±7,5 года) — только стандартную терапию. Через 1 мес. после окончания курса лечения выполняли контрольное исследование эндометрия на 21–23-й дни оварийного цикла. Оценивали гистопатологические изменения эндометрия и содержание иммуногистохимических маркеров CD16, CD20, HLA-DR и CD138.

Результаты исследования: по данным иммуногистохимического исследования в основной группе признаки умеренно выраженного ХЭ выявлены у 16 (53,3%) пациенток, выраженного ХЭ — у 14 (46,7%), в группе сравнения — у 21 (70,0%) и 9 (30%) соответственно. После лечения соответствующие показатели в основной группе составили 6 (20%) и 1 (10%), в группе сравнения — 7 (23,3%) и 9 (30%). Проведение комплексной терапии в обеих группах способствовало статистически значимому снижению всех изученных (CD16⁺, CD20⁺, HLA-DR⁺, CD138⁺) показателей локального иммунитета. Снижение маркеров CD20 и CD138 в результате лечения в основной группе было более выражено, чем в группе сравнения (p=0,005 и p<0,001 соответственно).

Заключение: применение локальной цитокинотерапии у пациенток с привычным невынашиванием беременности является эффективным в коррекции иммунного дисбаланса и позволяет улучшить морфофункциональное состояние эндометрия.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит, привычное невынашивание беременности, цитокины, цитокинотерапия, прегравидарная подготовка.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Плужникова Т.А., Алябьева Е.А., Самарская И.В. Оценка эффективности цитокинотерапии в лечении хронического эндометрита у женщин с репродуктивными потерями. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):88–94. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94.

Analysis of the efficacy of cytokine therapy in the treatment of chronic endometritis in women with reproductive losses

T.A. Pluzhnikova, E.A. Alyabeva, I.V. Samarskaya

Maternity Hospital No. 1, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the efficacy of using cytokine as an adjuvant therapeutic agent for the treatment of chronic endometritis (CE) in women with reproductive losses

Patients and Methods: this prospective cohort study included 60 women with reproductive losses in the medical history who were examined at the preconception stage to identify potential causes of pregnancy losses and to prepare for future pregnancy. The diagnosis of moderate/severe CE was established by histological and immunohistochemical methods in all patients. All patients received a two-stage treatment course. At the first stage, patients received standard treatment — antibacterial and enzymatic therapy. The study group patients (n=30, mean age 32.9±7.1 years) additionally received adjuvant cytokine therapy in rectal suppositories for 20 days, and the comparison group patients (n=30, mean age 33.5±7.5 years) — only standard therapy. One month after the end of treatment, a control examination of the endometrium was performed on days 21–23 of the ovarian cycle to assess histopathological findings in the endometrium and to measure immunohistochemical markers CD16, CD20, HLA-DR and CD138.

Results: immunohistochemical tests showed that in the study group 16 (53.3%) patients had signs of moderate CR and 14 (46.7%) — severe CR, while in the comparison group 21 (70.0%) and 9 (30%) had moderate and severe CE, respectively. After the treatment these indicators in the study group amounted to 6 (20%) and 1 (10%), in the comparison group — 7 (23.3%) and 9 (30%). The combination therapy administered to both groups led to a statistically significant decrease in all evaluated (CD16⁺, CD20⁺, HLA-DR⁺, CD138⁺) indicators of local immunity. A decline in CD20 and CD138 markers after the treatment was more pronounced in the study group than in the comparison group (p=0.005 and p<0.001 respectively).

Conclusion: topical cytokine therapy in patients with recurrent pregnancy loss has demonstrated its effectiveness for the correction of immune imbalance as it improves the morphological and functional characteristics of the endometrium.

KEYWORDS: chronic endometritis, recurrent pregnancy loss, cytokines, cytokine therapy, preconception preparation.

FOR CITATION: Pluzhnikova T.A., Alyabeva E.A., Samarskaya I.V. Analysis of the efficacy of cytokine therapy in the treatment of chronic endometritis in women with reproductive losses. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):88–94 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-88-94.

ВВЕДЕНИЕ

Хронический эндометрит (ХЭ) является одной из частых причин нарушения репродуктивной функции. У женщин с репродуктивными потерями в анамнезе частота ХЭ составляет 52%, у пациенток с привычным невынашиванием — 70% и более [1–4].

Хронический эндометрит рассматривается как локальное воспаление эндометрия, непрерывно продолжающееся, при котором наступает дисбаланс между инфекционным агентом и иммунной системой эндометрия, что приводит к аномальному синтезу про- и противовоспалительных цитокинов [5–7].

Лечение ХЭ представляет собой непростую задачу из-за сложности определения этиологических факторов. Часто в эндометрии встречается полимикробная ассоциация (*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis*); кроме того, этиологическим фактором может быть вирусная инфекция (*Herpes simplex virus*, *Cytomegalovirus*, вирус папилломы человека, энтеровирусы, аденовирусы) [2, 7, 8].

В мире не существует единого мнения по поводу эффективности лечения ХЭ антибактериальными и нестероидными противовоспалительными препаратами [4, 9, 10]. Несмотря на современные знания о природе латентно протекающего ХЭ, единого подхода к диагностике и лечению этой патологии не выработано. Постоянно идет поиск новых решений проблемы нарушения процессов в эндометрии [10].

Принимая во внимание тот факт, что при ХЭ в эндометрии формируется дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, вполне обоснованным является назначение данным пациенткам иммуномодулирующей терапии. Значительными иммуномодулирующими способностями обладает местная цитокинотерапия. К этой группе препаратов относится лекарственное средство Суперлимф®¹. Препарат Суперлимф® представляет собой комплекс природных пептидов и цитокинов (фактор, угнетающий миграцию макрофагов, интерлейкин 1, интерлейкин 6, фактор некроза опухоли, трансформирующий фактор роста). Он обладает иммуномодулирующим, противовирусным, противогрибковым и противомикробным действием и стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда.

Цель исследования: оценить эффективность применения цитокинового препарата в качестве адъювантной терапии ХЭ у женщин с репродуктивными потерями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное когортное рандомизированное клиническое исследование. Под наблюдением в Центре профилактики и лечения невынашивания беремен-

ности при СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1» находилось 60 женщин с репродуктивными потерями в анамнезе, обратившихся на прегравидарном этапе с целью выявления возможных причин потери беременности и подготовки к предстоящей беременности. У пяти женщин потери беременности были в сроки 14–18 нед., у остальных — в ранние сроки до 10 нед.

Критерием включения в исследование было наличие умеренно выраженных и выраженных признаков ХЭ, верифицированных гистологически и иммуногистохимически.

Критерии невключения: значимая соматическая и аутоиммунная патология, аллергические реакции на белки животного происхождения, проведение внутриматочных манипуляций в течение предыдущих 6 нед. и обострение хронического сальпингоофорита в последние 6 мес.

Случайным образом пациентки были разделены на 2 группы по 30 человек: группу сравнения (средний возраст $33,5 \pm 7,5$ года) и основную группу (средний возраст $32,9 \pm 7,1$ года). Курс лечения ХЭ состоял из двух этапов. Первый этап включал прием пероральных антибактериальных препаратов, назначаемых в зависимости от вида выделенных микроорганизмов, согласно руководству CDC (Centers for Disease Control and Prevention) и клиническим рекомендациям Минздрава России² [11] (использовались цефалоспорины III поколения (цефиксим, цефотаксим), доксициклин, макролиды (джозамицин)), и системную энзимотерапию (вобэнзим), снижающую токсическую нагрузку на ЖКТ и имеющую вспомогательный характер. Пациентки группы сравнения получали только эту стандартную терапию. В основной группе дополнительно назначалась адъювантная экзогенная цитокинотерапия (Суперлимф®) ректально (25 Ед в свечах) на протяжении 20 дней. Второй этап состоял из реабилитационных мероприятий, которые проводились на протяжении двух менструальных циклов и включали симптоматическую терапию (по показаниям назначались нестероидные противовоспалительные препараты, метаболиты (цитофлавин), физиотерапевтические процедуры, гестагены (дидрогестерон)).

Все пациентки проходили микробиологическое обследование (посевы, бактериоскопия), а также исследование с использованием полимеразной цепной реакции для молекулярной идентификации возбудителя в соскобах эпителия цервикального канала и влагалища.

Содержание прогестерона в крови оценивали иммуноферментным методом в среднюю лютеиновую фазу менструального цикла (на 19–23-й дни цикла).

До лечения и через 1 мес. после окончания курса лечения выполняли контрольные исследования эндометрия (аспирационная биопсия с использованием системы Пай-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Суперлимф®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=08da5600-0239-4195-adac-58229821d626. (дата обращения: 15.12.2022).

² Клинические рекомендации. Воспалительные болезни женских тазовых органов. 2021.

пель) на 21–23-й дни овариального цикла. Для изучения биоптатов эндометрия использовали стандартное гистологическое исследование с окраской гематоксилином и эозином. До настоящего времени отсутствует международный консенсус в отношении диагностических критериев ХЭ. В настоящей работе диагноз ХЭ при морфологическом исследовании устанавливали на основании наличия в эндометрии воспалительных инфильтратов, преимущественно из плазматических и лимфоидных элементов, наличия склеротических изменений сосудов и очагового фиброза стромы [12].

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах по стандартному одноэтапному протоколу с использованием первичных антител (DakoCytomation, Дания) в стандартных разведениях: CD16, CD20, CD138, HLA-DR. Заключение о степени выраженности признаков ХЭ формулировалось индивидуально по совокупности данных: анамнеза, уровня исследуемых маркеров [11], морфологических признаков воспалительного процесса (фиброз, склероз сосудов, мононуклеарная инфильтрация в строме).

У всех обследованных женщин было получено письменное информированное согласие на выполнение инвазивного исследования (биопсии эндометрия), хранение блоков тканей эндометрия, проведение гистологических и иммуногистохимических исследований, использование результатов и изображений гистопатологических исследований, а также назначение индивидуального лечения ХЭ с включением адьювантной терапии.

Статистическая обработка данных была проведена с использованием пакетов статистического анализа Microsoft Office Excel 2016, Statistica v.10 Stat Soft Corporation. Численные значения анализируемых показателей при соответствии закону нормального распределения, установленном на основании расчета критерия Шапиро — Уилка, представляли в виде среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), в противном случае — в виде медианы (Me) и верхнего и нижнего квартилей [Q1; Q3]. Межгрупповое сравнение выполняли с использованием U-критерия Манна — Уитни. Внутригрупповое сравнение проводили с помощью W-критерия Уилкоксона. Для сравнения качественных переменных использовали критерий χ^2 Пирсона с поправкой Йейтса, при размере выборки менее 5 человек применяли односторонний критерий Фишера. Критическим уровнем статистической значимости считали $p=0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В структуре соматической патологии существенное место занимали заболевания щитовидной железы (узловой нетоксический зоб, диффузный нетоксический зоб, аутоиммунный тиреоидит). В основной группе они встречались у 15 (50%) женщин, в группе сравнения — у 13 (43,3%) ($p>0,1$). Каждая десятая пациентка имела гипотиреоз, получала заместительную терапию и на момент выполнения исследования находилась в эутиреоидном состоянии. Заболевания мочевыделительной системы (хронический цистит, хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь) наблюдались у 5 (16,7%) женщин основной группы и у 10 (33,3%) — группы сравнения ($p>0,1$), заболевания органов дыхания (хронические синуситы, тонзиллиты, бронхиты) — у 4 (13,3%) и 9 (30%) пациенток соответственно ($p=0,08$). Наличие в анамнезе герпесвирусной инфекции отмечали 8 (26,7%) женщин в основной группе и 12 (40%) — в группе сравнения ($p>0,1$).

Среди гинекологических заболеваний преобладал хронический сальпингофорит: у 8 (26,7%) женщин в основной группе и у 10 (33,3%) — в группе сравнения ($p>0,1$). Синдром поликистозных яичников выявлен у 3 (10%) женщин в основной группе и у 4 (13,3%) — в группе сравнения ($p=0,288$), лейомиома матки (до 3 см) — у 4 (13,3%) и 3 (10%) пациенток соответственно ($p=0,288$). Нарушение менструального цикла в основной группе отмечали 7 (23,3%) пациенток, в группе сравнения — 6 (20%) ($p>0,1$). У 4 (13,3%) пациенток в основной группе и у 2 (6,7%) — в группе сравнения проводилось гистероскопическое удаление полипов эндометрия ($p=0,238$).

На момент обследования хронические заболевания в обеих группах были компенсированы.

Как видно из таблицы 1, статистически значимо чаще привычное невынашивание беременности наблюдалось у пациенток группы сравнения. У всех женщин при потере беременности проводилось выскабливание полости матки. По количеству аборт, срочных и преждевременных родов группы были сопоставимы.

Условно-патогенная флора в диагностически значимом титре ($\geq 10^4$ КОЕ/л) выявлена у 18 (60%) пациенток в основной группе и у 13 (43,3%) — в группе сравнения ($p>0,1$) (табл. 2). Сочетание двух и более возбудителей наблюдалось у 7 (23,3%) и у 2 (6,7%) обследованных соответственно ($p=0,06$).

При анализе гистологической картины биопсии эндометрия у всех пациенток в обеих группах была выяв-

Таблица 1. Показатели репродуктивной функции у женщин с ХЭ
Table 1. Reproductive function characteristics in women with CE

Показатель Indicator	Основная группа Study group	Группа сравнения Comparison group	p
Возраст менархе, годы / Age of menarche, years, Me [Q1; Q3]	13,5 [10; 16]	16 [10; 16]	0,775*
Репродуктивная функция / Reproductive function, n (%):			
срочные роды / Delivery at term	13 (43)	11 (37)	$\chi^2=0,278$, $p>0,1$
преждевременные роды / preterm delivery	3 (10)	1 (3,3)	0,250**
искусственные аборты / induced abortions	5 (17)	8 (27)	$\chi^2=0,884$, $p>0,1$
привычное невынашивание беременности (2 и более самопроизвольных выкидышей) recurrent pregnancy loss (2 or more spontaneous abortions)	25 (83,3)	30 (100)	$\chi^2=5,455$, $p<0,05$

Примечание. * — тест Манна — Уитни; ** — односторонний критерий Фишера.

Note. * Mann-Whitney test; ** one-tailed Fisher's criterion.

Таблица 2. Микрофлора цервикального канала и отделяемого влагалища у пациенток с невынашиванием беременности и ХЭ

Table 2. Microbiota of the cervical canal and vaginal discharges in patients with pregnancy miscarriage and CE

Возбудитель Causative agent	Основная группа Study group		Группа сравнения Comparison group		p*
	n	%	n	%	
<i>Ureaplasma spp.</i>	5	16,7	4	13,3	0,264
<i>Candida</i>	4	13,3	4	13,3	0,294
<i>Enterococcus faecalis</i>	7	23,3	4	13,3	0,163
<i>E. coli</i>	7	23,3	2	6,7	0,06
<i>Klebsiella spp.</i>	1	3,3	1	3,3	0,508
<i>S. agalactiae</i>	3	10	0	-	0,119
<i>Staphylococcus aureus</i>	1	3,3	0	-	0,50
Всего / Total	28	-	15	-	-

Примечание. * — односторонний критерий Фишера.

Note. * — one-tailed Fisher's criterion.

лена умеренная лимфоидная инфильтрация в строме. У 5 (8,3%) пациенток отмечено утолщение стенок спиральных артерий, у 4 (6,7%) — железистый полип эндометрия, у 3 (5,0%) — инфильтрация вокруг сосудов, у 5 (8,3%) — очаговый фиброз, у 17 (28,3%) — скопления лимфоцитов в виде фолликулов (рис. 1).

В целом у 25 (41,7%) из 60 женщин диагностирована неполноценность секреторной трансформации эндометрия: у 13 (43,3%) в основной группе и у 12 (40%) в группе сравнения ($\chi^2=0,069$, $p>0,1$), при этом только у 6 (24%) из 25 содержание прогестерона в крови в день исследования эндометрия соответствовало 14,5 [12,1; 15,0] нмоль/л, что было статистически значимо ниже, чем у 35 женщин с эндометрием, соответствующим дню цикла (24,5 [19,0; 30,5] нмоль/л, $p<0,001$), и свидетельствовало о гормональной недостаточности желтого тела. Выявленная недостаточность лютеиновой фазы цикла (НЛФ) служила основанием для назначения дидрогестерона в прегравидарном периоде [13]. Установленная неполноценная секреторная трансформация эндометрия у 19 (76%) из 25 женщин, возможно, связана с нарушением экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии, так как уровень этого гормона в крови соответствовал овуляторному циклу и был равен 26 [21,1; 32,5] нмоль/л, что было сопоставимо со значениями гормона у женщин с эндометрием, соответствующим дню цикла, в котором проводилось исследование ($p=0,394$).

По данным иммуногистохимического исследования в основной группе у 16 (53,3%) пациенток выявлены признаки умеренно выраженного ХЭ, у 14 (46,7%) — выраженной степени ХЭ, в группе сравнения — у 21 (70,0%) и 9 (30,0%) соответственно (рис. 2, 3).

Исследование показало, что включение цитокинотерапии в курс лечения ХЭ у пациенток с невынашиванием в анамнезе привело к значительным изменениям. Так, лечение ХЭ без эффекта в основной группе было только у 6 (20,0%) пациенток, в группе сравнения — у 14 (46,7%) (у 9 пациенток было лечение без эффекта — показатели

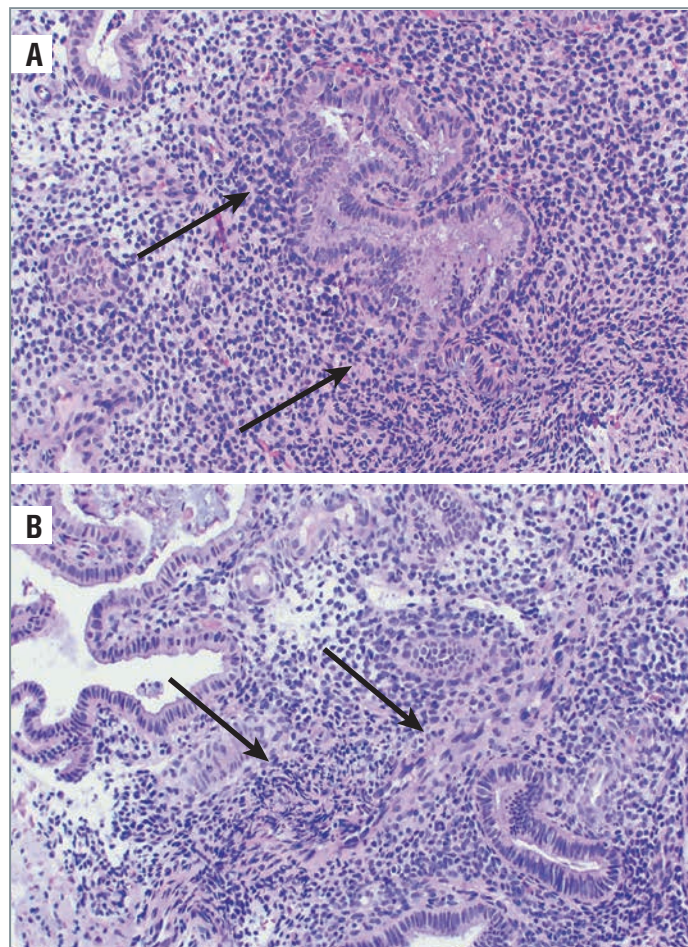


Рис. 1. Гистологическая картина ХЭ. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$.

A — мононуклеарная инфильтрация в стромальном компоненте (указано стрелками); B — мононуклеарная инфильтрация и склероз сосудов (указано стрелками)

Fig. 1. Histological pattern of CE. H&E staining, $\times 200$.

A — mononuclear infiltration in the stromal component (shown by arrows); B — mononuclear infiltration and sclerosis of vessels (shown by arrows)

выраженности воспаления не изменились, а у 5 — ухудшились). У 70% в основной группе показатели выраженности воспаления в эндометрии уменьшились. В группе сравнения степень выраженности воспаления уменьшилась только у 46,7%. В группе с цитокинотерапией у каждой третьей (33,3%) пациентки признаки активности ХЭ не выявлены, в группе сравнения признаки ХЭ не выявлены только у 1 (3,3%) женщины.

На фоне цитокинотерапии выявлено снижение частоты выраженного ХЭ с 46,7 до 10,0%, тогда как в группе сравнения данный показатель остался прежним (30%) (см. рис. 3). Применение цитокинотерапии позволило снизить частоту ХЭ с умеренной степенью выраженности в 2,7 раза (с 53,3 до 20,0%). В группе сравнения также отмечено снижение частоты ХЭ с умеренной степенью выраженности в 3 раза (с 70,0 до 23,4%).

Частота НЛФ после проведенной терапии ХЭ статистически значимо не снижалась ни в основной группе (43,3% (13 из 30) до лечения и 23,3% (7 из 30) после лечения, $\chi^2=2,700$, $p>0,1$), ни в группе сравнения (40,0% (12 от 30) до лечения и 26,7% (8 из 30) после лечения, $\chi^2=1,200$, $p>0,1$). Возможно, это свидетельствует о вовлечении в воспалительный процесс малого таза тканей яичников,

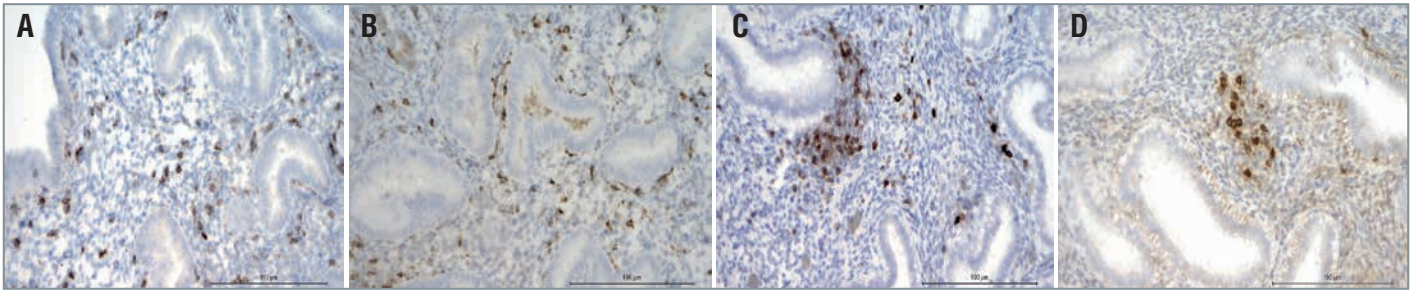


Рис. 2. Экспрессия (коричневое окрашивание) CD16⁺ (A), HLA-DR (B), CD20⁺ (C) и CD138⁺ (D) по результатам иммуногистохимического исследования эндометрия до лечения. ×200

Fig. 2. Expression (brown color) of CD16⁺ (A), HLA-DR (B), CD20⁺ (C) and CD138⁺ (D) as shown by immunohistochemical examination of the endometrium before treatment. ×200

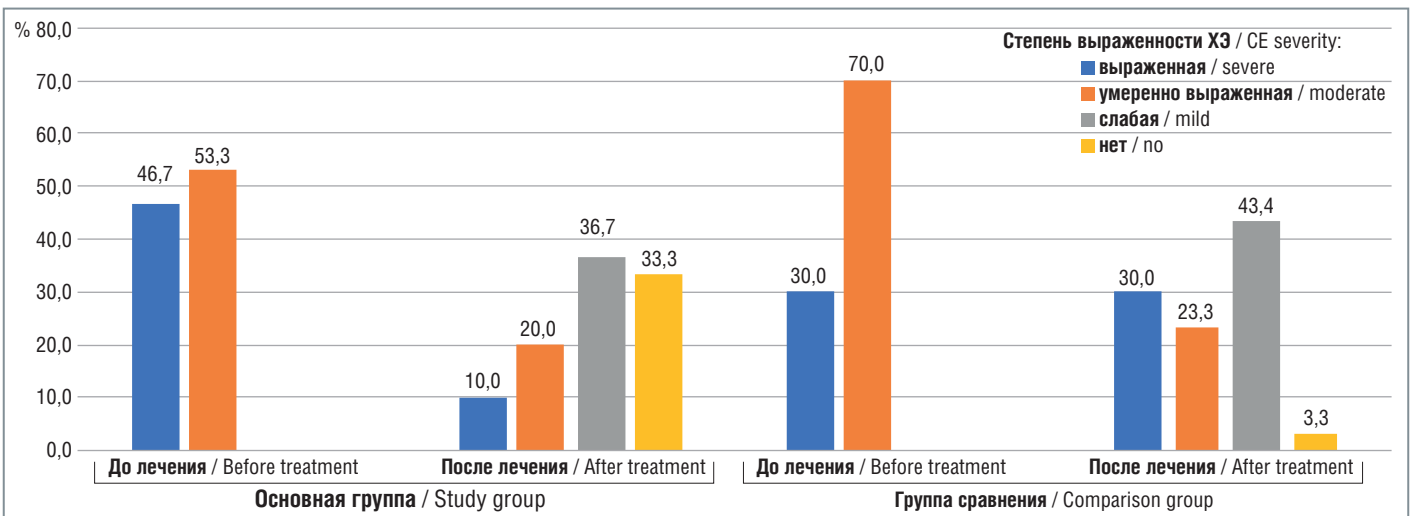


Рис. 3. Распределение пациенток основной группы и группы сравнения в зависимости от выраженности ХЭ

Fig. 3. Distribution of the study and comparison group patients by CE severity

что приводит к нарушению их функции, на это указывают и другие авторы [14].

Иммуногистохимическое исследование показало, что применение цитокинотерапии при лечении ХЭ у женщин с невынашиванием приводит к улучшению показателей местного иммунитета в эндометрии (табл. 3). Снизилось количество CD16⁺ (представляет собой низкоаффинный рецептор на NK-клетке, обладающий максимальной цитотоксической активностью), CD20⁺ (В-лимфоциты являются предшественниками плазматических

клеток, участвуют в выработке антител), HLA-DR⁺ (молекула главного комплекса гистосовместимости II класса, маркер ранней активации иммунного ответа, характеризует активность воспалительного ответа) и плазматических клеток CD138⁺ (является маркером плазматических клеток *syndecan-1*, выявляется только при наличии воспаления). Плазматические клетки после лечения верифицированы в единичных количествах (что соответствует норме) в основной группе у 17 (56,7%) пациенток, в группе сравнения – у 3 (10,0%).

Таблица 3. Содержание маркеров воспаления (в поле зрения) в эндометрии женщин с невынашиванием беременности и ХЭ до и после комбинированной терапии (Me [Q1; Q3])

Table 3. Found inflammation markers (in the field of vision) in the endometrium of women with pregnancy miscarriage and CE before and after combination therapy (Me [Q1; Q3])

Маркер Marker	Норма Normal range	Основная группа / Study group			Группа сравнения / Comparison group			p ^{**}
		до лечения before treatment	после лечения after treatment	p [*]	до лечения before treatment	после лечения after treatment	p [*]	
CD16 ⁺	<10	35 [31; 41] [*]	24,5 [17; 37] [*]	<0,001	35,5 [29,5; 44]	32,5 [26; 44]	<0,001	0,08
CD20 ⁺	1-3	22,5 [17; 43,5] [*]	7,5 [4; 18,5] [*]	<0,001	28 [20; 42,5]	12 [8; 32] [*]	<0,001	0,005
HLA-DR ⁺	< 10	40 [35; 45,5] [*]	30 [22; 34,5] [*]	<0,001	40 [33; 43]	34 [24; 41]	<0,001	0,16
CD138 ⁺	0-1	1 [1; 3] [*]	0 [0; 1] [*]	<0,001	1 [1; 2,5]	1 [1; 1]	0,06	<0,001

Примечание. * — критерий Уилкоксона, ** — критерий Манна — Уитни.

Note. * — Wilcoxon criterion, ** — Mann-Whitney test criterion.

ОБСУЖДЕНИЕ

При привычном невынашивании беременности локальный иммунный профиль меняется на патологический, что препятствует нормальному течению процессов адгезии, инвазии, ангиогенеза, а значит, имплантации и плацентации. Молекулярные механизмы передачи сигнала являются неотъемлемой составляющей локальных клеточных взаимодействий в эндометрии и формируются на основе системы факторов роста, хемокинов и цитокинов. Становление локального иммунитета происходит посредством баланса стимуляции или ингибирования цитокинами, которые продуцируются иммунокомпетентными клетками стромы в случае их активации. Важным аспектом исследования явилось включение адьювантной экзогенной цитокинотерапии в стандартную схему лечения ХЭ в основной группе пациенток.

Назначение экзогенной цитокинотерапии для лечения ХЭ позволило снизить частоту ХЭ выраженной степени в 4,7 раза, умеренной степени — в 2,7 раза. При этом неэффективным лечение оказалось лишь у 20% пациенток. Количество В-лимфоцитов (CD20⁺) как предшественников плазматических клеток снизилось в 2,3 раза. После курса лечения частота выявления плазматических клеток (CD138⁺) снизилась в 4,2 раза. Наличие плазматических клеток является специфическим морфологическим признаком ХЭ. По результатам проведенного исследования выявлено значимое снижение плазматических клеток после воздействия экзогенных цитокинов, а также других иммуногистохимических маркеров ХЭ, что позволяет рассмотреть возможное включение адьювантной экзогенной цитокинотерапии в комплексное лечение патологии эндометрия. Полученные нами данные подтверждают выявленный ранее эффект адьювантной цитокинотерапии в коррекции нарушений, ассоциированных с наличием ХЭ [15, 16]. Результаты проведенной работы предполагают дальнейшие исследования, позволяющие оценить течение и исход беременности у женщин с репродуктивными потерями в анамнезе после прегравидарной подготовки.

К сожалению, в рамках настоящего исследования не проводилось бактериологического исследования содержимого полости матки и вирусологического обследования пациенток, которые могли бы помочь в установлении причины ХЭ, что следует рассматривать как ограничение исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Дополнительное назначение цитокиновых препаратов в качестве адьювантной терапии ХЭ снижает выраженность проявлений воспалительного процесса в эндометрии в 80% случаев. Применение локальной цитокинотерапии у пациенток с привычным невынашиванием беременности является эффективным и позволяет существенно улучшить морфофункциональное состояние эндометрия. Коррекция локального иммунного профиля способствует нормализации процессов имплантации и плацентации, улучшению показателей течения и исходов беременности у женщин с привычным выкидышем. ▲

Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Мандрыкина Ж.А., Нариманова М.Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;16(4):85-90. DOI: 10.17116/rosakush201616485-90.
2. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Об'едкова К.В. и др. Алгоритм диагностики и лечения хронического эндометрита. Акушерство и гинекология. 2022;3(Приложение):16-26.

3. Дикке Г.Б., Суханов А.А., Кукарская И.И., Остроменский В.В. Цитокиновый профиль пациенток с хроническим эндометритом и нарушением репродуктивной функции. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(6):82-91. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-82-91.
4. De Ziegler D., Frydman R.F. Recurrent pregnancy losses, a lasting cause of infertility. Fertil Steril. 2021;115(3):531-532. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.004.
5. Дикке Г.Б., Остроменский В.В. Нарушение иммунного статуса при хроническом эндометрите и опыт его коррекции посредством локальной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019;9:139-146. DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146.
6. Тапильская Н.И., Гзян А.М., Коган И.Ю. Скрытые причины репродуктивных неудач. Вирусные инфекции в развитии хронического эндометрита. StatusPraesens. 42019;4(59):74-79.
7. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Нугуманова О.Р. Улучшение процессов ангиогенеза и репродуктивных исходов у пациенток с хроническим эндометритом. Акушерство и гинекология. 2021;3:145-152. DOI: 10.18565/aig.2021.3.145-152.
8. Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит. М.: ГЭО-ТАР-медиа; 2013.
9. Gay C., Hamdaoui N., Pauly V. et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(5):102034. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.102034.
10. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S. et al. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018;110(3):344-350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
11. Толибова Г.Х., Траль Т.Г., Клещев М.А. Эндометриальная дисфункция: алгоритм клинико-морфологического исследования. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(4):69-77.
12. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2018;29(2):108-114. DOI: 10.1177/0956462417744099.
13. Плужникова Т.А., Михнина Е.А., Казанцев В.А., Беженарь В.Ф. Невынашивание беременности у больных хроническим эндометритом с недостаточностью лютеиновой фазы. Принципы терапии и профилактики. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(1):55-63. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63.
14. Ağaçayak E., Yaman Görük N., Küsen H. et al. Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency. Turk J Obstet Gynecol. 2016;13(3):109-115. DOI: 10.4274/tjod.00334.
15. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Скальная В.С. и др. Клинико-иммунологические параллели у пациенток с бесплодием и хроническим эндометритом до и после экзогенной цитокинотерапии. Акушерство и гинекология. 2019;12:154-160. DOI: 10.18565/aig.2019.12.154-160.
16. Тапильская Н.И., Толибова Г.Х., Савичева А.М. и др. Эффективность локальной цитокинотерапии хронического эндометрита пациенток с бесплодием. Акушерство и гинекология. 2022;2:91-100. DOI: 10.18565/aig.2022.2.

References

1. Dobrokhotova Iu.É., Mandrykina Zh.A., Narimanova M.R. Missed abortion: Reasons and possibilities for rehabilitation. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016;16(4):85-90 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616485-90.
2. Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Ob'edkova K.V. et al. Diagnostic and treatment algorithm for chronic endometritis. Obstetrics and gynecology. 2022;3(Suppl):16-26 (in Russ.).
3. Dikke G.B., Sukhanov A.A., Kukarskaya I.I., Ostromensky V.V. Cytokine profile in patients with chronic endometritis and reproductive disorders. Vopr ginekolog akus perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(6):82-91 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-6-82-91.
4. De Ziegler D., Frydman R.F. Recurrent pregnancy losses, a lasting cause of infertility. Fertil Steril. 2021;115(3):531-532. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.004.
5. Dikke G.B., Ostromensky V.V. Immune dysfunction in chronic endometritis and the experience of its correction using local cytokine therapy. Obstetrics and gynecology. 2019;9:139-146 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.9.139-146.

6. Tapilskaya N.I., Gzyan A.M., Kogan I.Yu. Hidden causes of reproductive failure. Viral infections in the development of chronic endometritis. Status Praesens. 42019;4(59):74–79 (in Russ.).
7. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Nugumanova O.R. Improvement of angiogenesis and reproductive outcomes in patients with chronic endometritis. Obstetrics and gynecology. 2021;3:145–152 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.3.145-152.
8. Sukhikh G.T., Shurshalina A.V. Chronic endometritis. Moscow: GEOTAR-media; 2013 (in Russ.).
9. Gay C., Hamdaoui N., Pauly V. et al. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2021;50(5):102034. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.102034.
10. Kitaya K., Takeuchi T., Mizuta S. et al. Endometritis: new time, new concepts. Fertil Steril. 2018;110(3):344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
11. Tolibova G.Kh., Tral' T.G., Kleshchov M.A. et al. Endometrial dysfunction: an algorithm for histological and immunohistochemical studies. Journal of obstetrics and women's diseases 2015;64(4):69–77 (in Russ.).
12. Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. Int J STD AIDS. 2018;29(2):108–114. DOI: 10.1177/0956462417744099.
13. Pluzhnikova T.A., Mikhina E.A., Kazantsev V.A., Bezhenar V.F. Miscarriage in patients with chronic endometritis and luteal phase deficiency. Principles of treatment and prevention. Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology). 2021;20(1):55–63 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2021-1-55-63.
14. Ağaçayak E., Yaman Görük N., Küsen H. et al. Role of inflammation and oxidative stress in the etiology of primary ovarian insufficiency. Turk J Obstet Gynecol. 2016;13(3):109–115. DOI: 10.4274/tjod.00334.
15. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Skalnaya V.S. et al. Clinical and immunological parallels in patients with infertility and chronic endometritis before and after exogenous cytokine therapy. Obstetrics and gynecology. 2019;12:154–160 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.12.154-160.
16. Tapilskaya N.I., Tolibova G.Kh., Savicheva A.M. The effectiveness of local cytokine therapy for chronic endometritis in patients with infertility. Obstetrics and gynecology. 2022;2:91–100 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Плужникова Тамара Александровна — к.м.н., врач акушер-гинеколог Центра профилактики и лечения невынашивания беременности СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1»; 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14-я линия Васильевского острова, д. 19; ORCID iD 0000-0002-4269-4077.

Алябьева Екатерина Анатольевна — врач акушер-гинеколог амбулаторно-консультативного отделения СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1»; 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14-я линия Васильевского острова, д. 19.

Самарская Ирина Владимировна — врач акушер-гинеколог Центра профилактики и лечения невынашивания беременности СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1»; 199178, Россия, г. Санкт-Петербург, 14-я линия Васильевского острова, д. 19.

Контактная информация: Плужникова Тамара Александровна, e-mail: plutam@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 25.12.2022.

Поступила после рецензирования 24.01.2023.

Принята в печать 16.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Tamara A. Pluzhnikova — C. Sc. (Med.), obstetrician and gynecologist of the Center for Miscarriage Prevention and Treatment, Maternity Hospital No. 1; 19, 14th line of Vasilyevsky Island, St. Petersburg, 199178, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4269-4077.

Ekaterina A. Alyabeva — obstetrician and gynecologist of the Outpatient and Consultation Department, Maternity Hospital No. 1; 19, 14th line of Vasilyevsky Island, St. Petersburg, 199178, Russian Federation.

Irina V. Samarskaya — obstetrician and gynecologist of the Center for Miscarriage Prevention and Treatment, Maternity Hospital No. 1; 19, 14th line of Vasilyevsky Island, St. Petersburg, 199178, Russian Federation.

Contact information: Tamara A. Pluzhnikova, e-mail: plutam@mail.ru.

Financial Disclosure: the authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 25.12.2022.

Revised 24.01.2023.

Accepted 16.02.2023.

30 ЛЕТ

научных исследований

БОЛЕЕ 150

научных работ
www.dissercart.com

БОЛЕЕ 18 ЛЕТ

клинической практики

СУПЕРЛИМФ®

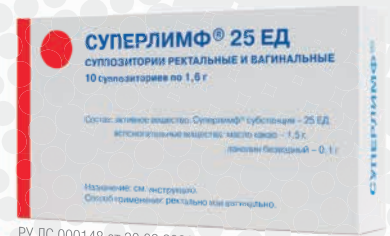
стандартизированный комплекс антимикробных пептидов и цитокинов

РЕГЕНЕРАТИВНАЯ МЕДИЦИНА В ЛЕЧЕНИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА

- Снижает рецидивы хронических заболеваний¹
- Обладает противобактериальным, противогрибковым и противовирусным действием^{1,2}
- Ликвидирует воспаление, **активирует репаративные процессы**, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы³
- Способен подавлять рост и размножение *St.aureus* и *E.coli*⁴

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЦИСТИТА, ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ¹.

Больше информации на сайте:
www.superlimf.ru



РУ ЛС 000148 от 30.09.2021

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ



ООО «ЦИ «ИммуноХелп»
105187 г. Москва,
ул. Щербаковская д.53 к.15,
Тел/факс: + (495) 729-49-20
email: info@immunohelp.ru

1. Инструкция по медицинскому применению
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Лавров В.Ф., Баркевич О.А. "Подавление цитопатического действия вируса герпеса простого первого типа комплексом природных цитокинов (препарат Суперлимф) in vitro" //Журнал ЖМЭИ. - 2005. - №1 - С.57-60.
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никакина Л.В., Долгина Е.Н., Щеголитова О.Н. "От аутолимфоцитотерапии к контролируемому препарату к омплекса цитокинов - Суперлимф" //Аллергия астма и клиническая иммунология. - 2001 - №6 - С. 28-33.
4. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мороз А.Ф., Аведова Т.А., Москвина С.Н. "Противомикробные пептиды иммунной системы: клинические аспекты." //Аллергология и иммунология, 2003, том 4 №2, стр. 20-26.



DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-95-104

Оценка эффективности и комплаентности применения Вожея® у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности

И.Н. Кононова^{1,2}, Е.Н. Карева^{1,3}, Е.В. Стебеньева⁴, Н.А. Шмакова⁵, И.В. Грабан⁶, Т.А. Огурцова⁷, Ю.Э. Доброхотова¹, С.В. Орлова⁸

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ООО «МЦДПО», Москва, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ООО «СМАРТЛАБ», Екатеринбург, Россия

⁵ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС», Екатеринбург, Россия

⁶ООО Медицинский центр «Эдельвейс», Арамил, Россия

⁷ГБУЗ СО «ЕКПЦ», Екатеринбург, Россия

⁸РУДН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить клиническую эффективность, безопасность и переносимость комплекса Вожея® для профилактики железодефицитной анемии и дефицита фолиевой кислоты у женщин на прегравидарном этапе и в ранние сроки беременности, а также комплаентность пациенток относительно его применения.

Материал и методы: проспективное многоцентровое клиническое наблюдательное исследование проведено в четырех медицинских центрах и женских консультациях г. Екатеринбурга в 2022 г. В исследование включено 87 женщин с латентным железодефицитом (уровень ферритина составлял менее 15 нг/мл). Первую группу составили 37 женщин на этапе прегравидарной подготовки, вторую — 50 беременных пациенток на сроке до 12 нед. гестации. Все пациентки получали комплекс Вожея® по 1 таблетке 1 раз в день в течение трех месяцев. Оценка клиничко-лабораторной эффективности (отсутствие объективных признаков анемии, динамика уровня гемоглобина, ферритина, фолатов крови) и переносимости (частота развития нежелательных явлений, переносимость приема по визуально-аналоговой шкале) проводилась через 30, 60 и 90 дней после начала приема.

Результаты исследования: начиная с 1-го месяца приема исследуемого комплекса в обеих группах наблюдалась положительная динамика клиничко-лабораторных показателей. Прирост уровня гемоглобина к 3-му месяцу терапии в группе прегравидарной подготовки составил 17 (13,9%) единиц, уровень ферритина увеличился в 6,3 раза (клинически значимый через 2 мес. приема), уровень фолатов плазмы крови — в 4,6 раза. Во 2-й группе прирост уровня гемоглобина, учитывая прогрессирующую беременность, за 3 мес. приема исследуемого продукта составил 19 (17%) единиц, уровень ферритина увеличился в 5,9 раза (клинически значимый — через 2 мес. приема), уровень фолатов плазмы крови увеличился в 3,9 раза. В 1-й группе нежелательные явления отмечались только у 2/37 (5,4%) пациенток — наблюдалось темное окрашивание стула на 2-м месяце наблюдения. Во 2-й группе в течение 1-го месяца приема продукта отмечалось развитие нежелательных явлений в виде тошноты в 3/50 (6%) случаях. Все пациентки отметили хорошую переносимость продукта, что обеспечило высокую комплаентность.

Заключение: пероральная поддержка гомеостаза железа и фолиевой кислоты приемом комплекса Вожея® в течение трех месяцев на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности является обоснованным вариантом благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости с минимальным риском развития побочных эффектов, что обуславливает высокую комплаентность.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железа пирофосфат, фолиевая кислота, прегравидарная подготовка, беременность, активный метаболит фолиевой кислоты, метилтетрагидрофолат, глюкозаминовая соль, Quatrefolic, микронизированное микроинкапсулированное железо, Вожея, комплаентность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кононова И.Н., Карева Е.Н., Стебеньева Е.В. и др. Оценка эффективности и комплаентности применения Вожея® у женщин на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):95–104. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-95-104.

Assessment of the efficacy and compliance with Vojea® in women during the pregravid preparation and the early stages of pregnancy

I.N. Kononova^{1,2}, E.N. Kareva^{1,3}, E.V. Stebenyeva⁴, N.A. Shmakova⁵, I.V. Graban⁶, T.A. Ogurtsova⁷, Yu.E. Dobrokhotova¹, S.V. Orlova⁸

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²LLC "Interregional Center for Continuing Professional Education", Moscow, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴LLC "SMARTLAB", Yekaterinburg, Russian Federation

⁵LLC Medical Center "ANGIO LINE PLUS", Yekaterinburg, Russian Federation

⁶LLC Medical Center "Edelweiss", Aramil, Russian Federation

⁷Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russian Federation

⁸Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the clinical efficacy, safety and tolerability of Vojea® in the prevention of iron-deficiency anemia and folic acid deficiency in women during the preconception (pregravid) period and early stages of pregnancy, as well as to evaluate patient compliance with this product.

Patients and Methods: this prospective multi-center observational study was performed in 2022 in four medical centers and women's health clinics of Ekaterinburg. The study included 87 women with latent iron deficiency (mean ferritin level below 15 ng/ml). The first group consisted of 37 women during the pregravid preparation period, and the second group consisted of 50 pregnant patients with up to 12 weeks of pregnancy. Patients received the Vojea® once daily for three months. Clinical and laboratory efficacy (the absence of objective anemia signs and the changes in hemoglobin level, folate and ferritin blood tests over time), as well as tolerability (the rate of adverse events, tolerability of the taken product evaluated using the visual analog scale) was assessed at days 30, 60 and 90 after the beginning of treatment.

Results: beginning from the first month of treatment with the studied complex, some positive changes in clinical symptoms and laboratory findings were reported in both groups. By the third month of therapy, the increment of hemoglobin level in the pregravid preparation group was 17 (13.9%) units, the level of ferritin increased by 6.3 times (clinically significant after two months of the product intake), and the level of blood serum folates increased by 4.6 times. In group 2, the increment of hemoglobin level, as pregnancy was progressing, in three months of the product intake reached 19 units (17%), the level of ferritin increased by 5.9 times (clinically significant after two months of treatment), and the level of blood serum folates increased by 3.9 times. In group 1, adverse events were reported only in 2/37 (5.4%) patients who had dark stool color on the 2nd month of follow-up. In group 2, such adverse events as nausea were reported in 3/50 (6%) patients during the 1st month of product intake. All patients informed that the product was well tolerated which ensured high patient compliance.

Conclusion: maintaining iron and folic acid homeostasis by oral intake of the Vojea® complex during three months in the preconception period and early stages of pregnancy is a feasible option based on its high efficacy and good tolerability with the minimal risk of side effects, encouraging high patient compliance.

KEYWORDS: ferric pyrophosphate, folic acid, pregravid preparation, pregnancy, active metabolite of folic acid, methyltetrahydrofolate, glucosamine salt, Quatrefolic, micronized microencapsulated ferric iron, Vojea, compliance.

FOR CITATION: Kononova I.N., Kareva E.N., Stebenyeva E.V. et al. Assessment of the efficacy and compliance with Vojea® in women during the pregravid preparation and the early stages of pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):95–104 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-95-104.

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитные и фолатдефицитные состояния являются одними из самых распространенных в мире как среди гинекологических пациенток репродуктивного возраста, так и у женщин во время беременности^{1,2}. Дефицит таких жизненно важных микронутриентов, как железо и фолиевая кислота, может способствовать развитию ряда заболеваний, в том числе гинекологических, со снижением репродуктивного потенциала, осложняя течение физиологических процессов в организме, течение соматических заболеваний [1, 2]. Дефицит железа и фолатов в период гестации может приводить к развитию различных осложнений беременности, фетоплацентарной недостаточности и патологическому течению родов [3, 4]. Репродуктивная значимость вышеуказанных дефицитов основана также на возможном формировании пороков развития плода и развития когнитивных нарушений у новорожденного [5, 6].

В настоящее время клинические рекомендации международных врачебных сообществ включают назначение железа и фолиевой кислоты женщинам на прегравидарном этапе, во время беременности, в послеродовом периоде^{3,4} [7].

Однако рекомендуемое пероральное применение препаратов железа имеет ряд ограничений. Низкая биодоступность и плохая приверженность пациенток терапии вследствие неблагоприятного профиля безопасности, а также риски передозировки из-за возможного возникновения ферроптоза и связанных с ним заболеваний привели к поиску новых решений [8]. Одним из них стала разработка технологии микроинкапсуляции железа с его последующей микроинкапсуляцией в лецитиновую оболочку. Уменьшение размера частиц пирофосфата железа увеличивает соотношение площади поверхности молекулы и скорости растворения, что влияет на биодоступность. Микроинкапсуляция частиц фосфолипидным слоем обеспечивает защиту железа от воздействия ферментов слюны и желудочного сока, взаимодействия со щелочными соками, солями желчных кислот, кишечной флорой и свободными радикалами, следовательно, обеспечивает высокий профиль безопасности, а особый механизм эндоцитоза микроэлемента М-клетками тонкого кишечника позволяет увеличить площадь всасывания железа и обеспечивает его таргетную доставку макрофагами по лимфе в депо-органы, что значительно увеличивает биодоступность [9].

¹ The global prevalence of anaemia in 2011. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/177094> (access date 01.02.2023).

² WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK569880/> (access date 01.02.2023).

³ World Health Organization (2017). Nutritional anaemias: tools for effective prevention and control. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/item/9789241513067> (access date 01.02.2023).

⁴ World Health Organization (2016). Guideline: Iron supplementation in postpartum women. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/249242> (access date 01.02.2023).

Применение фолиевой кислоты также сопровождается некоторыми ограничениями: полиморфизм ряда ферментов не позволяет метаболизировать фолиевую кислоту до активных фолатов; обогащение продуктов питания фолиевой кислотой в ряде случаев приводит к передозировке фолатов с формированием большого количества неметаболизированной фолиевой кислоты с ее потенциальными токсическими эффектами; применение высоких доз фолиевой кислоты способствует маскировке V_{12} -дефицитной анемии в обход реакции метилирования [10]. Для решения данных проблем разработан активный метаболит фолиевой кислоты Quatrefolic®. Глюкозаминовая соль 5-метилтетрагидрофолата обладает повышенной растворимостью в сравнении с ее предшественниками, всасывается в тонком кишечнике с помощью ненасыщенного переносчика и может сразу вступать в реакции фолатного цикла, без прохождения реакций с участием дефектных ферментов вследствие полиморфизма гена. Это обеспечивает лучший ответ в виде достижения необходимого уровня фолатов крови, что особенно важно на этапе планирования беременности и во время гестации для профилактики ряда осложнений: внутриутробных пороков развития плода, эндотелиальных дисфункций и депрессивных расстройств у матери [11].

Сочетание двух высокотехнологичных молекул — активного фолата Quatrefolic® (глюкозаминовая соль 5-метилтетрагидрофолата) и микронизированного микроинкапсулированного пирофосфата железа в России представлено в итальянском комплексе Вожея® (производитель BMG Pharma). Доказательная база ранее проведенных исследований подтверждает, что компоненты комплекса позволяют решать ряд фармакокинетических и фармакодинамических проблем в восполнении дефицита основных микронутриентов (железа и фолиевой кислоты) у женщин репродуктивного возраста [12–14]. Для расширения доказательной базы эффективности комплекса инициировано и проведено многоцентровое проспективное клиническое исследование.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность, безопасность, переносимость комплекса Вожея® для профилактики железодефицитной анемии и дефицита фолиевой кислоты у женщин на прегравидарном этапе и в ранние сроки беременности, а также комплаентность пациенток относительно его применения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое проспективное клиническое наблюдательное исследование в четырех клинических центрах г. Екатеринбурга в период с мая по октябрь 2022 г. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России 27.06.2022, выписка из протокола заседания локального этического комитета РНИМУ им. Н.И. Пирогова № 220. Все пациентки подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Критериями включения являлись: 1) датированная и подписанная форма информированного согласия; 2) возраст от 18 до 45 лет; 3) состояние прегравидарной подготовки или беременность до 12 нед. 4) уровень ферритина менее 15,0 нг/мл по данным лабораторного исследования; 5) решение врача о назначении исследуемого продукта амбулаторно.

Критериями не включения были: 1) наличие клинических или лабораторных признаков железодефицитной анемии (уровень Hb менее 110 г/л у беременных и 120 г/л у небеременных); 2) прием других препаратов/добавок, содержащих железо или фолиевую кислоту / фолаты, метотрексат и противосудорожные препараты; 3) противопоказания к применению исследуемого продукта.

Все включенные в исследование пациентки в рамках протокола осуществляли 5 визитов к врачу: визит скрининга (визит 1), визит включения в исследование с назначением комплекса через 1–7 дней после визита скрининга (визит 2) и 3 визита наблюдения через 30 ± 7 дней (визит 3), 60 ± 7 дней (визит 4) и 90 ± 7 дней (визит 5) от назначения исследуемого комплекса.

На этапе скрининга проводился сбор социодемографической информации (возраст, рост, масса тела) и данных акушерско-гинекологического анамнеза (число беременностей и родов, наличие в анамнезе детей с пороками развития нервной трубки, бесплодия, невынашивания беременности, срок беременности (для беременных), факт приема ранее препаратов железа и развития побочных эффектов с их описанием, факт приема ранее фолиевой кислоты с указанием дозировки). Проводилась оценка наличия субъективных признаков анемии — жалоб на слабость, головокружение, усталость, снижение работоспособности, а также оценка клинических симптомов анемии с помощью физического осмотра, в частности, оценивалось наличие бледности кожных покровов и слизистых. Лабораторная диагностика осуществлялась централизованно в лаборатории «СИТИЛАБ» (г. Екатеринбург) и включала: гематологические и феррокинетические показатели (с референсными значениями): гемоглобин (110–160 г/л у беременных и 121,3–148,70 г/л у небеременных), гематокрит (34,79–44,27%), эритроциты ($3,83\text{--}4,86 \times 10^{12}/\text{л}$) средний объем эритроцитов (81,30–100,12 (фл); показатели обмена железа (с референсными значениями): сывороточный ферритин ($>15,0$ нг/мл), сывороточное железо (5,8–34,5 мкмоль/л, насыщение трансферрина (15,0–50,0%); показатели обмена фолиевой кислоты: концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови (3,1–19,9 нг/мл).

В скрининге участвовала 121 женщина, но всем критериям включения соответствовали только 87 пациенток, которых и включили в исследование. Согласно дизайну все женщины были разделены на 2 группы: в 1-ю группу вошли 37 пациенток, планирующих беременность; 2-ю группу составили 50 беременных пациенток (срок до 12 нед.). Данным пациенткам на 2-м визите включения амбулаторно был назначен комплекс Вожея® внутрь по 1 таблетке 1 раз в день в соответствии с информацией из листка-вкладыша. Врачом была рекомендована продолжительность приема 3 мес.

На каждом визите наблюдения — через 30 ± 7 дней (визит 3), 60 ± 7 дней (визит 4) и 90 ± 7 дней (визит 5) от назначения исследуемого комплекса — проводился опрос пациенток аналогично визиту скрининга на предмет наличия жалоб (субъективные признаки анемии), физикальный осмотр (клинические признаки анемии) с одновременным назначением контрольного лабораторного обследования (оценивались в динамике те же показатели крови, что и во время скрининга). Дополнительно оценивалась переносимость применения продукта путем опроса пациенток по 5-балльной визуально-аналоговой шкале: 1 балл означал плохую переносимость, 2 балла — хорошую ближе

к плохой, 3 балла — хорошую переносимость, 4 балла — хорошую ближе к отличной, 5 баллов — отличную.

Для оценки профиля безопасности во время опроса фиксировались все нежелательные явления (НЯ) на фоне применения исследуемого комплекса, с их описанием в случае развития.

Для статистической обработки данных использовались стандартные пакеты программ (SPSS 23.0, MedCalc 12.5.0). Количественные и качественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро — Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова — Смирнова (при числе исследуемых более 50). Для количественных данных, имеющих нормальное распределение, применялись: n , $M \pm SD$, где n — число наблюдений, M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и квартилей ($Q1$; $Q3$). Достоверность различий проверялась с помощью параметрических и непараметрических методов статистики. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовался критерий Уилкоксона, при сохранении нормального распределения показателей — t -тест парных образцов. При сравнении качественных показателей в двух связанных группах использовался тест χ^2 по методу МакНемара, если распределение было нормальным, и точный тест МакНемара в случае неправильного распределения. За критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принималась величина $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данные демографических показателей и акушерско-гинекологического анамнеза по группам представлены в таблице 1. Ни у одной из пациенток в анамнезе не отмечено детей/беременностей с пороками развития нервной трубки.

Первый и второй месяцы приема исследуемого комплекса завершили все 87 пациенток, третий — 85, т. е. полностью завершили курс приема более 97,7% пациенток. Только 2 (4%) пациентки из группы беременных не завершили курс по причине несоблюдения требований протокола.

При анализе жалоб у пациенток в 1-й и 2-й группах выявлено наличие субъективных признаков анемии в 8/37 (22%) и 12/50 (24%) случаях соответственно. На фоне приема исследуемого комплекса произошло полное разрешение субъективных признаков в обеих группах уже на 1-м месяце приема с сохранением результата в течение оставшегося срока наблюдения. Возникновения клинических признаков анемии также не отмечалось в ходе всех визитов наблюдения.

Анализ лабораторных показателей продемонстрировал положительную динамику по всем изученным лабораторным параметрам уже после 30 дней приема исследуемого продукта в обеих группах, эта динамика сохранялась на протяжении всего периода наблюдения (табл. 2 и 3).

Прирост уровня гемоглобина через 3 мес. терапии в группе прегравидарной подготовки составил 17 (13,9%) единиц, уровень ферритина увеличился в 6,3 раза (клинически значимый — через 2 мес. приема), уровень фолатов плазмы крови — в 4,6 раза.

Количество женщин с нормальным уровнем гемоглобина (≥ 120 г/л у небеременных женщин) и нормальным

Таблица 1. Демографические показатели и данные акушерско-гинекологического анамнеза пациенток

Table 1. Patient demographic characteristics and data of obstetrics and gynecological history

Показатель Characteristics	Планирующие беременность Planning a pregnancy (n=37)	Беременные до 12 нед. Pregnant women up to 12 weeks (n=50)
Возраст, годы Age, years (M±SD)	25,3±2,1	25,4±2,2
Рост, см / Height, cm (M±SD)	161,03±3,2	161,42±2,8
Масса тела, кг / Weight, kg (M±SD)	59,47±4,46	58,84±4,41
ИМТ, кг/м ² / BMI, kg/m ² (M±SD)	22,9±1,36	22,6±1,39
Число беременностей, среднее Number of pregnancies, M	1	1,18
Число родов, среднее Number of deliveries, M	0,45	0,52
Невынашивание беременности Miscarriages, n (%)	9/37 (24,3)	18/50 (36)
Бесплодие / Infertility, n (%)	0	10/50 (20)
Срок беременности, нед. Pregnancy term, weeks, (M±SD)	НП	5,5±2,8
Наличие признаков токсикоза беременности Presence of pregnancy toxicity signs, n (%)	НП	7/50 (14)
Терапия железом в анамнезе Iron therapy in medical history, n (%)	18/37 (48,7)	33/50 (66)
Случаи побочных эффектов на фоне терапии железом Adverse events amid iron therapy, n (%)	18/18 (100)	33/33 (100)
Прием фолиевой кислоты в анамнезе / Folic acid intake in medical history, n (%)	22/37 (59,5)	42/50 (84)
Назначаемая ранее доза фолиевой кислоты, мкг (среднее) / Earlier administered dosage of folic acid, µg (M)	461	612

уровнем ферритина (15–150 нг/мл), а также нормальным уровнем фолиевой кислоты в плазме (≥ 3 нг/мл) в группе планирующих беременность на 1, 2 и 3-м месяцах наблюдения составило 35/37 (94,6%), 37/37 (100%) и 37/37 (100%) соответственно. Отметим, что число пациенток с отсутствием предлатентного железодефицита (сывороточный ферритин ≥ 40 нг/мл) на 2-м и 3-м месяцах приема исследуемого комплекса составило 31/37 (83,8%) и 37/37 (100%) соответственно.

Во 2-й группе прирост уровня гемоглобина, учитывая прогрессирующую беременность, за 3 мес. приема ис-

Таблица 2. Динамика лабораторных показателей крови на фоне приема комплекса Вожея® в группе прегравидарной подготовки, M±SD**Table 2.** Changes in the blood test parameters during the intake of Vojea® complex in the pregravid preparation group, M±SD

Лабораторный показатель Test parameter	Исходно Baseline (n=37)	После начала приема / After the therapy start			Статистическая значимость различий Statistical significance of differences, p-value
		30 дней (n=37)	2 мес. (n=37)	3 мес. (n=37)	
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l	122,1±11,5	125,8±11,5	136,95±12,6	139,11±13,2	p ₁₋₂ =0,005 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001
Гематокрит, % Hematocrit, %	36,1±2,5	43,6±4,1	44,4±4,2	45,49±4,1	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /l	3,98±0,3	4,02±0,4	4,25±0,4	4,26±0,4	p ₁₋₂ =0,528 p ₁₋₃ =0,613 p ₁₋₄ =0,572
Средний объем эритроцитов, 10 ⁻¹⁵ /л Mean corpuscular volume, 10 ⁻¹⁵ /l	89,1±8,1	89,98±8,2	95,9±9,2	95,2±9,1	p ₁₋₂ =0,725 p ₁₋₃ =0,002 p ₁₋₄ =0,002
Сывороточный ферритин, нг/мл Serum ferritin, ng/ml	12,4±1,1	17,72±1,5	54,45±4,9	77,8±7,3	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/l	21,1±1,8	22,6±2,1	27,5±2,4	27,2±2,3	p ₁₋₂ =0,374 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001
Индекс насыщения трансферрина железом Transferrin saturation index	26,3±2,5	23,04±2,1	27,37±2,4	27,6±2,5	p ₁₋₂ =0,038 p ₁₋₃ =0,026 p ₁₋₄ =0,013
Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови, нг/мл Folic acid concentration in blood serum, ng/ml	3,8±0,2	6,105±0,5	16,9±1,3	17,5±1,2	p ₁₋₂ =0,0028 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001

Примечание. p₁₋₂ — статистическая значимость различий между показателями перед лечением и через месяц после начала терапии, p₁₋₃ — статистическая значимость различий между показателями перед лечением и через 2 мес. после начала терапии, p₁₋₄ — статистическая значимость различий между показателями перед лечением и через 3 мес. после начала терапии.

Note. p₁₋₂ — the significance of differences between the values before therapy and one month after the beginning of therapy; p₁₋₃ — the significance of differences between the values before therapy and two months after the beginning of therapy; p₁₋₄ — the significance of differences between the values before therapy and three months after the beginning of therapy.

следуемого продукта составил 19 единиц (17%), уровень ферритина увеличился в 5,9 раза (клинически значимый — на 2-м месяце приема), уровень фолатов плазмы крови — в 3,9 раза.

Доля женщин в этой группе с нормальным уровнем гемоглобина (≥110 г/л) и нормальным уровнем ферритина (15–150 нг/мл), а также нормальным содержанием фолиевой кислоты в плазме (≥3 нг/мл) в группе беременных на 1, 2 и 3-м месяцах наблюдения составила 98, 100 и 100% соответственно. На 2-м и 3-м месяцах наблюдения уровень ферритина превышал 40 нг/мл у 98% (49/50) и 100% (48/48) пациенток, что говорило об отсутствии предлентного железодефицита по завершении курса приема исследуемого комплекса.

В течение всего периода наблюдения доля пациенток с отличной и хорошей переносимостью исследуемого комплекса (4 и 5 баллов) составляла 100% в каждой из групп.

В 1-й группе НЯ отмечались только у 2/37 (5,4%) пациенток — наблюдалось темное окрашивание стула на 2-м месяце наблюдения. Во 2-й группе в течение 1-го месяца приема продукта отмечалось развитие НЯ

в виде тошноты в 3/50 (6%) случаях с разрешением события в ходе оценки на последующих визитах, что, по всей видимости, могло быть также связано с симптомами токсикоза беременности.

Из 87 пациенток общей выборки, включенных в исследование, 51 женщина ранее принимала препараты железа. Сравнение спектра НЯ в этой выборке на фоне приема железосодержащих препаратов в анамнезе и на фоне приема Вожея® в течение трех месяцев показало лучший профиль безопасности в случае применения последнего (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Применение комплекса Вожея® у женщин, находящихся на этапе прегравидарной подготовки, и беременных в I триместре показало высокую эффективность в профилактике клинических и лабораторных признаков железодефицитной анемии и дефицита фолиевой кислоты. У всех пациенток наблюдалось не только поддержание в норме показателей уровня гемоглобина кро-

Таблица 3. Динамика лабораторных показателей крови на фоне приема комплекса Вожея® в группе беременных
Table 3. Changes in the blood test parameters during the intake of Vojea® complex in the group of pregnant women

Лабораторный показатель Test parameter	Исходно Baseline, (n=50)	После начала приема / After the therapy start			Достоверность различий Statistical significance of differences, p-value
		30 дней / 30 days (n=50)	60 дней / 60 days (n=50)	90 дней / 90 days (n=50)	
Гемоглобин, г/л Hemoglobin, g/l, M±SD	113,34±10,7	125,94±11,6	135,34±12,9	132,66±12,4	p ₁₋₂ =0,004 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001
Гематокрит Hematocrit, %, M±SD	35,93±3,2	43,72±4,2	45,07±4,4	43,02±4,0	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /l, M±SD	3,79±1,1	4,08±0,31	4,15±0,3	4,08±0,43	p ₁₋₂ =0,616 p ₁₋₃ =0,729 p ₁₋₄ =0,658
Средний объем эритроцитов, 10 ⁻¹⁵ /л / Mean corpuscular volume, 10 ⁻¹⁵ /l, M±SD	87,22±7,3	89,35±8,3	95,33±9,3	91,89±9,2	p ₁₋₂ =0,823 p ₁₋₃ =0,004 p ₁₋₄ =0,006
Сывороточный ферритин, нг/мл / Serum ferritin, ng/ml, M±SD	12,62±1,2	19,20±1,6	56,79±5,4	74,58±7,2	p ₁₋₂ =0,0001 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001
Сывороточное железо, мкмоль/л / Serum iron, μmol/l, M±SD	20,99±1,7	22,46±1,9	26,94±2,3	26,01±2,2	p ₁₋₂ =0,007 p ₁₋₃ =0,002 p ₁₋₄ =0,002
Индекс насыщения трансферрина железом Transferrin saturation index, M±SD	24,19±2,2	23,08±2,14	27,04±2,5	26,27±2,3	p ₁₋₂ =0,043 p ₁₋₃ =0,072 p ₁₋₄ =0,061
Концентрация фолиевой кислоты в сыворотке крови, нг/мл / Folic acid concentration in blood serum, ng/ml, M±SD	4,324±0,3	7,684±0,6	17,812±1,5	16,64±1,4	p ₁₋₂ =0,0023 p ₁₋₃ =0,0001 p ₁₋₄ =0,0001

Примечание. p₁₋₂ — достоверность различий между показателями перед лечением и через месяц после начала терапии, p₁₋₃ — достоверность различий между показателями перед лечением и через 2 мес. после начала терапии, p₁₋₄ — достоверность различий между показателями перед лечением и через 3 мес. после начала терапии.

Note. p₁₋₂ — the significance of differences between the values before therapy and one month after the beginning of therapy; p₁₋₃ — the significance of differences between the values before therapy and two months after the beginning of therapy; p₁₋₄ — the significance of differences between the values before therapy and three months after the beginning of therapy.

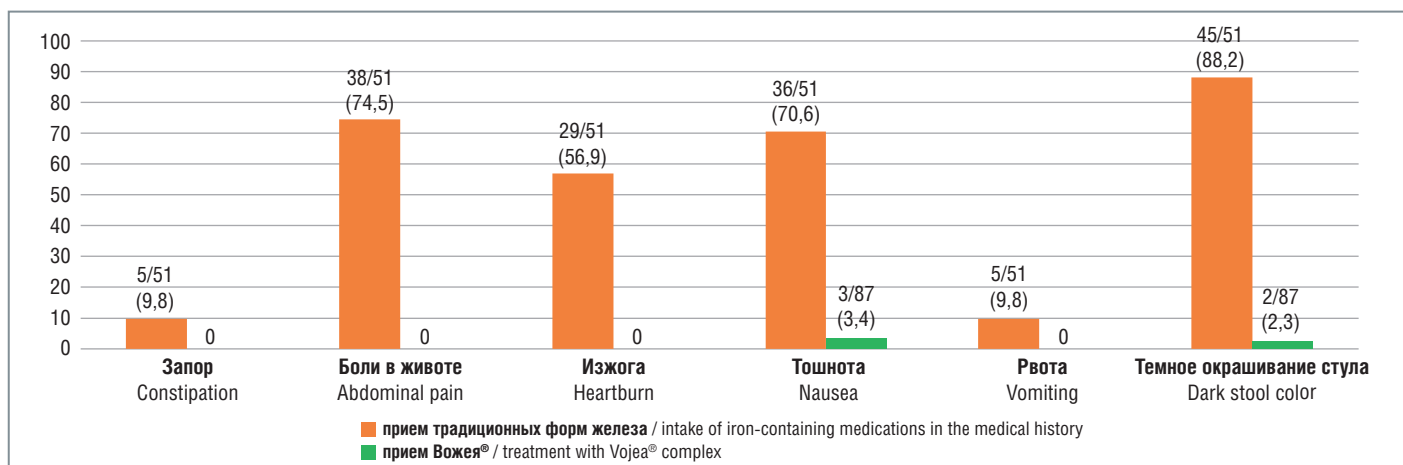


Рисунок. Спектр НЯ на фоне приема железосодержащих препаратов в анамнезе и на фоне приема комплекса Вожея®, n/N (%)

Figure. Range of AE amid the intake of iron-containing medications in the medical history and amid the treatment with Vojea® complex, n/N (%)

ви и фолиевой кислоты в плазме крови, но и достижение нормального уровня ферритина (в рамках референсных значений) к 3-му месяцу приема данного комплекса. Ни у одной из пациенток не наблюдалось развитие клинических признаков анемии во время контрольных осмотров. При этом разрешение субъективных признаков анемии произошло у большинства пациенток уже через 1 мес. после начала приема исследуемого комплекса с сохранением результата на протяжении всего периода наблюдения. Положительная динамика наиболее информативных лабораторных показателей крови (гемоглобин, сывороточный ферритин, концентрация фолиевой кислоты в плазме крови) была отмечена после 1-го месяца приема с клинически значимым приростом в последующие 2 мес. Так, в обеих группах к 3-му месяцу приема исследуемого комплекса прирост уровня гемоглобина в среднем составил 18 единиц, уровень ферритина увеличился в 6 раз с клинически значимыми результатами (уровень более 40 нг/мл) через 60 дней приема комплекса, уровень фолатов плазмы крови увеличился в среднем в 4 раза. Важно, что и перенасыщения организма железом и фолатами по данным проведенных исследований не обнаружено.

Показатели, зарегистрированные после применения изученного нами комплекса, оказались сопоставимы с результатами применения других железосодержащих препаратов и фолиевой кислоты. Так, в нескольких отечественных работах применение препарата, содержащего 50 мг элементного железа (152 мг fumarata железа) и 500 мкг фолиевой кислоты, у пациенток с латентным железодефицитом на этапе планирования беременности привело к повышению содержания ферритина до 30 мкг/мл и более после трех месяцев приема [15, 16]. В настоящем исследовании повышение уровня ферритина до аналогичных значений отмечалось уже через 2 мес. приема, что могло свидетельствовать о высокой биодоступности.

Отметим, что применение продукта с сукросомальным железом в суточной дозе 30 мг в течение двух месяцев для коррекции выраженного железодефицита у беременных II триместра показало не столь выраженный прирост показателей ферритина, что, по всей видимости, было обусловлено степенью дефицита железа и большими сроками прогрессирующей беременности [17].

Действительно, основным, наиболее значимым параметром оценки эффективности применения железосодержащих препаратов для профилактики анемии является повышение показателя сывороточного ферритина — в нашем исследовании в 6 раз, со значительным ростом уже через 30 дней, но клинически значимым через 60 дней после приема комплекса. Отметим, что нормализация уровня ферритина, выполняющего роль основного внутриклеточного депо железа, т. е. его клинически значимый уровень, оценивается величиной более 30–40 нг/мл [18]. Как показывают исследования, более ранняя дотация железа (в том числе профилактическая, на стадии предлатентного дефицита железа и латентного дефицита железа, на ранних сроках беременности) позволяет получить быстрый и выраженный положительный эффект [19]. Прогностическая роль сывороточного ферритина как предиктора анемии, его значимое повышение на фоне приема исследуемого комплекса в сочетании с подъемом уровня гемоглобина свидетельствовали о рекомендательном значении ком-

плекса в рамках стратегии менеджмента профилактики железодефицитных состояний.

В настоящем исследовании доля женщин с гематологическими, феррокинетическими показателями и показателем фолиевой кислоты, соответствующими референсным значениям лаборатории, через 30, 60 и 90 дней наблюдения составила в среднем 97, 100 и 100% соответственно, что свидетельствовало о хорошем эффекте комбинации микроинкапсулированного железа и активного метаболита фолиевой кислоты.

Анализ акушерского анамнеза выявил во всех группах пациенток доминирование репродуктивных потерь, что свидетельствовало о нахождении данных пациенток в группе риска по невынашиванию беременности. Пациенток с наличием детей с поражением нервной трубки плода в анамнезе среди включенных в исследование не оказалось. Возможно, это связано с тем, что при пороках нервной трубки плода происходило в большинстве случаев самопроизвольное прерывание беременности в ранние сроки, даже до посещения врача и проведения диагностических мероприятий (УЗИ), при этом генетический паспорт abortного материала в рутинном режиме в России не используется. Подход к подготовке и ведению таких пациенток должен учитывать в том числе достаточное снабжение организма фолатами. В последние годы клинические исследования по профилактике осложнений беременности, связанных с дефицитом в организме фолиевой кислоты, обращают внимание врача на дополнительный прием активных фолатов. Как показали исследования, активные фолаты — 5-метилтетрагидрофолат — обеспечивают лучшее насыщение фолатами эритроцитов крови, что особенно важно при подготовке к беременности [20]. Стоит отметить, что метаболит фолиевой кислоты Quatrefolic® является основным фолатом пуповинной крови плода [21]. Актуальность дополнительной дотации активных метаболитов фолиевой кислоты также обусловлена распространенностью полиморфизма генов ферментов фолатного цикла. В гомозиготном варианте полиморфизма отмечается более низкая усвояемость фолиевой кислоты — примерно 20–25% [22], что может иметь неблагоприятные последствия для развития плода и исхода беременности [23]. Данные факты определяют значимость оригинального комплекса Вожея® для беременных и планирующих беременность.

Помимо клинико-лабораторной эффективности, применение комплекса Вожея® в рамках настоящей работы показало высокий профиль безопасности, включающий минимальное число побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и отличную переносимость комплекса в подавляющем большинстве случаев. Сопоставление профиля безопасности изучаемого комплекса с возникавшими ранее НЯ на фоне приема других форм железа (в частности, со стороны ЖКТ) в виде диспепсических явлений у этих же пациенток свидетельствовало о преимуществе исследуемого продукта практически по всем параметрам (боль в животе, изжога, рвота, тошнота), что предопределило высокую приверженность пациенток применению данного комплекса. По профилю безопасности исследованный комплекс также сопоставим с сукросомальным железом [24] и превосходит другие современные железосодержащие препараты [16, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании данные подтверждают целесообразность применения женщинами комплекса Вожея® в течение не менее трех месяцев для профилактики развития железо- и фолатдефицитных состояний. Безусловно, наблюдательный характер клинического исследования без активной группы сравнения не позволяет экстраполировать результаты на всю популяцию беременных и женщин, находящихся на этапе планирования. Однако в настоящей работе представлен первый опыт применения оригинального комплекса Вожея® у данной категории пациенток в реальной клинической практике. Планируются дальнейшие клинические исследования в данном направлении для расширения доказательной базы и опыта применения продукта у гинекологических пациенток. Преодоление гепсидинового барьера благодаря уникальной технологии микронизации и микроинкапсуляции железа, а также барьера полиморфизма генов ферментов фолатного цикла благодаря активному фолату Quatrefolic® дает возможность проведения дальнейших клинических исследований применения комплекса Вожея® у пациенток группы риска по развитию железодефицитных и фолатдефицитных состояний различного профиля, включая бесплодие и невынашивание, воспалительные и даже онкологические заболевания.

Пероральная поддержка в течение трех месяцев гомеостаза железа и фолиевой кислоты комплексом Вожея® на этапе прегравидарной подготовки и в ранние сроки беременности обоснована клинической эффективностью, минимальным риском побочных эффектов и высокой комплаентностью. ▲

Литература

1. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетрашвили Н.К. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология*. 2019;5:156–168. DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
2. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология*. 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
3. Siddiqui M.Z., Goli S., Reja T. et al. Prevalence of Anemia and Its Determinants among Pregnant, Lactating, and Non-pregnant Nonlactating Women in India. *SAGE Open*. 2017;7(3):1–10. DOI: 10.1177/2158244017725555.
4. Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
5. Van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004.
6. Jouglaux J.L., Rioux F.M., Church M.W. et al. Mild maternal iron deficiency anemia during pregnancy and lactation in guinea pigs causes abnormal auditory function in the offspring. *J Nutr*. 2011;141(7):1390–1395. DOI: 10.3945/jn.110.135715.
7. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины. Версия 2.0 / [Коллектив авторов]. StatusPraesens, 2020.
8. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
9. Maladkar M., Sankar S., Yadav A. A Novel Approach for Iron Deficiency Anaemia with Liposomal Iron: Concept to Clinic. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2020;8(9):27–41. DOI: 10.4236/jbm.2020.89003.

10. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inherit Metab Dis*. 2019;42(4):673–685. DOI: 10.1002/jimd.12009.
11. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific Opinion on (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, as a source of folate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal*. 2013;11(10):3358. DOI: 10.2903/j.efs.2013.3358.
12. Blanco-Rojo R., Pérez-Granados A.M., Toxqui L. et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr*. 2011;105(11):1652–1659. DOI: 10.1017/S0007114510005490.
13. Miraglia N., Agostinetti M., Bianchi D., Valoti E. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. *Minerva Ginecol*. 2016;68(2):99–105. PMID: 27008238.
14. Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микроинкапсулированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. *Обзор литературы. РМЖ. Мать и дитя*. 2022;5(1):18–27. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.
15. Соловьева А.В., Алейникова Е.Ю., Чегус Л.А. и др. Железодефицитные состояния у женщин с ранней потерей беременности и их коррекция. *Акушерство и гинекология*. 2022;4:155–162. DOI: 10.18565/aig.2022.4.155-162.
16. Михайлова О.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Мирзабекова Д.Д. Эффективная прегравидарная подготовка у женщин с железодефицитом. *Медицинский совет*. 2023;5:35–40. DOI: 10.21518/ms2023-096.
17. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология*. 2016;12:125–130.
18. Барковская Н.А., Вартапов В.Я., Куркина О.В. и др. Проблемы диагностики и лечения железодефицитной анемии в повседневной акушерской практике. *Вестник акушерской анестезиологии*. 2021;4(42):4–14. DOI: 10.24412/2686-8032-2021-442-4-14.
19. Джобавва Э.М., Кнышева И.Г., Артизанова Д.П. Дефицит железа во время беременности: эффективность терапии и ключевые точки клинической практики. *Акушерство и гинекология*. 2023;3:109–114. DOI: 10.18565/aig.2023.64.
20. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):156–161. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.156.
21. Obeid R., Kasoha M., Kirsch S.H. et al. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1416–1422. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29361.
22. Carboni L. Active Folate Versus Folic Acid: The Role of 5-MTHF (Methylfolate) in Human Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2022;21(3):36–41. PMID: 35999905.
23. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложненной беременности. *Эффективная фармакотерапия*. 2014;35:67–74.
24. Федорова Т.А., Борзыкина О.М., Бакуридзе Э.М. и др. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с гинекологическими заболеваниями с использованием липосомального железа. *Гинекология*. 2017;19(1):68–72.
25. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К., Гоголева И.В. Систематический анализ фармакологических свойств протеин сукцинилата железа. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;13:20–29.

References

1. Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetraashvili N.K. et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual disorders and micronutrient sufficiency in screening women of reproductive age. *Obstetrics and gynecology*. 2019;5:156–168 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
2. Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction

- (literature review and results of own research). *Oncohematology*. 2018;13(1):45–53 (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
3. Siddiqui M.Z., Goli S., Reja T. et al. Prevalence of Anemia and Its Determinants among Pregnant, Lactating, and Non-pregnant Nonlactating Women in India. *SAGE Open*. 2017;7(3):1–10. DOI: 10.1177/2158244017725555.
 4. Means R.T. Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients*. 2020;12(2):447. DOI: 10.3390/nu12020447.
 5. Van Gool J.D., Hirche H., Lax H., De Schaepdrijver L. Folic acid and primary prevention of neural tube defects: A review. *Reprod Toxicol*. 2018;80:73–84. DOI: 10.1016/j.reprotox.2018.05.004.
 6. Jougleux J.L., Rioux F.M., Church M.W. et al. Mild maternal iron deficiency anemia during pregnancy and lactation in guinea pigs causes abnormal auditory function in the offspring. *J Nutr*. 2011;141(7):1390–1395. DOI: 10.3945/jn.110.135715.
 7. Pregravid preparation. Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists. Version 2.0 / [Authors team]. Status Praesens, 2020 (in Russ.).
 8. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(2):e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
 9. Maladkar M., Sankar S., Yadav A. A Novel Approach for Iron Deficiency Anaemia with Liposomal Iron: Concept to Clinic. *Journal of Biosciences and Medicines*. 2020;8(9):27–41. DOI: 10.4236/jbm.2020.89003.
 10. Froese D.S., Fowler B., Baumgartner M.R. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inher Metab Dis*. 2019;42(4):673–685. DOI: 10.1002/jimd.12009.
 11. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific Opinion on (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, as a source of folate added for nutritional purposes to food supplements. *EFSA Journal*. 2013;11(10):3358. DOI: 10.2903/j.efsa.2013.3358.
 12. Blanco-Rojo R., Pérez-Granados A.M., Toxqui L. et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr*. 2011;105(11):1652–1659. DOI: 10.1017/S0007114510005490.
 13. Miraglia N., Agostinetti M., Bianchi D., Valoti E. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. *Minerva Ginecol*. 2016;68(2):99–105. PMID: 27008238.
 14. Kononova I.N., Kareva E.N., Dobrokhotova Yu.E. Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(1):18–27 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.
 15. Solov'yeva A.V., Aleynikova Ye.Yu., Chegus L.A. et al. Iron deficiency states in women with early pregnancy loss and their correction. *Obstetrics and gynecology*. 2022;4:155–162 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.4.155-162.
 16. Mikhailova O.I., Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mirzabekova D.D. Effective preconception preparation for women with iron deficiency. *Meditsinskiy sovet*. 2023;5:35–40 (in Russ.). DOI: 10.21518/ms2023-096.
 17. Radzinskiy V.Ye., Ordiyants I.M., Pobedinskaya O.S. Iron deficiency anemia as a risk factor for placental insufficiency and perinatal complications. *Obstetrics and gynecology*. 2016;12:125–130 (in Russ.).
 18. Barkovskaya N.A., Vartanov V.Ya., Kurkina O.V. et al. Problems of diagnosis and treatment of iron deficiency anemia in routine obstetric practice. *Obstetric anesthesia digest*. 2021;4(42):4–14 (in Russ.). DOI: 10.24412/2686-8032-2021-442-4-14.
 19. Dzhobava E.M., Knysheva I.G., Artizanov D.P. Iron deficiency in pregnancy: effectiveness of therapy and key points in clinical practice. *Obstetrics and gynecology*. 2023;3:109–114 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2023.64.
 20. Lamers Y., Prinz-Langenohl R., Brämswig S., Pietrzik K. Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. *Am J Clin Nutr*. 2006;84(1):156–161. DOI: 10.1093/ajcn/84.1.156.
 21. Obeid R., Kasoha M., Kirsch S.H. et al. Concentrations of unmetabolized folic acid and primary folate forms in pregnant women at delivery and in umbilical cord blood. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6):1416–1422. DOI: 10.3945/ajcn.2010.29361.
 22. Carboni L. Active Folate Versus Folic Acid: The Role of 5-MTHF (Methylfolate) in Human Health. *Integr Med (Encinitas)*. 2022;21(3):36–41. PMID: 35999905.
 23. Pustotina O.A., Akhmedova A.E. The role of folates in the development of pregnancy complications. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2014;35:67–74 (in Russ.).
 24. Fedorova T.A., Borzykina O.M., Bakuridze E.M. et al. Correction of iron deficiency anemia in patients with gynecological diseases using liposomal iron. *Gynecology*. 2017;19(1):68–72 (in Russ.).
 25. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetruashvili N.K., Gogoleva I.V. Systematic analysis of the pharmacological properties of iron succinylate protein. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2018;13:20–29 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кононова Ирина Николаевна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заместитель директора ООО «МЦДПО»; 125424, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 73, оф. 252; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.

Карева Елена Николаевна — д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

Стебеньева Екатерина Валерьевна — врач акушер-гинеколог ООО «СМАРТЛАБ»; 620016, Россия, г. Екатеринбург, ул. Краснолесья, д.28, кв. 63.

Шмакова Надежда Александровна — врач акушер-гинеколог первой категории ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС»; 620027, Россия, г. Екатеринбург, ул. Еремина, д. 3, этаж 1; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.

Грабан Ирина Владимировна — врач акушер-гинеколог высшей категории ООО Медицинский центр «Эдельвейс»; 624000, Россия, г. Арамил, ул. 1 Мая, д. 2а.

Огурцова Татьяна Александровна — акушер-гинеколог высшей категории ГБУЗ СО «ЕКПЦ»; 620137, Россия, г. Екатеринбург, ул. Комсомольская, д. 9; ORCID iD 0000-0001-6180-0288.

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2786-6181.

Орлова Светлана Владимировна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой диетологии и клинической нутрициологии РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0002-4689-3591.

Контактная информация: Кононова Ирина Николаевна, e-mail: irkonmed@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.03.2023.

Поступила после рецензирования 24.03.2023.

Принята в печать 14.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina N. Kononova — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Deputy Director, LLC "Interregional Center for Continuing Professional Education"; office 252, 73, Volokolamskoe Hwy, Moscow, 125424, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.

Elena N. Kareva — Dr. Sc. (Med.), Professor of the P.V. Sergeev Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

Ekaterina V. Stebenyaeva — obstetrician-gynecologist, LLC "SMARTLAB"; apt. 63, 28, Krasnolesiya str., Yekaterinburg, 620016, Russian Federation.

Nadezhda A. Shmakova — obstetrician-gynecologist of the first category, LLC Medical Center "ANGIO LINE PLUS", 3, Eremin str., Yekaterinburg, 620027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.

Irina V. Graban — obstetrician-gynecologist of the highest category, LLC Medical Center "Edelweiss"; 3a, 1st of May str., Aramil, 624000, Russian Federation.

Tatiana A. Ogurtsova — obstetrician-gynecologist of the highest category, Yekaterinburg Clinical Perinatal Center; 9, Komsomolskaya str., Yekaterinburg, 620137, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6180-0288.

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2786-6181.

Svetlana V. Orlova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Nutrition and Nutritional Science, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4689-3591.

Contact information: Irina N. Kononova, e-mail: irkonmed@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.03.2023.

Revised 24.03.2023.

Accepted 14.04.2023.

Вожея®
vojea®

ДЛЯ БЕЗОПАСНОГО ВОСПОЛНЕНИЯ ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА И ФОЛАТОВ У ЖЕНЩИН,
ПЛАНИРУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЬ И БЕРЕМЕННЫХ¹⁻³



Fe⁺⁺⁺
30 мг

Микронизированное
микроинкапсулированное
железо³

+

Fol
400 мкг

Quatrefolic®

Активный фолат нового поколения³

6

Улучшенная биодоступность железа и фолиевой кислоты
за счет инновационных технологий^{4,5}

НЯ

Минимальный риск побочных явлений^{2,6}

1. Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. Обзор литературы. РМЖ. Мать и дитя. 2022; 1: 18-27. 2. EFSA ANS Panel (EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food). Scientific Opinion on (6S)-5-methyltetrahydrofolic acid, glucosamine salt, as a source of folate added for nutritional purposes to food supplements. EFSA Journal 2013;11(10):3358. 3. Листок-вкладыш с информацией для потребителей биологически активной добавки к пище "Вожея" ("VOJEJA"). 4. Dra. Francesca Reig Bart (1999) Iron Absorption after Oral Administration of Different Dosage Forms. <https://www.kingnature.ch/content/uploads/Estudio-CSK-Lipofer-1999.pdf> 5. Miraglia H et al. Enhanced oral bioavailability of a novel folate salt: comparison with folic acid and a calcium folate salt in a pharmacokinetic study in rats. Minerva Ginecol. 2016; 68(2):99-105. 6. Plescia-Condriatovic A. et al. Efficacy and Tolerability of a Novel Food Supplement Containing Microencapsulated Iron in Liposomal Form, in Female Iron Deficiency Anaemia. Progress in Nutrition, 2015; 17: 214-219.

Фирма-изготовитель: BMG Pharma S.p.A. Viale Rosta 1, 20124 Milano, Италия. (адрес места осуществления деятельности по изготовлению продукции: SOCHIM International S.p.A. Via Ghisolfi 86, 20007 Cornaredo (MI), Италия.)

Организация, уполномоченная принимать претензии от потребителей/импортер: ООО «Си Эс Си ПИД», 115230 г. Москва, Варшавское шоссе, дом 47, корпус 4, этаж 14

Quatrefolic® – зарегистрированная торговая марка Gnosis S.p.A.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-105-111

Особенности ранней диагностики новообразований яичников

А.В. Смирнова^{1,2}, А.И. Малышкина^{1,2}, Е.П. Хрушкова²¹ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Россия²ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России, Иваново, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявить клинико-анамнестические факторы риска новообразований яичников (НЯ) и уточнить значение различных диагностических критериев в ранней диагностике рака яичников (РЯ).

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ 50 историй болезни пациенток с НЯ. Были сформированы группы: основная (50 пациенток с НЯ) и контрольная — практически здоровые женщины (32 человека). Ретроспективно в зависимости от результатов гистологического исследования удаленного операционного материала основная группа подразделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа — 37 пациенток с доброкачественными НЯ, 2-я подгруппа — 13 пациенток с пограничными и злокачественными НЯ. Оценивали особенности анамнеза, уровень онкомаркера Ca-125, значения индекса малигнизации RMI, гистологическую структуру опухоли.

Результаты исследования: в процессе исследования выяснено, что у пациенток с НЯ чаще встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), системы мочевого выделения (24%), воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), а также нарушения менструального цикла (НМЦ) различного характера и миома матки ($p < 0,05$). Частота встречаемости рака репродуктивных органов в семейном анамнезе также достоверно выше у пациенток с НЯ по сравнению с контрольной группой (36 и 3% соответственно, $p < 0,05$). Повышенные значения Ca-125 отмечались как в группе с доброкачественными НЯ, так и группе с пограничными и злокачественными опухолями яичников. Установлено, что факторами риска развития НЯ являются заболевания ЖКТ (отношение шансов (ОШ) 2,09), мочевого выделительной системы (ОШ 1,53), наследственная предрасположенность к раку репродуктивных органов (ОШ 1,86), НМЦ (ОШ 1,86), миома матки (ОШ 1,74) и ВЗОМТ в анамнезе (ОШ 1,83).

Заключение: несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме ранней диагностики РЯ, до сих пор не существует надежного критерия, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. Относительно женщин в постменопаузе с неблагоприятными ультразвуковыми критериями должна быть высокая онкологическая настороженность врачей и при низких значениях онкомаркера Ca-125.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли яичников, новообразования, рак яичников, факторы риска, Ca-125, индекс малигнизации RMI.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Смирнова А.В., Малышкина А.И., Хрушкова Е.П. Особенности ранней диагностики новообразований яичников. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):105–111. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-105-111.

Characteristics in early diagnosis of ovarian masses

A.V. Smirnova^{1,2}, A.I. Malysheva^{1,2}, E.P. Khrushkova²¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation²V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood, Ivanovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to identify clinical and anamnestic risk factors for ovarian masses (OM), as well as to clarify the significance of various diagnostic criteria in the early diagnosis of ovarian cancer (OC).

Patients and Methods: a retrospective analysis of 50 cases of patients with OM was conducted. The following groups were formed: the main group (50 patients with OM) and the control group — practically healthy female subjects (32 patients). Retrospectively, depending on the results concerning histology of the removed surgical material, the main group was divided into 2 subgroups: subgroup 1 — 37 patients with benign OM, subgroup 2 — 13 patients with borderline and malignant OM. The patterns of the anamnesis, the level of the Ca-125 tumor marker, the values of the Risk of Malignancy Index (RMI), and the tumor histology structure were assessed.

Results: during the study, it was found that in patients with OM, diseases of the gastrointestinal tract (GIT), urinary system (24%), pelvic inflammatory disease (PID), as well as menstrual disorders of various types and uterine fibroids ($p < 0.05$) are more common. The incidence of gynecologic cancer in the family history is also significantly higher in patients with OM vs. the control group (36% and 3%, respectively, $p < 0.05$). Elevated Ca-125 values were noted both in the group with benign ovarian masses and in the group with borderline and malignant ovarian tumors. It has been established that the main risk factors for the OC development are diseases of GIT (Odds Ratio (OR) 2.09) and urinary system (OR 1.53), genetic predisposition to cancer of the reproductive organs (OR 1.86), menstrual disorder (OR 1.86), uterine fibroids (OR 1.74) and a history of PID (OR 1.83).

Conclusion: despite a large number of studies devoted to the problem of OC early diagnosis, there is still no reliable criterion with high sensitivity and specificity. Female patients with postmenopause and adverse ultrasound criteria should have high oncological alarm of doctors, even with low values of the Ca-125 oncological marker.

KEYWORDS: ovarian tumors, neoplasms, ovarian cancer, risk factors, Ca-125, malignancy index RMI.

FOR CITATION: Smirnova A.V., Malysheva A.I., Khrushkova E.P. Characteristics in early diagnosis of ovarian masses. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):105–111 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-105-111.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы диагностики и лечения больных с новообразованиями яичников (НЯ) обусловлена высокой частотой встречаемости данной патологии, особенно у пациенток старшей возрастной группы, и отсутствием четких критериев, указывающих на злокачественность поражения на ранних стадиях. НЯ, согласно современным данным, выявляют у 7,8% женщин репродуктивного возраста и 2,5–18% пациенток в постменопаузе¹. Согласно мировой литературе, до 5–10% женского населения подвергаются оперативному лечению по поводу опухолей яичников, среди них у 13–21% выявляются злокачественные поражения. Рак яичников (РЯ) занимает седьмое место среди всех онкологических заболеваний, диагностированных у женщин во всем мире, и девятое место — в России [1], а в структуре онкологической смертности в России — восьмое место (5,5%). Особенности течения РЯ даже при современном подходе к лечению, к сожалению, не позволяют достичь излечения большинства больных, а общая пятилетняя выживаемость остается в пределах 30% [1, 2].

Трудность выявления РЯ обусловлена тем, что на данный момент в мире нет общепринятого «золотого стандарта» неинвазивной ранней диагностики РЯ². Это связано с рядом причин, в основе которых лежит отсутствие четко обоснованного представления об этиологии и патогенезе данного заболевания. На сегодняшний день отсутствуют специфические диагностические тесты, позволяющие определить опухоль на начальных стадиях развития [3–5]. Поэтому до 70% больных со злокачественными опухолями яичников I стадии и до 40% со II стадией заболевания госпитализируются в гинекологические стационары общего профиля, что затрудняет стадирование данного процесса [6, 7]. Поэтому в 70% случаев диагностика РЯ осуществляется уже в распространенной стадии, вследствие чего пятилетняя выживаемость больных не превышает 30% [1, 8, 9]. Однако четких критериев для маршрутизации больных в общегинекологический или специализированный онкологический стационар не существует. Так, в структуре гинекологического стационара общего профиля, согласно данным литературы, частота выявленного РЯ составляет 1–3% [10].

Для выявления группы высокого риска РЯ предложены различные прогностические модели, такие как ультразвуковые критерии IOTA (International Ovarian Tumor Analysis — Международная группа по анализу опухолей яичников), расчет индекса риска злокачественности RMI (Risk of Malignancy Index) и диагностический алгоритм расчета риска аденокарциномы яичников ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) [2, 4, 5, 10–15]. К сожалению, несмотря на высокую точность, данные модели не нашли широкого распространения в клинической практике. Так как придатковые новообразования в большинстве случаев имеют доброкачественный характер, существует низкая онкологическая настороженность у врачей первичного звена, а сложность дифференциальной диагностики может служить причиной позднего обнаружения злокачественных НЯ [16, 17].

Именно это делает выявление новых клиничко-анамнестических факторов риска развития РЯ на этапе предоперационного обследования актуальным и позволит сформировать группу пациенток высокого риска малигнизации для направления их в специализированный онкологический стационар.

Цель исследования: выявить клиничко-анамнестические факторы риска НЯ и уточнить значение различных диагностических критериев в ранней диагностике РЯ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 50 историй болезни пациенток, поступивших на оперативное лечение в связи с НЯ в гинекологическую клинику, и амбулаторных карт 32 женщин, обратившихся для планового осмотра в женскую консультацию № 1 ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Гордкова» Минздрава России. Пациентки дали информированное согласие, исследование одобрено этическим комитетом организации, проводившей исследование.

Сформированы следующие группы: основная группа — 50 пациенток с НЯ и контрольная группа — 32 практически здоровые женщины. Ретроспективно в зависимости от результатов гистологического исследования удаленного операционного материала основная группа подразделена на 2 подгруппы: 1-я подгруппа — 37 пациенток с доброкачественными НЯ, 2-я подгруппа — 13 пациенток с пограничными и злокачественными НЯ. Всем пациенткам с НЯ выполнено полное клиничко-лабораторное обследование согласно действующему клиническому протоколу и проведено оперативное лечение. Все пациентки с высокими значениями Ca-125 были проконсультированы онкогинекологом и получили рекомендации о лечении в стационаре общего гинекологического профиля.

В исследовании для каждой пациентки рассчитывали индекс малигнизации (ИМ) RMI по следующей формуле: $RMI = M \times U \times Ca-125$, где M — состояние менструальной функции, которое оценивается в 1 балл для пациенток в пременопаузе и в 3 балла для пациенток в постменопаузе. Ультразвуковая оценка (U) включала в себя наличие многокамерности, билатеральных образований яичников, солидного компонента, асцита или внутрибрюшинных метастазов. Присваивается 0 баллов при отсутствии вышеперечисленных признаков, 1 балл при наличии одного из признаков, 3 балла при наличии двух и более признаков [4]. Прогноз вероятности РЯ по RMI: при пороге 200 чувствительность 78%, специфичность 87%; при пороге 250 — чувствительность и специфичность соответственно 70 и 90% [5].

Статистическую обработку данных осуществляли в пакете прикладных лицензионных программ с использованием программ Microsoft Office 2016, Open Epi. В зависимости от типа распределения данных статистическую значимость различий между показателями независимых выборок оценивали по критерию U Манна — Уитни или t-критерию ($M \pm m$). Для оценки относительного риска рассчитывали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (95% ДИ).

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации (протокол лечения). Диагностика и лечение доброкачественных новообразований яичника с позиции профилактики рака. 2018. (Электронный ресурс.) URL: https://amurzdraz.ru/ftp/deti/docs/2018.12.04_15_4_10_2_7838.pdf (дата обращения: 05.09.2022).

² Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Рак яичников / рак маточной трубы / первичный рак брюшины. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://protiv-raka.ru/wp-content/uploads/2021/07/kr547_60375480.pdf (дата обращения: 05.09.2022).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, большая часть пациенток находилась в постменопаузе (средний возраст пациенток с НЯ составил $54,40 \pm 1,72$ года, у женщин без гинекологической патологии — $45,63 \pm 2,84$ года). Значительная часть женщин с НЯ проживала в городе (89,21%) и поступила в стационар в плановом порядке по направлению женской консультации (74,58%).

В ходе нашего исследования проанализирована частота встречаемости экстрагенитальной патологии у женщин. Установлено, что у пациенток с НЯ достоверно чаще встречаются заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как гастродуоденит, холецистит, желчнокаменная болезнь, по сравнению с группой контроля (22 (44%) и 3 (9,38%) женщины соответственно, $p < 0,05$). В 1-й подгруппе заболевания ЖКТ выявлены у 20 (54,05%) женщин, во 2-й подгруппе — у 8 (61,54%) женщин без достоверных различий. Заболевания мочевыделительной системы (в основном хронический пиелонефрит и цистит, а также мочекаменная болезнь) выявлены у 12 (24%) и 2 (6,25%) женщин соответственно с НЯ и гинекологически здоровых ($p < 0,05$). Среди женщин с НЯ частота встречаемости заболеваний мочевыделительной системы составляет: в 1-й подгруппе — 10 (27,78%) случаев, во 2-й подгруппе — 2 (15,38%). Также были довольно распространены заболевания эндокринной системы, такие как ожирение, сахарный диабет 2 типа, заболевания щитовидной железы, — у 18 (36%) женщин с НЯ. Так, в 1-й подгруппе частота встречаемости заболеваний эндокринной системы составила 13 (35%) случаев, а во 2-й подгруппе — 8 (61,54%), что выше, чем в контрольной группе, — 6 (18,75%) случаев ($p > 0,05$).

Семейный анамнез по встречаемости злокачественных заболеваний женских репродуктивных органов (рак молочной железы, РЯ и рак эндометрия) у ближайших родственников отягощен более чем у трети — у 18 (36%) пациенток основной группы и у 1 (3%) — в контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализ клинических особенностей течения НЯ показал, что практически все пациентки — 49 (98%) — жаловались на боли внизу живота различного характера, 8 (16%) пациенток — на увеличение живота в объеме, 3 (6%) — на дизурию, 2 (4%) — на кровянистые выделения в постменопаузе. Среди женщин репродуктивного периода с такой же частотой — 2 (4%) случая — встречалось нарушение менструального цикла (НМЦ), и только 1 (2%) пациентка не имела жалоб.

Нами был проанализирован репродуктивный анамнез. Установлено, что средний возраст наступления менархе у женщин в группе с НЯ и контрольной группе составил $13,12 \pm 0,61$ и $13,42 \pm 0,23$ года соответственно ($p > 0,05$). Ранее (до 9 лет) и позднее (после 16 лет) менархе выявлялось только у пациенток с НЯ (2 (4,1%) и 4 (8,13%) пациентки соответственно), а ранняя менопауза отмечалась чаще у пациенток 2-й подгруппы по сравнению с контрольной группой — 4 (30,77%) и 4 (12,50%) пациентки соответственно. Различные НМЦ выявлены у 15 (30%) пациенток с НЯ и только у 1 (3%) женщины контрольной группы ($p < 0,05$). Генеративная функция у пациентки с НЯ и женщин контрольной группы достоверно не различалась.

У женщин с НЯ по сравнению с женщинами контрольной группы статистически значимо ($p < 0,05$) чаще выявляли хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) — у 23 (47%) и 3 (9,4%) женщин соответ-

ственно, а также доброкачественные опухоли матки (миома) — у 18 (36%) и 1 (3%) женщины соответственно. У 6 (12%) женщин из группы НЯ уже проведено одностороннее удаление придатков в связи с доброкачественными НЯ.

При анализе данных анамнеза обследованных женщин установлено, что факторами риска развития НЯ являются заболевания ЖКТ (ОШ 2,09, 95% ДИ 1,49–2,92), мочевыделительной системы (ОШ 1,53, 95% ДИ 1,13–2,07), наследственная предрасположенность к раку репродуктивных органов (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,43–2,43), НМЦ (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,43–2,43), миома матки (ОШ 1,74, 95% ДИ 1,31–2,31) и ВЗОМТ (ОШ 1,83, 95% ДИ 1,35–2,48).

По данным УЗИ, у пациенток 1-й подгруппы преобладали опухоли размером от 10 до 20 см (18 (48,7%) случаев) и менее 10 см в диаметре (16 (43,24%) случаев), лишь у 1 (2,8%) женщины они имели размер более 20 см. Среди женщин 2-й подгруппы чаще были выявлены образования от 10 до 20 см (5 (38,5%) случаев) и даже более 20 см (6 (46,1%) случаев), у остальных пациенток выявлены образования менее 10 см (2 (15,4%) случая). По характеру содержимого более двух третей (68%) из всех НЯ были жидкостными. Внутристеночный кровоток был выражен у пациенток и 1-й, и 2-й подгруппы в 9 (24,3%) и 5 (38,46%) случаях соответственно. У женщин 1-й подгруппы преобладали однокамерные тонкостенные НЯ (25 (67,56%) случаев), двухкамерные НЯ выявлены у 3 (8,33%) женщин 1-й подгруппы и у 3 (23,07%) женщин 2-й подгруппы. Многокамерные новообразования с утолщенными стенками выявлены у 9 (69,23%) женщин 2-й подгруппы. Солидный компонент по УЗИ обнаружен в обеих группах НЯ, но чаще у женщин 2-й подгруппы (3 (8,33%) и 6 (46,15%) случаев соответственно для 1-й и 2-й подгрупп, $p < 0,05$). Среди пациенток 1-й подгруппы в 21 (56,75%) случае новообразования были односторонние, в 11 (29,72%) — двухсторонние. Похожая тенденция прослеживалась и у пациенток 2-й подгруппы — 9 (69,2%) случаев и 4 (30,7%) случая соответственно. Свободная жидкость в брюшной полости выявлялась у женщин в обеих подгруппах — 2 (5,56%) и 1 (7,69%) случай соответственно в 1-й и 2-й подгруппах ($p > 0,05$).

Среди лабораторных показателей большое значение имеет уровень онкомаркера Ca-125 [5]. У пациенток 1-й подгруппы среднее значение Ca-125 составляло $30,53 \pm 2,12$ Ед/мл (при норме 35 Ед/мл). У 6 (16%) женщин этой подгруппы показатель Ca-125 был выше нормы. Женщины 2-й подгруппы имели среднее значение Ca-125 $30,51 \pm 3,12$ Ед/мл. У 2 женщин во 2-й подгруппе значение Ca-125 было выше нормы — $80,8 \pm 4,12$ Ед/мл, но предварительное заключение у онкогинекологов предполагало доброкачественные НЯ. Таким образом, повышенные значения Ca-125 отмечались как в группе с доброкачественными НЯ, так и группе с пограничными и злокачественными опухолями яичников, что свидетельствует о его невысокой специфичности при данной патологии.

В исследовании нами подсчитывался ИМ согласно прописанной ранее формуле. В 1-й подгруппе с доброкачественными НЯ диапазон значений ИМ составил от 9,6 до 3085,2, во 2-й подгруппе — от 35,0 до 543,6. Статистически значимых различий по данному показателю подгруппы не имели.

Всем пациенткам с НЯ проведено оперативное лечение в объеме лапаротомии, аднексэктомии с интраоперационной цитодиагностикой. В дальнейшем объем оперативного лечения определялся возрастом пациентки и результатом

цитодиагностики. При гистологическом исследовании в 1-й подгруппе женщин менопаузального возраста обнаружены эпителиальные опухоли, опухоли стромы полового тяжа, а также герминогенные опухоли. Пограничные и злокачественные НЯ представлены опухолями эпителиального происхождения. У пациенток репродуктивного возраста доброкачественные и пограничные НЯ также представлены эпителиальными опухолями; злокачественное новообразование было диагностировано лишь у одной пациентки — серозно-муцинозная цистаденокарцинома. Наиболее частым морфологическим вариантом НЯ у женщин в постменопаузе является серозная цистаденома, а у женщин репродуктивного возраста — серозная цистаденома и лютеиновая киста. Подробная характеристика гистотипов опухолей, встретившихся в нашем исследовании, приведена в таблице.

ОБСУЖДЕНИЕ

Поиском новых диагностических критериев злокачественного поражения яичников занимаются ученые всего мира. В качестве клинических факторов риска развития НЯ рассматриваются отсутствие беременностей в анамнезе, активное курение, ожирение, лечение бесплодия, гормональная монотерапия эстрогенами [1].

В нашем исследовании факторами риска развития НЯ выступили желудочно-кишечные заболевания и болезни мочевыделительной системы (ОШ 2,09 и 1,53 соответственно). Данные факторы, скорее всего, являются неспецифическими факторами развития опухолей, ведь нарушение пищеварения приводит к преобладанию процессов гниения или брожения в кишечнике, что ведет к повышенному всасыванию различных канцерогенов, а заболевания почек затрудняют их выведение.

Таблица. Частота выявления гистологического типа опухоли яичников у женщин в исследовании, n (%)

Table. Detection frequency of ovarian tumor histological type in female patients included in the study, n (%)

Гистологический тип Histological type	Пациентки в постменопаузе (n=30) / Patients in postmenopause (n=30)	Пациентки репродуктивного возраста (n=18) / Patients of the reproductive age (n=18)
Доброкачественные НЯ / Benign OM		
Муцинозная цистаденома / Mucinous cystadenoma	2 (6,67)	0
Зрелая тератома / Mature teratoma	4 (13,3)	1 (5,55)
Серозно-муцинозная цистаденома / Serous and mucinous cystadenoma	3 (10)	2 (11,11)
Серозная цистаденома / Serous cystadenoma	7 (23,3)	4 (22,22)
Муцинозная цистаденома / Mucinous cystadenoma	2 (6,67)	1 (5,55)
Серозная цистаденофиброма / Serous cystadenofibroma	2 (6,67)	0
Аденофиброма / Adenofibroma	1 (3,33)	0
Фиброма / Fibroma	1 (3,33)	0
Фиброотекома / Fibrothecoma	1 (3,33)	0
Серозно-муцинозная цистаденокарцинома / Serous and mucinous cystadenocarcinoma	1 (3,33)	0
Лютеиновая киста / Lutein cyst	0	4 (22,22)
Параовариальная киста / Paraovarial cyst	0	1 (5,55)
Эндометриоидная цистаденома / Endometrioid cystadenoma	0	2 (11,11)
Пограничные НЯ / Borderline OM		
Серозно-муцинозная цистаденома / Serous and mucinous cystadenoma	1 (3,33)	0
Пограничная цистаденофиброма / Borderline cystadenofibroma	1 (3,33)	0
Пограничная серозная цистаденома / Borderline serous cystadenoma	1 (3,33)	0
Пограничная муцинозная цистаденома / Borderline mucinous cystadenoma	0	3 (16,67)
Злокачественные НЯ / Malignant OM		
Серозно-муцинозная цистаденокарцинома / Serous and mucinous cystadenocarcinoma	0	1 (5,8)
Серозная папиллярная цистаденокарцинома / Papillary serous cystadenocarcinoma	1 (4)	0
Светлоклеточный рак яичника / Clear cell ovarian carcinoma	1 (4)	0
Умеренно-дифференцированная серозная папиллярная карцинома / Moderately differentiated papillary serous carcinoma	1 (4)	0

Согласно полученным данным ВЗОМТ также увеличивают вероятность НЯ в 1,83 раза. Известно, что воспалительные заболевания органов малого таза и/или брюшины являются предрасполагающим фактором к развитию серозных пограничных опухолей и низкодифференцированной карциномы яичника, а тубэктомия может быть фактором профилактики НЯ [9, 18].

Нарушения менструального цикла различного характера явились фактором риска развития НЯ, увеличивая частоту их встречаемости в 1,86 раза. Роль НМЦ в развитии НЯ остается спорной, так как к факторам риска различные исследователи относят как раннее менархе, так и позднюю менопаузу, так же как и наоборот, позднее менархе и раннюю менопаузу [9]. По данным литературы, наличие поликистозных яичников и менопаузальная гормональная терапия также приводят к увеличению встречаемости НЯ [9, 18].

Наследственная отягощенность семейного анамнеза, безусловно, ключевой фактор риска развития РЯ. В нашем исследовании семейный анамнез отягощен у трети пациентов и был фактором риска (ОШ 1,86). Известно, что мутации в генах *BRCA1* и *BRCA2* являются фатальными и увеличивают риск возникновения рака молочной железы до 80–90% [10], риск развития серозного РЯ — до 54% для носителей мутаций *BRCA1* и до 23% — при мутациях в гене *BRCA2* [19, 20].

Приводим клинический пример выявления НЯ, алгоритм расчета ИМ и определения факторов риска.

Пациентка 59 лет с НЯ при поступлении предъявляла жалобы на периодические тянущие боли внизу живота, у гинеколога наблюдалась нерегулярно. Из гинекологических заболеваний в анамнезе указывала на хронический аднексит, НМЦ в виде олигоменореи с 34 лет. В анамнезе 1 своевременные роды, 1 медицинский аборт, самопроизвольный выкидыш в раннем сроке и 1 внематочная беременность, завершившаяся тубэктомией. Преждевременная менопауза в 39 лет. Гормонотерапию не получала. Наследственность не отягощена. По данным УЗИ матка не увеличена, М-эхо 4 мм, в области правых придатков определяется многокамерное жидкостное образование диаметром около 25 см без солидного компонента, однокамерная тонкостенная киста левого яичника до 5 см. Свободной жидкости нет. Уровень Са-125 составил 342,8 Ед/мл, что более чем в 10 раз превышает норму. Проведен расчет ИМ: постменопауза — 3 балла, ультразвуковая характеристика — 3 балла, итого: $ИМ = 3 \times 3 \times 342,8 = 3085,2$. Пациентка проконсультирована онкологом, рекомендовано оперативное лечение по месту жительства. Проведены лапаротомия, двухсторонняя аднексэктомия с цитодиагностикой. Заключение цитодиагностики: злокачественный процесс. Расширен объем до экстирпации матки, резекции сальника и биопсии брюшины. Окончательный гистологический ответ: серозно-муцинозная цистаденокарцинома с участками некроза, псаммозными тельцами правого яичника, простые серозные кисты левого яичника.

В данном примере с большой долей вероятности можно было уже на дооперационном этапе предположить злокачественное НЯ, однако пациентке было отказано в лечении в специализированном стационаре, несмотря на имевшиеся клинические факторы риска — ВЗОМТ, НМЦ, ранняя менопауза, высокий ИМ.

Второй клинический пример иллюстрирует ложноположительный показатель RMI. Пациентка 57 лет предъявляла жалобы на периодические ноющие боли внизу живота. У гинеколога наблюдалась регулярно, из гинекологических

заболеваний отмечает миому матки малых размеров. В акушерском анамнезе: двое родов без осложнений. Последнюю менструацию отмечает год назад в 56 лет, что свидетельствует о поздней менопаузе. Наследственность отягощена по заболеваниям женских репродуктивных органов (НЯ, миома матки). По УЗИ указывается на двухстороннее поражение яичников, многокамерное жидкостное образование с левой стороны размером 15 см. Показатели Са-125 в полтора раза превышают норму — 58,4 Ед/мл. Расчет ИМ: постменопауза — 3 балла, ультразвуковая характеристика — 3 балла, итого: $ИМ = 3 \times 3 \times 58,4 = 525,6$. Пациентке после консультации онколога рекомендовано оперативное лечение по месту жительства. Проведены лапаротомия, субтотальная гистерэктомия с придатками с цитодиагностикой. По данным цитодиагностики установлен доброкачественный процесс, заключительный гистологический ответ: муцинозная цистаденома левого яичника, инволютивные изменения правого яичника. У данной пациентки имелись факторы риска: доброкачественная опухоль репродуктивных органов (миома матки), поздняя менопауза, наследственная отягощенность и высокий показатель ИМ, тем не менее в итоге заключительный диагноз: доброкачественное НЯ.

Следующий клинический пример иллюстрирует ложноотрицательный низкий ИМ. Пациентка 60 лет обратилась в женскую консультацию с жалобами на мажущие кровянистые выделения, которые связывала с приемом антикоагулянтов. В анамнезе: миома матки малых размеров, аденомиоз, ВЗОМТ. В акушерском анамнезе: двое родов и два медицинских аборта без осложнений. Наследственность не отягощена. По УЗИ матка не увеличена, интерстициальные узлы 13, 16 и 21 мм, М-эхо 3 мм. Правый яичник в виде многокамерного образования 47×20×25 мм, левый яичник в виде многокамерного образования 125×135×87 мм. Свободная жидкость на участке 67×77×76 мм. Показатели Са-125 составили 15,3 Ед/мл. Выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ): кистозные образования обоих яичников, миома матки. При раздельном диагностическом выскабливании полости матки и цервикального канала получен гистологический ответ: железисто-фиброзный полип эндометрия на фоне эндометрия атрофического типа, хронический эндометрит, эндоцервикс без особенностей. Проведено обследование ЖКТ, патологии не выявлено. Данная пациентка не консультировалась онкологом, так как подозрения на малигнизацию не было ни по УЗИ, ни по МРТ, а онкомаркеры показывали нормальные значения. Пациентке выполнены лапаротомия, субтотальная гистерэктомия с придатками с цитодиагностикой. Заключение цитодиагностики: доброкачественный процесс. Окончательное гистологическое заключение: пограничная двухсторонняя папиллярная серозно-муцинозная цистаденома яичников с имплантатом в тазовую связку, лейомиома матки с гиалинозом стромы, аденомиоз, хронический двухсторонний сальпингит, диффузное воспаление тазовой связки. Пациентке рекомендован пересмотр препаратов в онкодиспансере, консультация онкогинеколога. После консультации выставлен окончательный диагноз: пограничная опухоль пересмотрена в сторону серозно-муцинозной аденокарциномы яичников. Пациентке рекомендовали релапаротомию с полным объемом операции и последующей химиотерапией. В данном примере только по УЗИ, учитывая критерии ЮТА (многокамерность, двухстороннее поражение, асцит), уже на дооперационном этапе можно было думать о возможном злокачественном процессе [21]. Кроме того, такие

факторы риска, как миома матки, аденомиоз, ВЗОМТ и кровомазанье в постменопаузе, могли повысить настороженность врача. К сожалению, в данном примере МРТ показала более низкую специфичность, чем УЗИ, а Ca-125 как прогностический маркер вообще не сработал. Срочное гистологическое исследование фрагментов опухоли также не обладает 100% диагностической значимостью. Согласно мировым данным, его чувствительность 71,1%, специфичность 84,3%, а в 6,6% случаев наблюдается гипердиагностика, в 30,6% — гиподиагностика [22]. Известно, что Ca-125 может быть в пределах нормальных значений до 50% случаев при аденокарциноме. По данным литературы, он часто остается в норме при муцинозных (32%), эндометриоидных (30–60%) и светлоклеточных (40%) аденокарциномах [8]. И наоборот, повышение уровня Ca-125 может быть связано с наличием эндометриоза, с болезнями печени, заболеваниями ЖКТ и туберкулезом [9, 23].

В 2015 г. предложена новая система учета заболеваний яичников O-RADS (Ovarian-Adnexal Reporting and Data System) для стандартизации терминологии и классификации рисков РЯ [24, 25]. Данная система объединила в себе морфологические критерии ультразвуковой, МРТ- и рентгеновской диагностики для повышения онкологической настороженности врача. К сожалению, несмотря на удобство в повседневной практике, данная система не учитывает ни факторы риска, ни содержание специфических онкомаркеров.

На сегодняшний день не существует надежного критерия, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью для диагностики данных заболеваний. Вероятно, это связано с многообразием этиологических факторов, множеством морфологических вариантов опухолей и отсутствием специфических клинических проявлений. Учитывая пороговое значение ИМ, у женщин в постменопаузе с неблагоприятными ультразвуковыми критериями IOTA онкологическая настороженность врачей должна быть и при низких значениях Ca-125.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая результаты проведенного исследования, можно заключить, что установленными факторами риска развития РЯ являются хронические заболевания ЖКТ (ОШ 2,09) и мочевыделительной системы (ОШ 1,53), наследственная предрасположенность к раку репродуктивных органов (ОШ 1,86), НМЦ (ОШ 1,86), миома матки (ОШ 1,74) и ВЗОМТ (ОШ 1,83) в анамнезе. Наиболее частым морфологическим вариантом РЯ у женщин в постменопаузе является серозная цистаденома, а у женщин репродуктивного возраста — серозная цистаденома и лютеиновая киста. Несмотря на большое количество исследований, посвященных проблеме ранней диагностики РЯ, до сих пор не существует надежного критерия, обладающего высокой чувствительностью и специфичностью. При ведении женщин в постменопаузе с неблагоприятными ультразвуковыми критериями врачам необходимо иметь высокую онкологическую настороженность даже при низких значениях онкомаркера Ca-125.

Литература

1. Reid B.M., Permuth J.B., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9–32. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
2. Katz V.L., Lentz G.M., Lobo R.A. Benign gynecologic lesions: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary. In: *Comprehensive gynecology.* Philadelphia: Mosby; 2007:419–471.

3. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):201–214. DOI: 10.1097/01.AOG.0000263913.92942.40.
4. Anton C., Carvalho F.M., Oliveira E.I. et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo).* 2012;67(5):437–441. DOI: 10.6061/clinics/2012(05)06.
5. Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(10):922–929. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
6. Никогосян С.О., Загаштоков А.З., Левченко Н.Е., Тхакохов М.М. Прогностические модели в диагностике рака яичников. Опухоли женской репродуктивной системы. 2018;14(2):82–89. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-82-89.
7. Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии. *Фундаментальная и клиническая медицина.* 2018;3(3):91–96. DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96.
8. Никогосян С.О., Кузнецов В.В., Загаштоков А.З. Экстренное и плановое хирургическое лечение новообразований придатков матки. *Акушерство и гинекология.* 2017;6:10–16. DOI: 10.18565/aig.2017.6.10-6.
9. Протасова А.Э., Цыпурдеева А.А., Цыпурдеева Н.Д., Солнцева И.А. Принципы диагностики новообразований яичника: минимизация ошибок. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68:4:71–82. DOI: 10.17816/JOWD68471-82.
10. Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников. Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. 2013;68(8):9. DOI: 10.15690/vramn.v68i8.716.
11. Jin J. Screening for Ovarian Cancer. *JAMA.* 2018;319(6):624. DOI: 10.1001/jama.2017.22136.
12. Committee Opinion No. 716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e146–e149. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002299.
13. Clark-Pearson D., Soper J. *Gynecological Cancer Management: Identification, diagnosis and treatment.* 1st ed. Wiley-Blackwell, 2011. DOI: 10.1002/9781444307542.
14. Abdulrahman G.O. Jr., McKnight L., Lutchman Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(3):376–381. DOI: 10.1016/j.tjog.2014.05.002.
15. Егунова М.А., Куценко И.Г. Сравнительная характеристика современных лабораторных тестов и их комбинаций в дифференциальной диагностике новообразований яичников. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2017;11(4):5–13. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.005-013.
16. Тайчинова С.Ф., Ганцев Ш.Х., Муллагалина А.З., Акбердина Г.Р. Киста яичника в постменопаузе (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология.* 2019;9(2):144–150. DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-2-144-150.
17. Кобаидзе Е.Г., Шашурина Ю.А., Заплата В.С. Опухоли яичников у пациенток позднего репродуктивного и постменопаузального возраста. *Уральский медицинский журнал.* 2020;05(188):122–128. DOI: 10.25694/URMJ.2020.05.26.
18. Bandiera S., Aloisi A., Matarazzo M.G. et al. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.* 2008 (Electronic resource). URL: <https://www.researchgate.net/publication/287536509> (access date: 16.09.2022).
19. King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643–646. DOI: 10.1126/science.1088759.
20. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329–1333. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066.
21. Timmerman D., Valent L., Bourne T.H. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500–505. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
22. Azami S., Aoki Y., Iino M. et al. Useful aspects of diagnosis of imprint cytology in intraoperative consultation of ovarian tumors: comparison between imprint cytology and frozen sections. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(1):28–34. DOI: 10.1002/dc.23844.
23. Bingcheng Guo, Wei Lian, Shuai Liu et al. Comparison of diagnostic values between CA125 combined with CA199 and ultrasound combined with CT in ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2019;17(6):5523–5528. DOI: 10.3892/ol.2019.10264.
24. Andreotti R.F., Timmerman D., Benacerraf B.R. et al. Ovarian-Adnexal Reporting Lexicon for Ultrasound: A White Paper of the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(10):1415–1429. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.07.004.
25. Солопова А.Е., Дудина А.Н. O-RADS и ADNEX MR scoring system: стандартизация оценки и современные подходы к стратификации рисков злокачественности образований яичников. *Акушерство, Гинекология и Репродукция.* 2019;13(4):345–353. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.345-353.

References

- Reid B.M., Permuth J.B., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9–32. DOI: 10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084.
- Katz V.L., Lentz G.M., Lobo R.A. Benign gynecologic lesions: vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary. In: *Comprehensive gynecology*. Philadelphia: Mosby; 2007:419–471.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2007;110(1):201–14. DOI: 10.1097/01.AOG.0000263913.92942.40.
- Anton C., Carvalho F.M., Oliveira E.I. et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012;67(5):437–441. DOI: 10.6061/clinics/2012(05)06.
- Jacobs I., Oram D., Fairbanks J. et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990;97(10):922–929. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
- Nikoghosyan S.O., Zagastokov A.Z., Levchenko N.E., Thakokhov M.M. Malignant ovarian tumors diagnostics difficulties. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy systemy=Tumors of female reproductive system* 2018;14(2):82–89 (in Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-2-82-89.
- Karelina O.B., Artyukov N.V., Fetisova T.I. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2018;3(3):91–96 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96.
- Nikoghosyan S.O., Kuznetsov V.V., Zagastokov A.Z. Emergency and planned surgical treatment of neoplasms of the uterine appendages. *Obstetrics and Gynecology.* 2017;6:10–16 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.6.10-6.
- Protasova A.E., Tsyurdeyeva A.A., Tsyurdeyeva N.D., Solntseva I.A. Principles of diagnosis of ovarian neoplasms — minimization of errors. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(4):71–82 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68471-82.
- Gasparov A.S., Zhordania K.I., Pajanidi Ju.G., Dubinskaya E.D. Oncogynecological Aspects of Adnexal Masses. *Vestn Ross Akad Med Nauk.* 2013;68(8):9. (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v68i8.716.
- Jin J. Screening for Ovarian Cancer. *JAMA.* 2018;319(6):624. DOI: 10.1001/jama.2017.22136.
- Committee Opinion No. 716: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer in Women at Average Risk. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e146–e149. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002299.
- Clark-Pearson D., Soper J. *Gynecological Cancer Management: Identification, diagnosis and treatment.* 1st ed. Wiley-Blackwell, 2011. DOI: 10.1002/9781444307542.
- Abdulrahman G.O. Jr., McKnight L., Lutchnan Singh K. The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2014;53(3):376–81. DOI: 10.1016/j.tjog.2014.05.002.
- Egunova M.A., Kutsenko I.G. Comparative characteristics of the available laboratory tests and their combinations used in differential diagnosis of ovarian neoplasms. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2017;11(4):5–13 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.4.005-013.
- Taychinova S.F., Gantsev Sh.Kh., Mullagalina A.Z., Akberdina G.R. Ovarian Cysts in Menopausal Women (Literature Review). *Creative Surgery and Oncology.* 2019;9(2):144–150 (in Russ.). DOI: 10.24060/2076-3093-2019-9-2-144-150.
- Kobaidze E.G., Shashueina J.A., Zaplatina V.S. Ovarian tumors in patients of late reproductive age and patients in postmenopause. *Ural Medical Journal.* 2020;05(188):122–128 (in Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2020.05.26.
- Bandiera S., Aloisi A., Matarazzo M.G. et al. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. *Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia.* 2008 (Electronic resource.) URL: <https://www.researchgate.net/publication/287536509> (access date: 16.09.2022).
- King M.C., Marks J.H., Mandell J.B. New York Breast Cancer Study G. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science.* 2003;302(5645):643–646. DOI: 10.1126/science.1088759.
- Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol.* 2007;25(11):1329–1333. DOI: 10.1200/JCO.2006.09.1066.
- Timmerman D., Valent L., Bourne T.H. et al. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500–505. DOI: 10.1046/j.1469-0705.2000.00287.x.
- Azami S., Aoki Y., Iino M. et al. Useful aspects of diagnosis of imprint cytology in intraoperative consultation of ovarian tumors: comparison between imprint cytology and frozen sections. *Diagn Cytopathol.* 2018;46(1):28–34. DOI: 10.1002/dc.23844.
- Bingcheng Guo, Wei Lian, Shuai Liu et al. Comparison of diagnostic values between CA125 combined with CA199 and ultrasound combined with CT in ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2019;17(6):5523–5528. DOI: 10.3892/ol.2019.10264.
- Andreotti R.F., Timmerman D., Benacerraf B.R. et al. Ovarian-Adnexal Reporting Lexicon for Ultrasound: A White Paper of the ACR Ovarian-Adnexal

Reporting and Data System Committee. *J Am Coll Radiol.* 2018;15(10):1415–1429. DOI: 10.1016/j.jacr.2018.07.004.

25. Sopolova A.E., Dudina A.N. O-RADS and ADNEX MR scoring system: standardization of assessment and modern approaches to stratification of ovarian malignancy risks. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2019;13(4):345–353. DOI: 10.17749/2313-7347.2019.13.4.345-353.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Смирнова Анастасия Владимировна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; врач акушер-гинеколог гинекологического отделения № 1 стационара клинической ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; ORCID iD 0000-0002-6811-6830.

Малышкина Анна Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, медицинской генетики ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; директор ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; 153045, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20; ORCID iD 0000-0002-1145-0563.

Хрушкова Екатерина Павловна — ординатор ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России; 351609, Россия, г. Иваново, ул. Победы, д. 20.

Контактная информация: Смирнова Анастасия Владимировна, e-mail: anguseva@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 21.10.2022.

Поступила после рецензирования 16.11.2022.

Принята в печать 09.12.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Anastasia V. Smirnova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; obstetrician-gynecologist of Division No. 1 of the Clinical Hospital, V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; 20, Pobedy str., Ivanovo, 153045, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6811-6830.

Anna I. Malysheva — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Medical Genetics, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; Director of V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Maternity and Childhood; 20, Pobedy str., Ivanovo, 153045, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1145-0563.

Ekaterina P. Khrushkova — resident of the V.N. Gorodkov Ivanovo Research Institute of Motherhood and Childhood; 20, Pobedy str., Ivanovo, 351609, Russian Federation.

Contact information: Anastasia V. Smirnova, e-mail: anguseva@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 21.10.2022.

Revised 16.11.2022.

Accepted 09.12.2022.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-112-118

Вторичная профилактика опухолей репродуктивной системы у женщин, проживающих в городских и сельских условиях

И.П. Аминодова¹⁻³, М.Д. Васильев¹, Е.В. Макарова¹, В.И. Макарова¹¹ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко», Москва, Россия²АНО «Медицинский центр «Белая роза», Иваново, Россия³ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ особенностей диагностики заболеваний органов репродуктивной системы у женщин в зависимости от места проживания, медицинской активности и информированности женского населения, кадрового ресурса и оснащенности медицинских учреждений.

Материал и методы: проанализированы данные медицинских карт 9785 женщин, по собственному желанию обратившихся в медицинский центр для обследования. Всем пациенткам проведены гинекологический осмотр, кольпоскопия, жидкостная цитология, ультразвуковое исследование органов малого таза и молочных желез, маммография. Предложена к заполнению анкета, включающая вопросы об условиях жизни и труда, образе жизни, факторах риска развития злокачественных новообразований органов репродуктивной системы.

Результаты и обсуждение: женщины старше 40 лет больше озабочены состоянием своего здоровья, что требует поиска механизмов дополнительной мотивации женщин молодого и среднего репродуктивного возраста с целью увеличения скринингового охвата. Установлено, что отличия в организации вторичной профилактики онкологических заболеваний органов репродуктивной системы у жительниц города и села обусловлены влиянием демографических и социальных факторов, особенностями медицинской активности населения, кадровым дефицитом медицинского персонала. При разработке способов коррекции существующих недостатков в диагностике необходимо учитывать данные показатели.

Заключение: создание региональных центров женского здоровья, организованных на основе мультидисциплинарного комплексного подхода, позволит увеличить показатели диагностики новообразований органов репродуктивной системы на стадии предрака, обеспечить своевременное выявление и коррекцию факторов риска развития опухолей, обеспечить профилактику рецидивов и прогрессирования гиперпластических процессов органов репродуктивной системы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоли репродуктивной системы, профилактика, диагностика, организационные мероприятия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аминодова И.П., Васильев М.Д., Макарова Е.В., Макарова В.И. Вторичная профилактика опухолей репродуктивной системы у женщин, проживающих в городских и сельских условиях. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):112–118. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-112-118.

Secondary prevention of reproductive system tumors in women living in the urban and rural environments

I.P. Aminodova¹⁻³, M.D. Vasiliev¹, E.V. Makarova¹, V.I. Makarova¹¹N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation²Autonomous Non-commercial Organization Medical Center "White Rose", Ivanovo, Russian Federation³Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze specific aspects of diagnosing reproductive system disorders in women depending on the place of residence, medical activity and awareness of the female population, staffing resources and the availability of equipment in medical institutions.

Patients and Methods: the analysis covered medical records of 9,785 women who, at their own volition, visited the medical center for medical check-up. Gynecological examination, colposcopy, liquid-based cytology, pelvic and breast ultrasound examination, and mammography were performed in all patients. The patients were asked to fill out a questionnaire including the following data: conditions of life and work, lifestyle, and risk factors of malignant tumors of the female reproductive system.

Results and Discussion: women over 40 years of age were more concerned about their health status. Thus, it is necessary to find mechanisms for the additional motivation of women of early and middle reproductive age for expanding the screening coverage. It was found out that the differences in the organization of secondary prevention of reproductive system tumors in women living in the urban and rural environments are underpinned by the impact of demographic and social factors, characteristics of medical activity of the population, and staffing shortages in healthcare institutions. These aspects should be taken into consideration for developing methods aimed at overcoming the current failures in the diagnostic process.

Conclusion: the establishing of regional "Women's Health Centers" based on multi-disciplinary comprehensive approach will help to improve the detection of tumors of the female reproductive system at the pre-cancer stage, facilitate the timely identification and mitigation of the risk factors of tumor development, and to ensure the prevention of recurrences and progression of hyperplastic processes of the reproductive system in women.

KEYWORDS: tumors of reproductive system, prevention, diagnosis, organizational measures.

FOR CITATION: Aminodova I.P., Vasiliev M.D., Makarova E.V., Makarova V.I. Secondary prevention of reproductive system tumors in women living in the urban and rural environments. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):112–118 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-112-118.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные новообразования (ЗНО) — одна из ведущих проблем в мировой и отечественной медицине на протяжении уже нескольких десятилетий. В последние годы во многих странах, в том числе и в России, темпы роста онкологической заболеваемости женщин в несколько раз опережают этот показатель у мужчин [1, 2]. Прогрессивно увеличивающиеся показатели заболеваемости и смертности, трудности диагностики, сложное и дорогостоящее лечение, недостаточно удовлетворительные непосредственные и отдаленные его результаты свидетельствуют о том, что необходим поиск новых подходов к решению данной проблемы. Наиболее эффективным методом вторичной профилактики онкологических заболеваний служит диагностика заболеваний на стадии предрака или мини-инвазивной опухоли, что позволяет применить органосохраняющие методы лечения и улучшить качество жизни пациенток [3].

В среднем по России доля ЗНО, выявленных активно, составляет 27,5%, однако существуют значительные региональные различия этого показателя [4–6]. Остаются высокими показатели несвоевременной диагностики: в 2016 г. 20,5% всех ЗНО диагностированы при наличии отдаленных метастазов, в 2019 г. — 19,8% [7, 8].

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости среди женщин имеют ЗНО органов репродуктивной системы (39,1%). В 2019 г. в поздних стадиях выявлены 32,9% ЗНО шейки матки и 29,6% — молочных желез [9, 10]. В то же время показатели диагностики *cancer in situ* остаются неудовлетворительными: в 2016 г. данный показатель составил 1,2 на 100 впервые выявленных ЗНО, в 2019 г. увеличился лишь до 1,5; причем, если для шейки матки среднероссийский показатель к 2019 г. достиг 28,4 по сравнению с 25,1 в 2016 г., то в отношении рака молочной железы практически не изменился и составил 1,8 в 2019 г. против 1,3 в 2016 г. [11].

Цель исследования: анализ особенностей диагностики заболеваний органов репродуктивной системы у женщин в зависимости от места проживания, медицинской активности и информированности женского населения, кадрового ресурса и оснащенности медицинских учреждений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данные о состоянии органов репродуктивной системы пациенток были получены при клиническом обследовании и анализе медицинских карт 9785 пациенток медицинского центра (МЦ) «Белая роза», г. Иваново. Программа комплексного обследования, разработанная для благотворительных диагностических центров «Белая роза», включала гинекологический осмотр, расширенную кольпоскопию, исследование цервикального эпителия методом жид-

костной цитологии, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза (в режиме серой шкалы с цветовым доплеровским картированием) и молочных желез (серая шкала с компрессионной эластографией) с использованием ультразвукового сканера Logiq F8 (GE Healthcare, США), цифровую рентгеновскую маммографию с использованием цифровой маммографической системы Senographe Crystal (GE Healthcare, США) для пациенток старше 40 лет и по показаниям. Комплексное обследование проводили на 6–12-й день менструального цикла по предварительной записи. Все пациентки обратились за обследованием по собственному желанию.

Данные об условиях жизни и труда, образе жизни, факторах риска развития ЗНО органов репродуктивной системы получали путем социологического опроса по разработанной нами анкете.

Пациенток распределили в клинические группы в зависимости от места проживания: первую группу составили пациентки, проживающие в областном центре (n=6909), вторую группу — проживающие в районных центрах региона (n=1619) и третью — проживающие на селе (n=1257). Количественные показатели оценивали с применением среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), для качественных параметров использовали относительные частоты (%). Для определения статистической значимости различий полученных результатов применяли критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованы женщины в возрасте от 18 до 67 лет, в среднем $44,2 \pm 9,6$ года. Средний возраст достоверно не отличался в группах и составил $48,6 \pm 6,2$, $45,4 \pm 4,8$ и $46,5 \pm 3,6$ года в 1, 2, 3-й группах соответственно.

Жительницы областного центра обращались для обследования в плановом порядке в 85,7% случаев, что достоверно чаще по сравнению с пациентками из районных центров (70,1%, $p < 0,001$) и сельскими жительницами (66,3%, $p < 0,001$). Более года от последнего визита к специалисту и профилактического осмотра прошло у 40,7% сельских жительниц и 37,2% пациенток из районных центров, в то время как среди жительниц областного города этот показатель был существенно ниже (21,4%, $p < 0,001$).

Причиной обращения в медицинское учреждение для комплексного обследования более 80% респонденток указали желание пройти все диагностические мероприятия на базе одного лечебного учреждения по предварительной записи. Выявлены различия в мотивации обращения среди жительниц города и села. Так, среди горожанок 39,3% опрошенных обратились в МЦ для проведения цифровой рентгеновской маммографии и УЗИ из-за очереди

на данные исследования по месту жительства, 26,8% — мотивировали свое желание оснащением медицинского учреждения современным диагностическим оборудованием, 11,8% — не были удовлетворены качеством диагностики по месту жительства, 22,1% — хотели пройти дополнительное медицинское обследование, но не имели финансовой возможности для его проведения в частных медицинских центрах. Среди жительниц районных центров и сельской местности основной причиной для обращения в МЦ были отсутствие медицинских специалистов (24,4%) и длительное ожидание инструментального обследования (24,4%) по месту жительства, необходимость ехать в областной или районный центр для получения консультации врача или диагностики (20,9%). Наличие современного диагностического оборудования послужило причиной обращения в медицинское учреждение у 30,7% жительниц села.

Причиной раннего обращения за вторым мнением 32,1% опрошенных горожанок указали желание «проверить результаты предыдущего осмотра», 13,5% — указали, что не доверяют данным профилактического осмотра, проведенного по месту жительства, желанием «следить за своим здоровьем» мотивировали обращение 18,9% респонденток. Согласно полученным данным 64,5% жительниц областного центра, прошедших плановый профилактический осмотр по месту жительства, остались не удовлетворены его результатами, что послужило причиной повторного обращения.

Отсутствие жалоб со стороны органов репродуктивной системы отмечено практически с одинаковой частотой во всех исследуемых группах (39,3, 37,2 и 38,4% соответственно).

В структуре жалоб симптоматику со стороны молочных желез жительницы села (37,2%) отмечали чаще, чем симптомы со стороны половых органов (24,4%, $p < 0,001$). У городских жительниц частота жалоб со стороны молочных желез и половых органов достоверно не различалась и составила 28,6 и 32,1% соответственно. Мастодиния чаще служила поводом для обращения на обследование у жительниц села ($p < 0,001$), в то время как горожанки чаще обращались по поводу гинекологической симптоматики ($p < 0,001$).

Акушерско-гинекологический анамнез чаще был отягощен у жительниц областного центра (94,6%) по сравнению с жительницами районных центров (40,1%, $p < 0,001$) и села (39,5%, $p < 0,001$). Выявлены различия в структуре факторов риска гиперпластических заболеваний и ЗНО: у горожанок чаще отмечено позднее наступление менопаузы (25,0%) по сравнению с сельчанками (9,3%, $p < 0,001$), бесплодие (20,1% горожанок против 10,5% пациенток из сельской местности, $p < 0,001$), промискуитет (51,8% горожанок против 22,7% и 22,1% жительниц районных центров и сельской местности соответственно, $p < 0,001$).

У жительниц села чаще встречалось раннее менархе (14,0% против 3,6% горожанок, $p < 0,001$), раннее начало половой жизни (18,9% против 13,4% городских жительниц, $p < 0,001$), нарушения менструальной функции (26,7% против 17,9% горожанок, $p < 0,001$), нерегулярная половая жизнь (32,7% против 13,5%, $p < 0,001$).

Известно, что репродуктивное поведение женщины оказывает выраженное влияние на риск развития гиперпластических и неопластических процессов органов репродуктивной системы [15–19]. Большинство обследованных

во всех группах составили рожавшие женщины. Наибольшее число рожавших отмечено среди жительниц областного города (91,1%), несколько меньше — среди пациенток из районных центров (86,2%). Наименьшее число рожавших было среди сельчанок — 72,1%, что достоверно меньше, чем среди горожанок ($p < 0,001$). Поздние первые роды отмечены у городских жительниц по сравнению с сельчанками (10,5% против 7,1%, $p < 0,05$).

Обращала на себя внимание высокая частота прерывания беременности во всех исследуемых группах: 67,9% в областном центре, 70,4% в районных городах и 68,6% в сельской местности. Особого внимания заслуживает тот факт, что у каждой третьей респондентки в анамнезе отмечено более трех аборт (32,1, 30,4 и 31,4% соответственно).

Контрацептивное поведение также имело различия у городских и сельских жительниц. Женщины областного города использовали контрацепцию реже по сравнению с жительницами сельской местности (17,9% против 27,9%, $p < 0,001$). Частота применения внутриматочных контрацептивов (5,4% против 9,3%, $p < 0,001$) и гормональных методов контрацепции (7,1% против 14,0%, $p < 0,001$) также была ниже, в то время как частота применения барьерных методов (37,5% против 24,4%, $p < 0,001$) и незавершенного полового акта (32,1% против 24,4%, $p < 0,001$) была достоверно выше. Обращала на себя внимание высокая частота использования малоэффективных методов контрацепции (прерванный половой акт, календарный метод) во всех исследуемых группах (32,1% в областном центре, 24,5% в районных городах, 24,4% на селе).

Заместительную гормональную терапию (ЗГТ) горожанки и жительницы районных центров применяли чаще по сравнению с жительницами сельской местности (3,6% и 4,1% против 2,3%, $p < 0,01$). Примечательно, что часть респонденток применяли ЗГТ по рекомендации знакомых или после получения информации из Интернета, без предварительного обследования и консультации с врачом.

Частота хронических воспалительных заболеваний половых органов у респонденток из районных центров и сельской местности достоверно не различалась (26,9 и 24,4% соответственно, $p > 0,05$) и была выше по сравнению с жительницами областного центра (21,4%, $p < 0,05$). Гиперпластические процессы органов репродуктивной системы в анамнезе значительно чаще диагностировали у жительниц областного центра (51,8%) по сравнению с женщинами, проживающими в районных центрах (14,5%, $p < 0,001$), и жительницами села (8,1%, $p < 0,001$). Миому матки чаще диагностировали у горожанок и жительниц районных центров, чем у сельчанок (37,5% и 35,4% в областном и районных центрах соответственно против 24,4% на селе, $p < 0,001$), аналогичная ситуация отмечена в отношении гиперпластических процессов эндометрия (19,6% и 18,6% против 7,0%, $p < 0,001$). Эндометриоз наиболее часто диагностировали у жительниц областного центра (44,6%). Частота данного заболевания у женщин из районных городов составила 35,4% ($p < 0,001$), а среди сельских жительниц — 19,8% ($p < 0,001$ по сравнению с городскими жительницами).

Среди городских жительниц число женщин с повышенной массой тела составило 44,6% и было выше по сравнению с сельчанками (26,7%, $p < 0,001$). Кроме того, у горожа-

нок чаще, чем у жительниц села, встречались заболевания щитовидной железы (23,2% против 10,5%, $p < 0,001$) и желчнокаменная болезнь (14,3% против 7,0%, $p < 0,001$).

По нашему мнению, более высокая частота гиперпластических процессов органов репродуктивной системы у городских жительниц связана с особенностями структуры экстрагенитальной патологии. Как известно, «болезни цивилизации», включающие в себя избыточную массу тела, метаболический синдром, гипертоническую болезнь и сахарный диабет, относят к доказанным факторам риска развития гиперпластических и неопластических процессов [13, 14]. Полученные данные продемонстрировали более выраженную отягощенность данными факторами риска у жительниц городов.

Лечение по поводу патологических выделений из влагалища неоднократно получали 31,4% опрошенных сельских женщин и 32,9% респонденток из районных городов. Среди них каждая вторая отметила, что в большинстве случаев при рецидиве предпочитала не обращаться на повторный прием к специалисту, а применять ранее назначенные препараты. Частота аналогичного показателя среди жительниц Иванова была ниже, составив 17,9% ($p < 0,001$).

Лечение заболеваний шейки матки женщины, проживающие в областном центре, получали в течение жизни вдвое чаще по сравнению с жительницами районных центров и села (62,5% против 30,7% и 30,2%). Частота применения деструктивных методик составила 7,1% против 4,9% и 4,7% соответственно ($p < 0,001$). Показанием к лечению у большинства опрошенных послужила эрозия шейки матки, диагностированная при осмотре в зеркалах. Знали о роли вируса папилломы человека (ВПЧ) высокого канцерогенного риска в развитии цервикального рака и проходили ВПЧ-тестирование хотя бы раз в жизни по личной инициативе или по рекомендации врача 10,5% респонденток из областного центра. Среди жительниц районных городов и села аналогичный показатель был значительно ниже — 3,6 и 3,5% соответственно ($p < 0,001$).

Среди жительниц областного центра частота предраковых и преинвазивных заболеваний шейки матки (CIN и CIS) в анамнезе была выше по сравнению с женщинами из районных центров и села (2,8% против 1,4% и 1,5% и 0,4% против 0,1% и 0,1% соответственно). Мы полагаем, что это связано с более коротким диагностическим интервалом, обусловленным большей доступностью медицинской помощи для жителей города.

Проанализировано качество медицинской помощи городским и сельским женщинам с цервикальной интраэпителиальной неоплазией (CIN) на этапе верификации диагноза. Среди 130 пациенток с тяжелыми формами дисплазии (CIN II+) в городе проживали 69, а в сельской местности — 61 пациентка. Анализ длительности обследования этих пациенток показал, что средний срок от момента получения атипичного цитологического заключения до верификации диагноза у городских жительниц составил 30 ± 6 дней и был значительно меньше, чем у жительниц сельской местности (50 ± 5 дней).

Кольпоскопия в ходе обследования проведена у 44,9% женщин, проживающих в городе, частота ее выполнения у сельских жительниц оказалась достоверно ниже (26,9%, $p < 0,05$). Частота ВПЧ-тестирования среди городских пациенток в течение года перед обращением составила 20,3% против 9,8% среди сельских ($p < 0,001$), определение со-

стояния вагинального микробиома проведено у 17,4% городских и лишь у 3,5% сельских жительниц ($p < 0,05$). Забор материала для гистологического исследования проведен в амбулаторных условиях у 46,3% городских и лишь у 12,3% сельских пациенток. При этом кольпоскопическая навигация при выполнении биопсии отмечена только у женщин, манипуляцию которым проводили в амбулаторных условиях.

Эксцизионная биопсия при высокоатипичном цитологическом заключении выполнена у 27,5% женщин в городе и 8,3% в сельской местности. Особого внимания заслуживает то, что у 8,7% городских и 9,8% сельских женщин проведено только диагностическое выскабливание без биопсии шейки матки. УЗИ малого таза с оценкой состояния эндометрия перед проведением биопсии проведено у 17,4% женщин в городе и лишь у 3,5% пациенток из сельской местности ($p < 0,05$).

Инструментальное обследование молочных желез с атипичными результатами исследования цервикальных мазков проведено у 20,3% городских и 19,0% сельских пациенток. Полученные данные позволяют говорить об отсутствии комплексного подхода к проблеме и обуславливают недостаточную частоту обнаружения злокачественных опухолей на преинвазивном этапе.

Лактация отсутствовала значительно чаще среди респонденток областного центра по сравнению с жительницами районных городов (21,4% против 12,1%, $p < 0,001$) и села (7,0%, $p < 0,001$). Травмы молочных желез достоверно чаще регистрировались в анамнезе у сельчанок по сравнению с горожанками и жительницами районных центров (12,8% против 7,1% и 4,8% соответственно, $p < 0,001$). Отягощенная наследственность по раку молочной железы чаще отмечена у жительниц областного центра, чем у жительниц районных городов и села (14,3% против 4,8% и 4,7% соответственно, $p < 0,001$). Операции на молочных железах по поводу узловых образований, кист или мастита перенесли в течение жизни 14,3% опрошенных из областного центра, число таковых в районных городах и в сельской местности было достоверно ниже (4,1% и 5,8% соответственно, $p < 0,001$).

Частота узловых образований молочных желез у женщин в сельской местности превышала аналогичный показатель у пациенток из районных городов (8,0% против 5,9%, $p < 0,05$) и была несколько выше по сравнению с обследованными из Иванова (6,6%, $p > 0,05$). Достоверных различий в структуре других гинекологических заболеваний и болезней молочных желез в зависимости от места проживания не выявлено.

Среди 270 пациенток с узловыми образованиями молочных желез 132 проживали в городе, 138 — в сельской местности. Сроки от момента определения клинических или инструментальных признаков заболевания до консультации онколога составили в городских условиях 17 ± 6 дней, в сельских — 34 ± 5 дней. Срок от момента подозрения на узловую форму заболевания до выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии составил более двух месяцев у 34,8% женщин, проживающих в городе, и у 54,9% обследованных из сельской местности; до проведения трепан-биопсии — у 37,1 и 50,7% соответственно.

По результатам комплексного обследования только у 21,9% городских и 22,1% сельских жительниц не выявлено заболеваний органов репродуктивной системы. ЗНО диагностированы у 1,2% обследованных. В структуре

доброкачественных заболеваний во всех исследуемых группах преобладали гинекологические болезни, составившие соответственно 42,9, 44,0 и 44,6% у жительниц областного центра, районных городов и сельской местности, в том числе сочетанные заболевания половых органов диагностированы у 22,7% городских и 22,9% сельских женщин. Сочетание болезней молочных желез и половых органов отмечено у 34,1% обследованных, проживающих в областном городе, у 32,7% жительниц районных городов и у 32,1% сельских пациенток.

Анализ данных анкетирования об образе жизни показал, что у 68,2% жительниц областного центра был малоподвижный образ жизни, что достоверно чаще по сравнению с женщинами из районных городов (42,1%, $p < 0,001$) и сельской местности (18,5%, $p < 0,001$). Посещали фитнес-центры только 18,1 и 21,7% жительниц областного и районных городов соответственно. Большинство жительниц села считали свою физическую активность достаточной (68,8%), занимались дополнительно 3,6% респонденток. Прогулки с целью повышения физической активности использовали 60,2% жительниц сельской местности, тогда как горожанки гуляли достоверно реже: в районных городах — 48,2% ($p < 0,001$), в областном центре — 33,8% ($p < 0,001$ по сравнению с другими группами).

Соблюдали режим сна более половины сельских женщин (51,8%), у городских жительниц аналогичный показатель был значительно ниже и составил 35,2% в районных центрах и 20,5% в областном городе ($p < 0,001$). Сходная закономерность отмечена в отношении режима питания: жительницы села и районных городов соблюдали режим приема пищи достоверно чаще по сравнению с женщинами из областного центра (45,9% и 45,1% против 32,1%, $p < 0,001$). Среди курящих считали необходимым отказ от курения для сохранения здоровья 6,5% жительниц Иванова, 7,1% респонденток из районных городов и 5,8% сельских женщин. Готовность полностью отказаться от употребления алкоголя отметили 14,5% горожанок и 10,5% жительниц сельских районов. Соблюдение определенных принципов питания с целью улучшения здоровья (вегетарианство, сыроедение, кетодиета) жительницы городов практиковали достоверно чаще по сравнению с женщинами из сельской местности (10,7% против 3,7%, $p < 0,001$). Жительницы села и районных городов с целью коррекции питания считали более правильным соблюдение постов и использовали данную методику чаще, чем опрошенные из областного города, — 11,9% и 10,4% против 6,1% ($p < 0,001$).

С целью коррекции психического состояния 32,1% городских женщин считали необходимым получение положительных эмоций с помощью общения, хобби, искусства, что достоверно больше по сравнению с сельскими респондентками (18,5%, $p < 0,001$). Жительницы сельской местности чаще применяли с аналогичной целью духовные практики и обращались к религии: соответственно 20,4% против 14,0% горожанок ($p < 0,01$).

Медицинская активность городских и сельских жительниц также различалась: профилактические осмотры регулярно проходили 44,8 и 48,2% женщин областного и районных городов и 18,5% женщин, проживающих на селе ($p < 0,001$). Самолечение практиковали с одинаковой частотой городские и сельские женщины: 20,5, 20,7 и 20,4% респонденток из областного центра, районных городов и села соответственно.

Обращала на себя внимание низкая медицинская активность и сознательность пациенток. Только 37,7% женщин, проживающих в городе, и 30,2% сельских респонденток соблюдали сроки и объемы диспансерного наблюдения. Пациентки мотивировали несоблюдение рекомендаций высокой стоимостью контрольного ВПЧ-тестирования, длительным ожиданием талона на проведение инструментального обследования, отсутствием информации о необходимости наблюдения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Женщины старше 40 лет более озабочены собственным здоровьем, поэтому необходим поиск дополнительной мотивации для медицинского обследования женщин молодого и активного репродуктивного возраста.

Жительницы крупных городов чаще обращаются для обследования по собственной инициативе по сравнению с женщинами, проживающими в сельской местности, однако меньше доверяют результатам обследований, что приводит к необоснованному их повторению. Увеличение частоты диагностических мероприятий у небольшой части населения не влияет на эффективность диагностики и профилактики ЗНО, но сопровождается увеличением экономической нагрузки на первичное звено медицинской помощи. Внедрение единой медицинской информационной системы позволит врачу своевременно получать информацию об оказанных услугах и их результатах, ограничивая нецелевое использование инструментальных, лабораторных и кадровых ресурсов.

Отличия в организации вторичной профилактики онкологических заболеваний среди жительниц города и села обусловлены влиянием демографических и социальных факторов, особенностями медицинской активности населения, недостаточной онкологической настороженностью, кадровым дефицитом. Эти показатели необходимо учитывать при разработке скрининговых и диагностических мероприятий для коррекции существующих недостатков. Одним из вариантов решения проблемы может быть создание региональных центров женского здоровья, что позволит повысить эффективность диагностики предраковых состояний и ЗНО органов репродуктивной системы, предупредить их рецидивирование и прогрессирование гипер- и диспластических процессов, обеспечить своевременное выявление и коррекцию факторов риска развития опухолей органов репродуктивной системы.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.М. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2019.
- Подгорнова А.А., Степанова А.В., Разумова М.С. Сравнительный анализ злокачественных новообразований у мужчин и женщин в зависимости от локализации по данным Росстата за 2016–2019 гг. В кн.: Материалы II Международной научно-практической конференции «Бородинские чтения», посвященной 85-летию Новосибирского государственного медицинского университета. Новосибирск: ИПЦ НГМУ; 2020;2:120–124.
- Каприн А.Д., Рожкова Н.И. Рак молочной железы. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
- Барчук А.А., Раскина Ю.В., Смирнова О.В. и соавт. Скрининг онкологических заболеваний на уровне государственных программ: обзор, рекомендации и управление. Общественное здоровье. 2021;1(1):19–31. DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-19-31.

5. Захарченко О.О., Терентьева Д.С., Сураева Н.А., Комаров Ю.И. Выявляемость злокачественных новообразований в процессе диспансеризации взрослого населения в Северо-Западном федеральном округе в 2016–2019 годах. Социальные аспекты здоровья населения. 2021;67(6):5. DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-5.
6. Чимитдоржиева Т.Н. Рак шейки матки у женщин Дальневосточного федерального округа (заболеваемость и смертность). Опухоли женской репродуктивной системы. 2020;16(2):50–54. DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-50-54.
7. Чернобровкина А.Е. Вклад диспансеризации взрослого населения в раннее выявление онкологических заболеваний женских половых органов. Профилактическая медицина. 2022;25(1):7–13. DOI: 10.17116/profmed202250117.
8. Држевецкая К.С., Корженкова Г.П. Проведение скрининга рака молочной железы в условиях неблагоприятной эпидемиологической ситуации COVID-19. Исследования и практика в медицине. 2021;8(3):34–44. DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-3.
9. Кочиева М.Л. Скрининг в онкологии. Современное состояние проблемы. Справочник врача общей практики. 2020;4:4–12. DOI: 10.33920/med-10-2004-01.
10. Зенько Л.И., Макарова И.П. Опыт проведения скрининговых мероприятий в центре скрининга и ранней диагностики рака. Военная медицина. 2021;1(58):127–131.
11. Каприн А.Д., Мамонтов А.С., Александрова Л.М.. Влияние пандемии COVID-19 на диагностику злокачественных новообразований в ходе профилактических медицинских осмотров. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2021;10(6):77–82. DOI: 10.17116/oncolog20211006177.
12. Чернобровкина А.Е. Место профилактики онкогинекологических заболеваний в работе женской консультации. Профилактическая медицина. 2021;24(11):74–79. DOI: 10.17116/profmed20212411174.
13. Ожорбаев М.Т. Роль ожирения в течении рака молочной железы. Современные проблемы науки и образования. 2021;2:132. DOI: 10.17513/spno.30627.
14. Бурчаков Д.В. Новые и модифицируемые факторы риска заболеваний молочной железы. Эффективная фармакотерапия. 2017;25:22–27.
15. Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Ашрафян Л.А., Сухих Г.Т. Эпигенетика в гинекологии и онкогинекологии: WIF и реальность. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2018;1(19):18–26.
16. Радзинский В.Е. Медицина молочной железы и гинекологические болезни. М.: Status Praesens; 2017.
17. Берлев И.В., Урманчеева А.Ф. Рак шейки матки. СПб.: Эко-Вектор; 2018.
18. Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинко-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М.; 2017.
19. Человечкова К.Д., Жербаков А.Ю., Комарова А.Е., Мануева Р.С. Анализ структуры и динамики гинекологической заболеваемости и экстрагенитальной патологии среди сельских женщин. Acta Biomedica Scientifica. 2020;5(5):7–11. DOI: 10.29413/ABS.2020-5.5.1.
5. Zakharchenko O.O., Terent'eva D.S., Suraeva N.A., Komarov Yu.I. Detectability of malignant neoplasms in the process of medical examination of the adult population in the Northwestern Federal District in 2016–2019. Social aspects of public health. 2021;67(6):5 (in Russ.). DOI: 10.21045/2071-5021-2021-67-6-5.
6. Chimitdorzhieva T.N. Cervical cancer in women of the Far Eastern Federal District (morbidity and mortality). Tumors of the female reproductive system. 2020;16(2):50–54 (in Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2020-16-2-50-54.
7. Chernobrovkina A.E. Role of adult population screening in the early detection of female genital cancer. Profilakticheskaya Meditsina. 2022;25(1):7–13 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed202250117.
8. Drzhevetskaya K.S., Korzhenkova G.P. breast cancer screening during the adverse covid-19 epidemiological situation. Research and Practical Medicine Journal. 2021;8(3):34–44 (in Russ.). DOI: 10.17709/2410-1893-2021-8-3-3.
9. Kochieva M.L. Cancer screening. Current state of the problem. Journal of Family Medicine. 2020;4:4–12 (in Russ.). DOI: 10.33920/med-10-2004-01.
10. Zenko L.I., Makarova I.P. Experience in conducting screening activities at the cancer screening and early diagnosis center. Voyennaya meditsina. 2021;1(58):127–131 (in Russ.).
11. Aleksandrova L.M., Mamontov A.S., Kaprin A.D. The impact of the COVID-19 pandemic on the diagnosis of malignant neoplasms during preventive medical examinations. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2021;10(6):77–82 (in Russ.). DOI: 10.17116/oncolog20211006177.
12. Chernobrovkina A.E. Role of gynecological cancer prevention in the work of women's health organization. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(11):74–79 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed20212411174.
13. Ozhorbaev M.T. The role of obesity in the course of breast cancer. Modern problems of science and education. 2021;2:132 (in Russ.). DOI: 10.17513/spno.30627.
14. Burchakov D.V. New and modifiable risk factors for breast disease. Effective pharmacotherapy. 2017;25:22–27 (in Russ.).
15. Kiselev V.I., Muizhnek E.L., Ashrafyan L.A., Sukhikh G.T. Epigenetics in gynecology and oncogynecology: WIF and reality. Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Education. 2018;1(19):18–26 (in Russ.).
16. Radzinsky V.E. Breast medicine and gynecological diseases. Moscow: Status Praesens; 2017 (in Russ.).
17. Berlev I.V., Urmanceeva A.F. Cancer of the cervix. St. Petersburg: Eco-Vector; 2018 (in Russ.).
18. Korolenkova L.I. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. M.; 2017 (in Russ.).
19. Chelovechkova K.D., Zherbakov A.Y., Komarova A.E., Manueva R.S. Analysis of the Structure and Dynamics of Gynecological Morbidity and Extragenital Pathology in Rural Women. Acta Biomedica Scientifica. 2020;5(5):7–11 (in Russ.). DOI: 10.29413/ABS.2020-5.5.1.

References

1. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.M. Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality). Moscow: MNIOI im. P.A. Herzen branch of the Federal State Budgetary Institution "NMITS Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2019 (in Russ.).
2. Podgornova A.A., Stepanova A.V., Razumova M.S. Comparative analysis of malignant neoplasms in men and women depending on localization according to Rosstat data for 2016–2019. In: Proceedings of the II International Scientific and Practical Conference "Borodino Readings", dedicated to the 85th anniversary of the Novosibirsk State Medical University. Novosibirsk: CPI NGMU; 2020;2:120–124 (in Russ.).
3. Kaprin A.D., Rozhkova N.I. Mammary cancer. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
4. Barchuk A.A., Raskina Yu.V., Smirnova O.V. et al. Cancer screening at the level of state programs: review, recommendations and management. Public health. 2021;1(1):19–31 (in Russ.). DOI: 10.21045/2782-1676-2021-1-1-19-31.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аминодова Изабелла Петровна — к.м.н., научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; главный врач АНО «Медицинский центр «Белая роза»; 153000, Россия, г. Иваново, ул. Станкостроителей, д. 4; доцент кафедры акушерства и гинекологии факультета последипломного образования ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, Шереметевский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-0017-2836.

Васильев Михаил Дмитриевич — к.м.н., научный сотрудник, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1646-7345.

Макарова Екатерина Владимировна — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-3767-8475.

Макарова Вероника Игоревна — младший научный сотрудник, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко»; 105064, Россия, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-5276-2133.

Контактная информация: Аминодова Изабелла Петровна, e-mail: aminodovsi@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила: 10.03.2023.

Поступила после рецензирования: 04.04.2023.

Принята в печать: 27.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Izabella P. Aminodova — C. Sc. (Med.), researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; 12, build. 1, Vorontsovo Pole, Moscow, 105064, Russian Federation; Chief Physician of Autonomous Non-commercial

Organization Medical Center "White Rose"; 4, Stankostroiteley str., Ivanovo, 153000, Russian Federation; associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremet'evskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0017-2836.

Mikhail D. Vasiliev — C. Sc. (Med.), researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; 12, build. 1, Vorontsovo Pole, Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1646-7345.

Ekaterina V. Makarova — C. Sc. (Med.), senior researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; 12, build. 1, Vorontsovo Pole, Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3767-8475.

Veronika I. Makarova — junior researcher, N.A. Semashko National Research Institute of Public Health; 12, build. 1, Vorontsovo Pole, Moscow, 105064, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5276-2133.

Contact information: Izabella P. Aminodova, e-mail: aminodovsi@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received: 10.03.2023.

Revised: 04.04.2023.

Accepted: 27.04.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-119-125

Актуальные вопросы гигиены девочек и девушек-подростков (обзор литературы)

О.Ю. Милушкина¹, Е.В. Сибирская¹⁻³, П.Ф. Курбанова¹¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; Москва, Россия³ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Гигиена детей и подростков — область профилактической медицины, задачами которой являются сохранение и укрепление здоровья, поддержка оптимального уровня функций и благоприятного развития организма детей и подростков. Обучение правильным гигиеническим навыкам следует начинать с детского возраста, в чем большую роль играет вовлеченность и информированность родителей. При становлении репродуктивной функции женщины активно меняется гормональный фон и микробная экосистема влагалища. Несоблюдение правил личной гигиены является предрасполагающим фактором развития воспалительных заболеваний, в том числе вульвовагинита. С целью предупреждения возникновения данных заболеваний ключевое значение имеет репродуктивное просвещение не только молодежи, но и всех слоев населения. Целенаправленное формирование сознательного отношения к своему здоровью, понимание и умение пользоваться средствами личной гигиены остаются важным аспектом в развитии женского организма. Гигиеническое воспитание как способ информирования детей, подростков и их родителей — один из элементов государственной политики в отношении сохранения здоровья подрастающего поколения, что обеспечивается реализацией образовательных программ на уровне среднего общего образования, среднего и высшего профессионального образования, в том числе путем развития компетенций, входящих в профессиональные стандарты медицинского профиля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: личная гигиена, девочки, воспалительные заболевания, вульвовагинит, гигиеническое воспитание.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Милушкина О.Ю., Сибирская Е.В., Курбанова П.Ф. Актуальные вопросы гигиены девочек и девушек-подростков (обзор литературы). РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):119–125. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-119-125.

Topical issues concerning hygiene of girls and adolescent girls (literature review)

O.Yu. Milushkina¹, E.V. Sibirskaia¹⁻³, P.F. Kurbanova¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Russian Children's Clinical Hospital, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation³A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Hygiene of children and adolescents is an area of preventive medicine, the tasks of which are to maintain and strengthen health, support the optimal level of functions and favorable body development. Teaching proper hygiene skills should begin from childhood, in which the involvement and awareness of parents plays an important role. With the formation of a woman's reproductive function, the hormonal background and the vaginal microbiome are actively changing. Non-compliance with the rules of personal hygiene is a predisposing factor in the development of inflammatory diseases, including vulvovaginitis. In order to prevent the occurrence of these diseases, reproductive education is of key importance not only for young people, but also for all segments of the population. Targeted formation of a conscious attitude to one's health, understanding and ability to use personal hygiene products remains an important aspect in the development of the female body. Hygienic education as a way of informing children, adolescents and their parents is one of the elements in state policy regarding the health maintenance of the younger generation. It is ensured by the implementation of educational programs at the level of secondary general education, secondary and higher professional education, including through the development of competencies in professional standards of medical profile.

KEYWORDS: personal hygiene, girls, inflammatory diseases, vulvovaginitis, hygienic education.

FOR CITATION: Milushkina O.Yu., Sibirskaia E.V., Kurbanova P.F. Topical issues concerning hygiene of girls and adolescent girls (literature review). Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):119–125 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-119-125.

ВВЕДЕНИЕ

В современном мире профилактическая медицина не теряет своей актуальности и продолжает играть ведущую роль в сохранении и укреплении здоровья различ-

ных групп населения, включая подрастающее поколение. Важной частью профилактической медицины является личная гигиена, которая играет значительную роль на протяжении всего периода развития женского организма. Гиги-

ена детей и подростков — важное направление профилактической медицины, в рамках которого изучаются условия окружающей среды и деятельности детей, а также их влияние на здоровье и функциональное состояние растущего организма и разрабатываются научные основы и практические меры, направленные на сохранение и укрепление здоровья, поддержку оптимального уровня функций и благоприятного развития организма детей и подростков [1].

Принципы гигиены девочек и девушек-подростков

Защита здоровья детей и подростков имеет большое значение для предотвращения развития заболеваний во взрослом периоде их жизни и сохранения репродуктивного потенциала, что в свою очередь определяет развитие экономической и трудовой составляющей страны, ее национальную безопасность. В частности, важной частью профилактики гинекологической патологии является интимная гигиена, включающая в себя уход за наружными половыми органами, что способствует оптимальному функционированию женской половой системы. Выделены следующие принципы женской гигиены: минимизация контакта половых путей со случайной микрофлорой, оптимальность, соответствие принципам асептики, сохранение целостности естественных барьеров, свобода выбора стиля гигиенического поведения и адекватность [2]. Для осуществления данных принципов необходимо поддерживать чистоту наружных половых органов, предупреждать развитие микротравм, исключать чрезмерность гигиенического ухода, быть информированными о достоинствах и недостатках гигиенических методов.

Среди девочек младшего возраста, а также девочек-подростков необходим контроль за правильной гигиеной со стороны родителей. Именно родители, особенно матери, играют важную роль в формировании сознательного отношения к здоровью, умению и правильному использованию средств личной гигиены. Однако, к сожалению, не все родители в достаточной мере осведомлены о правильном гигиеническом уходе. В связи с этим можно выделить основные правила гигиенического ухода:

- ♦ желателен ежедневный гигиенический душ с использованием непарфюмированного мыла или крема на водной основе с последующим бережным, но тщательным высушиванием тела мягким полотенцем;
- ♦ правильное использование мягкой туалетной бумаги в направлении спереди назад;
- ♦ ношение комфортного хлопчатобумажного нижнего белья, не создающего трения и повышенной влажности;
- ♦ использование специальных средств при стирке нижнего белья и его тщательное полоскание;
- ♦ избегание химических добавок и пенящихся средств с отдушками при принятии ванны;
- ♦ обязательный душ и обмывание наружных половых органов после плавания в водоемах и бассейнах;
- ♦ ношение свободной одежды из натуральных материалов, использование для сна свободной пижамы либо длинной ночной рубашки.

Возрастные особенности гигиены девочек и девушек-подростков

Одним из ключевых периодов развития девочек является половое развитие, которое сопровождается гло-

бальными изменениями многих структур на уровне всех систем организма, особенно в репродуктивной сфере. Особенностью развития репродуктивной функции является активно изменяющийся гормональный фон. Физиологическая эстрогенизация женского организма приводит к увеличению толщины эпителиального слоя влагалища, а в клетках вагинального эпителия накапливается гликоген, который является идеальным субстратом для роста лактобактерий, увеличивается количество рецепторных участков для адсорбирования лактобактерий с последующей их колонизацией. Гликоген под действием амилазы влагалищной жидкости претерпевает гидролитическое расщепление до декстринов и дисахарида мальтозы. Мальтоза в дальнейшем расщепляется на две молекулы глюкозы, которая используется лактобактериями в соответствующих видах брожения [3]. Конечным продуктом брожения является молочная кислота, которая обладает защитной функцией в виде антимикробного действия. Таким образом, происходит сдвиг вагинальной среды в кислую сторону (рН до 3,8–4,5). При таком рН молочная кислота обладает бактерицидным действием, подавляя баквагиноз-ассоциированные бактерии.

Поддержание нормального биоценоза влагалища определяется количеством и видами лактобактерий, морфологическими и гистологическими особенностями влагалища и шейки матки, а также биохимическими свойствами вагинальной жидкости. Состав вагинальной жидкости является многокомпонентным и включает в себя слизь, продуцируемую цервикальными железами, слущенный эпителий стенок влагалища, фагоциты, макрофаги, фрагменты клеток, подвергшихся аутолизу, микроорганизмы. В норме выделения из половых путей прозрачные, жидкой консистенции и без запаха. Количество выделений меняется в зависимости от фазы менструального цикла. После менструации их мало, в середине цикла — много, они прозрачные. Перед менструацией их количество уменьшается, но они становятся более густыми. Микроэкосистема влагалища представляет собой целостную систему, которая зависит от всех ее составляющих. Кроме этого, она способна к саморегулированию, что обеспечивается взаимодействием иммунной и репродуктивной систем.

При наступлении менархе девушки-подростки сталкиваются с новыми задачами гигиенического ухода, связанными с применением средств сбора менструальной крови, особым режимом самостоятельного ежедневного ухода. Небрежное отношение к интимной гигиене в этот период способствует более высокому риску развития инфекций ввиду раздражающего действия менструальной крови, пониженных барьерных свойств кожи и слизистых оболочек гениталий.

Вульвовагинит и нарушения правил личной гигиены

Этиология, клиника и диагностика вульвовагинита

Низкий уровень соблюдения правил личной гигиены у девочек является одним из факторов, который способствует развитию воспалительных заболеваний. Наиболее распространенной гинекологической патологией у девочек и девушек подросткового возраста является вульвовагинит. Данное заболевание, по разным источникам, встречается в 12–93% случаев, причем в 60% случаев вульвовагинит переходит в рецидивирующую форму

[4, 5]. Анатомические, физиологические и поведенческие факторы создают благоприятные условия для сохранения и размножения микроорганизмов в вульве и влагалище, вызывая нарушение равновесия микробиоты влагалища [6]. В препубертатном периоде гипострогенное состояние повышает восприимчивость слизистой оболочки влагалища к инфекции [7]. Слизистая влагалища тонкая и обладает нейтральной или щелочной средой по причине несформировавшейся микрофлоры, которая в норме обеспечивает колониальную резистентность. Другими факторами риска являются слаборазвитые малые половые губы, отсутствие жировой прослойки в области больших половых губ и лобковых волос, чувствительность кожи вульвы. Кроме этого, анатомическая близость урогенитальной области и анального отверстия также является важным фактором риска развития вульвовагинита. При неправильной гигиене наружных половых органов возможна контаминация фекальными массами вульвы и влагалища [8].

Этиология вульвовагинита у девочек препубертатного возраста и девочек-подростков различается. Выделяют неспецифические и специфические причины вульвовагинита. Первые в свою очередь подразделяются на первичные и вторичные, инфекционные и неинфекционные. Неспецифический вульвовагинит наиболее распространен, на его долю приходится до 75% случаев [9, 10]. Происходит раздражение чувствительной неэстрогенизированной кожи ребенка препубертатного возраста, причем обычно вагинальный посев отрицателен на наличие каких-либо патогенов. Инфекционной причиной неспецифического вульвовагинита являются бактерии. Патогенами выступают микроорганизмы, представляющие кишечную, орофарингеальную и эпидермальную флору. Наиболее распространенными возбудителями являются *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Shigella spp.* [11, 12]. Следует помнить, что обострение экстрагенитальной патологии приводит к ослаблению общего иммунитета, активизации условно-патогенных микроорганизмов, возможному инфицированию патогенной флорой. Такая клиническая ситуация часто способствует возникновению рецидивов бактериальных вульвовагинитов.

S. Vaka et al. [13] идентифицировали патогены, выделенные у девочек препубертатного и пубертатного возраста с признаками и симптомами вульвовагинита (n=2314, возраст от 2 до 16 лет). Было выявлено, что у девочек препубертатного возраста наиболее распространенными патогенами были условно-патогенные колиморфные бактерии (*Enterococcus faecalis*, *E. coli*, *Proteus mirabilis* и т. д.), в то время как девушки подросткового периода были более предрасположены к развитию бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза.

В другом исследовании изучали характеристики вагинальных микробиомов путем секвенирования области V3-V4 гена 16S рДНК у девочек препубертатного возраста с вульвовагинитом и без него. Авторы показали, что в здоровом вагинальном тракте девочек преобладали *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Ezakiella* и *Peptoniphilus spp.* с большим разнообразием микробиот. В микробиоте, связанной с вульвовагинитом, преимущественно обнаруживались *Streptococcus*, *Prevotella*, *Haemophilus* и *Granulicatella spp.* с меньшим разнообразием, чем у здоровых девочек [14]. Авторы пришли к выводу, что вагинальная микробиота,

связанная с вульвовагинитом, резко отличалась от нормальной микробиоты и основные возбудители не были колиморфными бактериями. Однако исследование включало в себя лишь 24 образца влагалищных мазков, отобранных у девочек в возрасте от 3 до 9 лет. Таким образом, получены противоречивые данные о выявляемых патогенных микроорганизмах, участвующих в развитии вульвовагинитов у девочек препубертатного возраста. Необходимы дополнительные исследования для определения нормальной и патогенной вагинальной флоры у данной группы пациенток.

Нередко у детей могут развиваться вульвовагиниты, вызванные глистной инвазией. Превалирует энтеробиоз, обусловленный *Enterobius vermicularis*, при котором родители отмечают нарушения сна детей из-за сильного зуда и боли в области наружных половых органов и влагалища.

Вульвовагинит также может быть вызван наличием инородного тела во влагалище. Возникает асептическое воспаление и нередко присоединяется инфекция, чаще смешанного характера. Клинически данная ситуация проявляется наличием хронических гнойно-кровянистых выделений с неприятным запахом, которые вызывают раздражение кожи промежности и перианальной области. Часто возникает задержка в постановке диагноза, и необнаруженные тела во влагалище могут стать причиной таких осложнений, как стеноз влагалища, пузырно-влагалищный свищ, образование абсцесса и т. д. В качестве метода диагностики возможно применение вагиноскопии под общей внутривенной анестезией.

Говоря о группе специфических вульвовагинитов, следует упомянуть о микотическом вульвовагините, вызванном *Candida albicans*, который является наиболее распространенным видом вульвовагинита у девочек-подростков. Пациентки в основном жалуются на «творожистые» выделения из половых путей, зуд в области наружных половых органов, усиливающийся вечером и ночью.

У девочек старших возрастных групп чаще всего диагностируется бактериальный вагиноз, его частота встречаемости у подростков в возрасте 14–19 лет составляет 23% [12]. Полимикробная инфекция при этом заболевании приводит к изменению микрофлоры влагалища, характеризующейся уменьшением количества лактобацилл и чрезмерным ростом факультативно-анаэробных организмов. К таким микроорганизмам, как правило, относят грамотрицательные палочки: *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus*, *Fusobacterium spp.*, *Atopobium vaginae*, *Ureaplasma* и др. [12, 15]. В клинических условиях диагноз может быть поставлен на основании критерия Amsel, при наличии не менее трех из четырех признаков:

- ♦ гомогенные, водянистые выделения из влагалища;
- ♦ значение pH вагинального отделяемого >4,5;
- ♦ положительный аминный тест (появление запаха гнилой рыбы при добавлении к влагалищному отделяемому капли 10% раствора гидроксида калия);
- ♦ обнаружение «ключевых» клеток в мазках, окрашенных по Граму.

Также к другим вульвовагинитам специфической этиологии относят трихомонадный вульвовагинит, гонорею, хламидийный вульвовагинит, вирусные вульвовагиниты (герпетический, вызванный вирусом папилломы человека) и т. д.

Общими клиническими симптомами вульвовагинита могут быть выделения из влагалища, зуд и жжение, ги-

перемия и отечность слизистой оболочки вульвы и влагалища, дизурия, болезненность, диспареуния у пациенток, ведущих половую жизнь [16].

Необходимо собрать подробный анамнез, который включает в себя информацию о продолжительности симптомов, характере выделений, предшествующем лечении, гигиенических привычках. Следует провести вначале общий физикальный, а затем гинекологический осмотр, при котором оценивается степень полового развития, выраженность повреждений кожи и слизистых, наличие вторичных экскориаций, характер и количество выделений, аномалии гименального кольца, присутствие признаков травмы. Рекомендуются также обратить внимание на наличие или отсутствие провоцирующих факторов, таких как недостаточное соблюдение правил личной гигиены или ее чрезмерность, ношение тесной одежды, синтетического белья, влияние разных химических детергентов (мыло, пена для ванн, средства для стирки), начало половой жизни. Дифференциальный диагноз вульвовагинита включает в себя инфекцию мочевыводящих путей, псориаз, экзему, контактный дерматит, пузырно-влагалищный рефлюкс, системные заболевания (болезнь Кавасаки, болезнь Крона) и т. д. [8]. У подростков, ведущих половую жизнь, обязательным является исключение инфекции, передающейся половым путем. При подозрении на наличие инородного тела во влагалище возможно применение вагиноскопии под общей внутривенной анестезией.

Подходы к лечению вульвовагинита

Первым этапом лечения детского вульвовагинита является обучение гигиене наружных половых органов. Специфическая терапия же требуется при подтверждении наличия патогенных микроорганизмов. При вульвовагинитах глистной этиологии проводится дегельминтная терапия. Учитывая высокий риск повторного заражения, обязательно следует проводить профилактическое лечение всех членов семьи. При микотическом вульвовагините применяют местные и пероральные азолы, причем обе группы обладают аналогичной эффективностью. Чаще всего назначается однократный прием флуконазола 150 мг, при его неэффективности вторая доза, принятая через 3 дня, увеличивает частоту излечения с 67 до 80% [17]. При трихомонадном вульвовагините применяют противопротоzoные препараты местного и общего действия (метронидазол или тинидазол).

Многие исследования показали, что применение пробиотиков, вводимых как перорально, так и вагинально, эффективно в профилактике и лечении вагинальных инфекций, таких как бактериальный вагиноз и кандидозный вульвовагинит [18, 19]. P. Bastani et al. [20] подтвердили потенциальную эффективность лактобацилл в качестве препаратов для восстановления и поддержания нормальной урогенитальной флоры у девушек репродуктивного возраста. Они обнаружили, что пробиотические бактерии, в частности *L. acidophilus*, *L. rhamnosus* GR-1 и *L. fermentum* RC-14, при введении в количестве не менее 10^8 (колониеобразующих единиц, КОЕ) в течение двух месяцев способны нормализовать микрофлору влагалища, позволяя достичь излечения инфекции и предотвратить рецидив. Более длительные периоды приема пробиотиков могут быть эффективны для долгосрочного контроля рецидивов.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ ПАТОФИЗИОЛОГИИ ВУЛЬВОВАГИНИТА И РАЗРАБОТКИ НОВЫХ БИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРОДУКТОВ

Перспективной технологией для оценки взаимодействия влагалищного эпителия с микробиомом является создание «органа на чипе», что было продемонстрировано в исследовании G. Mahajan et al. [21]. Авторы разработали влагалищный чип путем совместного культивирования первичного эпителия влагалища на верхней поверхности пористой мембраны, покрытой внеклеточным матриксом, в верхнем канале двухканального микрофлюидного чипа с первичными фибробластами на нижней поверхности той же мембраны в нижнем параллельном канале, чтобы воссоздать эпителиальный слой влагалища — стромальный интерфейс *in vitro*, который, как было показано, важен для развития эпителия влагалища [22, 23]. Авторы использовали технологию «органа на чипе» для создания доклинической модели взаимодействия влагалища с микробиомом, которая потенциально может быть применена для разработки и оценки новых терапевтических средств. Разработанный микрофлюидный влагалищный чип, выстланный первичными клетками вагинального эпителия и сопряженный с фибробластами, образует плоский многослойный эпителий влагалища, экспрессирующий различные маркеры дифференцировки, которые близко имитируют те, которые наблюдаются в эпителии влагалища человека *in vivo* [24–33]. Таким образом, технология «орган на чипе» может быть использована для исследования взаимодействия влагалищного микробиома с различными штаммами микроорганизмов, для изучения врожденных иммунных реакций хозяина при колонизации *L. crispatus* и *Gardnerella vaginalis*. Совместное культивирование и рост флоры, содержащей *L. crispatus*, на чипе сопровождалось поддержанием жизнеспособности эпителиальных клеток, накоплением молочной кислоты, поддержанием физиологически значимого низкого pH и снижением уровня провоспалительных цитокинов. Напротив, совместное культивирование флоры, содержащей *G. vaginalis*, во влагалищном чипе приводило к повреждению эпителиальных клеток, повышению pH и усилению выработки провоспалительных цитокинов. Предполагается, что данный чип может быть использован в качестве новой доклинической модели для продвижения терапевтических разработок в будущем, включая оценку применимости пробиотиков в лечении бактериального вагиноза и вульвовагинита [18, 34].

Роль личной гигиены в профилактике вульвовагинита

Основной частью профилактической медицины является репродуктивное просвещение разных слоев населения, которое включает в себя несколько составляющих. В рамках этого процесса необходимо проводить санитарно-просветительную работу, регулярные профилактические осмотры, очные консультации, организовывать общедоступные онлайн-лекции, конференции и другие мероприятия, а также размещать актуальную информацию в социальных сетях. С родителями просветительную работу желательно начинать с самого рождения девочки. В целом следует уделять внимание вопросам, связанным со здоровым образом жизни в семье, а также следить за режимом труда и отдыха, питанием и проведением закали-

вающих мероприятий. Родители должны уделять особое внимание гигиеническому воспитанию своих детей, что, в частности, включает в себя обучение правилам гигиены, правильное ведение менструального календаря, знакомство с мерами профилактики заболеваний. Они должны стараться вовремя выявлять отклонения в развитии ребенка, которые могут повлиять на репродуктивную функцию в будущем [35]. У девочек препубертатного периода именно родители обычно первыми обращают внимание на наличие внешних изменений кожных покровов наружных половых органов, аномальных выделений из половых путей ребенка. Девочки же старшего возраста, как правило, неохотно обращаются к врачам с жалобами, так как они склонны стесняться и боятся нарушения конфиденциальности со стороны медицинского персонала [12]. Отмечается сложность диагностики воспалительных заболеваний органов малого таза у подростков, что отчасти связано с неумением выразить жалобы, болезненностью при проведении гинекологического осмотра, непониманием тяжести заболевания и его возможных осложнений [36]. Эта ситуация требует создания доверительных отношений между пациентками и врачами, специальной подготовки медицинских работников на этапе университетского образования с использованием компетентного подхода при преподавании дисциплины «Гигиена» [37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Микроэко система влагалища является сложной и динамической полноценной системой в комплексе репродуктивных органов женщины. При неправильной гигиене возрастает риск развития воспалительных заболеваний, в том числе вульвовагинита. В связи с тем что соблюдение правил личной гигиены способствует предотвращению развития гинекологических заболеваний, необходимо заниматься репродуктивным просвещением молодежи, что включает в себя как очное консультирование, так и размещение актуальной информации с помощью дистанционных технологий. В формировании правильных привычек интимной гигиены начиная с детского возраста важна роль вовлеченности родителей в процесс обучения. Особое значение имеет целенаправленное гигиеническое воспитание среди девочек и девушек-подростков, формирование сознательного отношения к своему здоровью, понимание и умение пользоваться средствами личной гигиены.

Литература

1. Кучма В.Р. Гигиена детей и подростков: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013.
2. Кохреидзе Н.А., Ануфриенко Э.Г., Боброва И.В., Миронова А.В. Интимная гигиена девочки-подростка: принципы, современные возможности и проблемы внедрения. Педиатр. 2014;5(3):42–45.
3. Ахметова М.Ю., Баряева О.Е., Флоренсов В.В. Особенности биоценоза влагалища у девочек-подростков в норме, с дисбиотическими нарушениями и при вульвовагините (обзор литературы). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021;17(4):39–50. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-39-50.
4. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Колтунов И.Е. и др. Вульвовагинит у девочек в препубертатном и пубертатном периодах развития (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2018;24(3):49–54. DOI: 10.17116/gerpro201824349.
5. Спиридонова Н.В., Сазонова О.В., Безрукова А.А. Влияние факторов аллергии и приема лекарственных препаратов на вероятность возникновения вульвовагинита у девочек. Саратовский научно-медицинский журнал. 2020;16(4):889–894.
6. Bezrukova A.A., Yarmolinskaya M., Sazonova O.V. et al. Comparative assessment of the parietal microflora of the vagina in healthy girls and girls with vulvovaginitis in the neutral period of sexual development. Journal of obstetrics and women's diseases. 2021;70(6):13–24. DOI: 10.17816/JOWD77947.
7. Beyitler İ., Kavukcu S. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature. World J Pediatr. 2017;13(2):101–105. DOI: 10.1007/s12519-016-0078-y.
8. Мингазова Э.Н., Железова П.В. К вопросу о медико-социальной профилактике воспалительных гинекологических заболеваний среди девочек и девушек-подростков (обзор литературы). Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. 2020;2:42–47.
9. Loveless M., Myint O. Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;48:14–27. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.014.
10. Адамян Л.В., Колтунов И.Е., Сибирская Е.В., Смаль Т.А. Этиологическая картина неспецифического вульвовагинита у девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016;2:12–13.
11. Bumbuliënė Ž., Venclavičiūtė K., Ramašauskaitė D. et al. Microbiological findings of vulvovaginitis in prepubertal girls. Postgrad Med J. 2014;90(1059):8–12. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-131959.
12. Zuckerman A., Romano M. Clinical Recommendation: Vulvovaginitis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2016;29(6):673–679. DOI: 10.1016/j.jpog.2016.08.002.
13. Baka S., Demeridou S., Kaparos G. et al. Microbiological findings in prepubertal and pubertal girls with vulvovaginitis. Eur J Pediatr. 2022;181(12):4149–4155. DOI: 10.1007/s00431-022-04631-4.
14. Xiaoming W., Jing L., Yuchen P. et al. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2021;40(6):1253. DOI: 10.1007/s10096-021-04152-2.
15. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. Obstet Gynecol. 2006;107(5):1195–1206. DOI: 10.1097/00006250-200605000-00049.
16. Goje O., Munoz J.L. Vulvovaginitis: Find the cause to treat it. Cleve Clin J Med. 2017;84(3):215–224. DOI: 10.3949/ccjm.84a.15163.
17. Farr A., Effendy I., Tirri B.F. et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). Mycoses. 2021;64(6):583–602. DOI: 10.1111/myc.13248.
18. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. Microb Cell Fact. 2020;19(1):203. DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4.
19. Mizgier M., Jarzabek-Bielecka G., Mruczyk K., Kedzia W. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. Ginekol Pol. 2020;91(7):412–416. DOI: 10.5603/GP.2020.0070.
20. Bastani P., Homayouni A., Gasemnezhad V., Ziyadi S. Dairy Probiotic Foods and Bacterial Vaginosis: A Review on Mechanism of Action. In: Probiotics. Rigobelo E.C., ed. InTech; 2012. DOI: 10.5772/50083.
21. Mahajan G., Doherty E., To T. et al. Vaginal microbiome-host interactions modeled in a human vagina-on-a-chip. Microbiome. 2022;10(1):201. DOI: 10.1186/s40168-022-01400-1.
22. Ogawa-Tominaga M., Umezū T., Nakajima T., Tomooka Y. Stratification of mouse vaginal epithelium. I. Development of three-dimensional models in vitro with clonal cell lines. Biol Reprod. 2018;99(4):718–726. DOI: 10.1093/biolre/i0y114.
23. Cunha G.R., Robboy S.J., Kurita T. et al. Development of the human female reproductive tract. Differentiation. 2018;103:46–65. DOI: 10.1016/j.diff.2018.09.001.
24. Aychunie S., Cannon C., Lamore S. et al. Organotypic human vaginal-ectocervical tissue model for irritation studies of spermicides, microbicides, and feminine-care products. Toxicol In Vitro. 2006;20(5):689–698. DOI: 10.1016/j.tiv.2005.10.002.
25. Zhu Y., Yang Y., Guo J. et al. Ex vivo 2D and 3D HSV-2 infection model using human normal vaginal epithelial cells. Oncotarget. 2017;8(9):15267–15282. DOI: 10.18632/oncotarget.14840.
26. Smedts F., Ramaekers F., Leube R.E. et al. Expression of keratins 1, 6, 15, 16, and 20 in normal cervical epithelium, squamous metaplasia, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical carcinoma. Am J Pathol. 1993;142(2):403–412. PMID: 7679549.

27. Dinh M.H., Okocha E.A., Koons A. et al. Expression of structural proteins in human female and male genital epithelia and implications for sexually transmitted infections. *Biol Reprod.* 2012;86(2):32. DOI: 10.1095/biolreprod.111.094789.
28. Yoshida S., Yasuda M., Miyashita H. et al. Generation of stratified squamous epithelial progenitor cells from mouse induced pluripotent stem cells. *PLoS One.* 2011;6(12):e28856. DOI: 10.1371/journal.pone.0028856.
29. Fichorova R.N., Rheinwald J.G., Anderson D.J. Generation of papillomavirus-immortalized cell lines from normal human ectocervical, endocervical, and vaginal epithelium that maintain expression of tissue-specific differentiation proteins. *Biol Reprod.* 1997;57(4):847–855. DOI: 10.1095/biolreprod57.4.847.
30. Rajan N., Pruden D.L., Kaznari H. et al. Characterization of an immortalized human vaginal epithelial cell line. *J Urol.* 2000;163(2):616–622.
31. Fujii E., Funahashi S., Taniguchi K. et al. Tissue-specific effects of an anti-desmoglein-3 ADCC antibody due to expression of the target antigen and physiological characteristics of the mouse vagina. *J Toxicol Pathol.* 2020;33(2):67–76. DOI: 10.1293/tox.2019-0040.
32. Blaskewicz C.D., Pudney J., Anderson D.J. Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. *Biol Reprod.* 2011;85(1):97–104. DOI: 10.1095/biolreprod.110.090423.
33. Oh K.J., Lee H.S., Ahn K., Park K. Estrogen Modulates Expression of Tight Junction Proteins in Rat Vagina. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4394702. DOI: 10.1155/2016/4394702.
34. Cribby S., Taylor M., Reid G. Vaginal microbiota and the use of probiotics. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:256490. DOI: 10.1155/2008/256490.
35. Шарков С.М., Сибирская Е.В., Тарбая Н.О., Шукина Н.Д. Организация мероприятий по профилактике и ранней диагностике гинекологических заболеваний детей и подростков. *Российский педиатрический журнал.* 2019;22(1):38–41. DOI: 10.18821/1560-9561-2018-22-1-38-41.
36. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Короткова С.А. и др. Современные проблемы диагностики и лечения воспалительных заболеваний органов малого таза у девочек подросткового возраста. *Проблемы репродукции.* 2022;28(1):75–80. DOI: 10.17116/repro2022801175.
37. Милушкина О.Ю., Пивоваров Ю.П., Попов В.И., Дементьев А.А. Компетентный подход к преподаванию дисциплины «Гигиена» при подготовке медицинских кадров по программе специалитета. *Методология и технология непрерывного профессионального образования.* 2020;1(1):28–33. DOI: 10.24075/МТСР.2020.004.
8. Mingazova E.N., Zhelezova P.V. To the question of medical-social prevention of inflammatory gynecological diseases among girls and girls-adolescents (literature review). *Bulletin of Semashko national research institute of public health.* 2020;2:42–47 (in Russ.).
9. Loveless M., Myint O. Vulvovaginitis- presentation of more common problems in pediatric and adolescent gynecology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2018;48:14–27. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2017.08.014.
10. Adamyan L.V., Koltunov I.Ye., Sibirskaia Ye.V., Smal' T.A. Etiological picture of nonspecific vulvovaginitis in girls. *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov.* 2016;2:12–13 (in Russ.).
11. Bumbulienė Ž., Venclavičiūtė K., Ramašauskaite D. et al. Microbiological findings of vulvovaginitis in prepubertal girls. *Postgrad Med J.* 2014;90(1059):8–12. DOI: 10.1136/postgradmedj-2013-131959.
12. Zuckerman A., Romano M. Clinical Recommendation: Vulvovaginitis. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(6):673–679. DOI: 10.1016/j.jpag.2016.08.002.
13. Baka S., Demeridou S., Kaparos G. et al. Microbiological findings in prepubertal and pubertal girls with vulvovaginitis. *Eur J Pediatr.* 2022;181(12):4149–4155. DOI: 10.1007/s00431-022-04631-4.
14. Xiaoming W., Jing L., Yuchen P. et al. Characteristics of the vaginal microbiomes in prepubertal girls with and without vulvovaginitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2021;40(6):1253. DOI: 10.1007/s10096-021-04152-2.
15. ACOG Committee on Practice Bulletins--Gynecology. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists, Number 72, May 2006: Vaginitis. *Obstet Gynecol.* 2006;107(5):1195–1206. DOI: 10.1097/00006250-200605000-00049.
16. Goje O., Munoz J.L. Vulvovaginitis: Find the cause to treat it. *Cleve Clin J Med.* 2017;84(3):215–224. DOI: 10.3949/ccjm.84a.15163.
17. Farr A., Effendy I., Tirri B.F. et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses.* 2021;64(6):583–602. DOI: 10.1111/myc.13248.
18. Chee W.J.Y., Chew S.Y., Than L.T.L. Vaginal microbiota and the potential of Lactobacillus derivatives in maintaining vaginal health. *Microb Cell Fact.* 2020;19(1):203. DOI: 10.1186/s12934-020-01464-4.
19. Mizgier M., Jarzabek-Bielecka G., Mruczyk K., Kedzia W. The role of diet and probiotics in prevention and treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in adolescent girls and non-pregnant women. *Ginekol Pol.* 2020;91(7):412–416. DOI: 10.5603/GP.2020.0070.
20. Bastani P., Homayouni A., Gasemnezhad V., Ziyadi S. Dairy Probiotic Foods and Bacterial Vaginosis: A Review on Mechanism of Action. In: *Probiotics.* Rigobelo E.C., ed. InTech; 2012. DOI: 10.5772/50083.
21. Mahajan G., Doherty E., To T. et al. Vaginal microbiome-host interactions modeled in a human vagina-on-a-chip. *Microbiome.* 2022;10(1):201. DOI: 10.1186/s40168-022-01400-1.
22. Ogawa-Tominaga M., Umezumi T., Nakajima T., Tomooka Y. Stratification of mouse vaginal epithelium. I. Development of three-dimensional models in vitro with clonal cell lines. *Biol Reprod.* 2018;99(4):718–726. DOI: 10.1093/biolre/iy114.
23. Cunha G.R., Robboy S.J., Kurita T. et al. Development of the human female reproductive tract. *Differentiation.* 2018;103:46–65. DOI: 10.1016/j.diff.2018.09.001.
24. Aychun S., Cannon C., Lamore S. et al. Organotypic human vaginal-ectocervical tissue model for irritation studies of spermicides, microbicides, and feminine-care products. *Toxicol In Vitro.* 2006;20(5):689–698. DOI: 10.1016/j.tiv.2005.10.002.
25. Zhu Y., Yang Y., Guo J. et al. Ex vivo 2D and 3D HSV-2 infection model using human normal vaginal epithelial cells. *Oncotarget.* 2017;8(9):15267–15282. DOI: 10.18632/oncotarget.14840.
26. Smedts F., Ramaekers F., Leube R.E. et al. Expression of keratins 1, 6, 15, 16, and 20 in normal cervical epithelium, squamous metaplasia, cervical intraepithelial neoplasia, and cervical carcinoma. *Am J Pathol.* 1993;142(2):403–412. PMID: 7679549.
27. Dinh M.H., Okocha E.A., Koons A. et al. Expression of structural proteins in human female and male genital epithelia and implications for sexually transmitted infections. *Biol Reprod.* 2012;86(2):32. DOI: 10.1095/biolreprod.111.094789.
28. Yoshida S., Yasuda M., Miyashita H. et al. Generation of stratified squamous epithelial progenitor cells from mouse induced pluripotent stem cells. *PLoS One.* 2011;6(12):e28856. DOI: 10.1371/journal.pone.0028856.

References

1. Kuchma V.R. Hygiene of children and adolescents: textbook. M.: GEOTAR-Media; 2013 (in Russ.).
2. Kokhreizde N.A., Anufriyenko E.G., Bobrova I.V., Mironova A.V. Intimate hygiene of a teenage girl: principles, modern possibilities and problems of implementation. *Pediatr.* 2014;5(3):42–45 (in Russ.).
3. Akhmetova M.Yu., Baryaeva O.E., Florensov V.V. Features of normal vaginal biocenosis, with dysbiotic disorders and with vulvovaginitis in adolescent girls (literature review). *Reproduktivnoye zdorov'ye detey i podrostkov.* 2021;17(4):39–50 (in Russ.). DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-39-50.
4. Adamyan L.V., Sibirskaia E.V., Koltunov I.E. et al. Vulvovaginitis in pre-pubertal and adolescent girls (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2018;24(3):49–54 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201824349.
5. Spiridonova N.V., Sazonova O.V., Bezrukova A.A. The impact of allergic and drug-induced factors on the vulvovaginitis development in girls. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2020;16(4):889–894 (in Russ.).
6. Bezrukova A.A., Yarmolinskaya M., Sazonova O.V. et al. Comparative assessment of the parietal microflora of the vagina in healthy girls and girls with vulvovaginitis in the neutral period of sexual development. *Journal of obstetrics and women's diseases.* 2021;70(6):13–24. DOI: 10.17816/JOWD77947.
7. Beytler İ., Kavukcu S. Clinical presentation, diagnosis and treatment of vulvovaginitis in girls: a current approach and review of the literature. *World J Pediatr.* 2017;13(2):101–105. DOI: 10.1007/s12519-016-0078-y.

29. Fichorova R.N., Rheinwald J.G., Anderson D.J. Generation of papillomavirus-immortalized cell lines from normal human ectocervical, endocervical, and vaginal epithelium that maintain expression of tissue-specific differentiation proteins. *Biol Reprod.* 1997;57(4):847–855. DOI: 10.1095/biolreprod57.4.847.
30. Rajan N., Pruden D.L., Kaznari H. et al. Characterization of an immortalized human vaginal epithelial cell line. *J Urol.* 2000;163(2): 616–622.
31. Fujii E., Funahashi S., Taniguchi K. et al. Tissue-specific effects of an anti-desmoglein-3 ADCC antibody due to expression of the target antigen and physiological characteristics of the mouse vagina. *J Toxicol Pathol.* 2020;33(2):67–76. DOI: 10.1293/tox.2019-0040.
32. Blaszkewicz C.D., Pudney J., Anderson D.J. Structure and function of intercellular junctions in human cervical and vaginal mucosal epithelia. *Biol Reprod.* 2011;85(1):97–104. DOI: 10.1095/biolreprod.110.090423.
33. Oh K.J., Lee H.S., Ahn K., Park K. Estrogen Modulates Expression of Tight Junction Proteins in Rat Vagina. *Biomed Res Int.* 2016;2016:4394702. DOI: 10.1155/2016/4394702.
34. Cribby S., Taylor M., Reid G. Vaginal microbiota and the use of probiotics. *Interdiscip Perspect Infect Dis.* 2008;2008:256490. DOI: 10.1155/2008/256490.
35. Sharkov S.M., Sibirskaya E.V., Tarbaya N.O., Shchukina N.D. organization of measures for the prevention and early diagnosis of gynecological diseases in children and adolescents. *Rossiiskiy Peditricheskii Zhurnal.* 2019;22(1):38–41 (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9561-2018-22-1-38-41.
36. Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Korotkova S.A. et al. Modern problems of diagnosis and treatment of pelvic inflammatory diseases in adolescent girls. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2022;28(1):75–80 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20222801175.
37. Milushkina O.U., Pivovarov U.P., Popov V.I., Dementiev A.A. Competence-based approach to teaching the discipline "Hygiene" in training of medical students obtaining specialist degree. *Metodologiya i tekhnologiya nepreryvnogo professional'nogo obrazovaniya.* 2020;1(1):28–33 (in Russ.). DOI: 10.24075/MTCPE.2020.004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Милушкина Ольга Юрьевна — член-корр. РАН, д.м.н., заведующая кафедрой гигиены педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6534-7951.

Сибирская Елена Викторовна — д.м.н, доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета им. академика Г.М. Савельевой РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующая отделением гинекологии РДКБ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 119571, г. Москва, Россия, Ленинский пр-т, д. 117; профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава

России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-4540-6341.

Курбанова Парвин Фаилевна — ординатор 2-го года кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2225-8067.

Контактная информация: Курбанова Парвин Фаилевна, e-mail: par0502@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.02.2023.

Поступила после рецензирования 21.03.2023.

Принята в печать 11.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga Yu. Milushkina — corresponding member of the Russian Academy of Science, Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Hygiene of the Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6534-7951.

Elena V. Sibirskaya — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the G.M. Savelyeva Faculty of Pediatrics, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Head of the Department of Gynecology, Russian Children's Clinical Hospital of the Pirogov Russian National Research Medical University; 117, Leninsky Ave., Moscow, 119571, Russian Federation; Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4540-6341.

Parvin F. Kurbanova — resident of the 2nd year of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2225-8067.

Contact information: Parvin F. Kurbanova, e-mail: par0502@yandex.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 27.02.2023.

Revised 21.03.2023.

Accepted 11.04.2023.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
20-22 сентября 2023 года состоится

XXII РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
с международным участием

Научная программа XXII РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» будет включать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста. На Пленарном заседании будут рассмотрены наиболее актуальные и проблемные вопросы в организации детского здравоохранения и представлены инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии. На Пленарном заседании будут вручены премии им. Ю.Е. Вельтищева за достижения в развитии отечественной педиатрии, премия им. М.С. Игнатовой – за достижения в развитии отечественной педиатрической нефрологии и премия им. А.А. Киселя – за наставничество и подготовку молодых кадров.

В рамках Конгресса пройдет более 15 сателлитных мероприятий, на которых будут рассмотрены актуальные вопросы в области педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии и хирургической аритмологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, различных направлений детской хирургии, хирургии орфанных заболеваний, детской урологии-андрологии и детской онкологии, функциональной детской нейрохирургии, оториноларингологии, стоматологии и в других актуальных направлениях диагностики и лечения заболеваний детского возраста. Особое внимание будет уделено наследственным болезням у детей и новым генетическим технологиям. Планируется организация Форума медицинских сестер педиатрических клиник.

Во время проведения Конгресса будут организованы образовательные семинары, тренинги, курсы и научные дискуссии (баттлы).

Важным аспектом, который будет обсужден на конгрессе – это реформа медицинского образования в стране, законодательное и нормативное регулирование охраны здоровья детей в России.



На Конгрессе будет организован конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов. Молодым ученым будут вручены именные премии В.А. Таболина (по специальности педиатрия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

На Конгрессе будет работать XXII МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии», в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания.

Ждем вас в Москве!

Искренне Ваш,
Сопредседатель Конгресса
Директор Института Вельтищева
профессор Морозов Д.А.

Прием тезисов до 1 июля 2023 года.



СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт

педиатрии и детской хирургии

Оргкомитет XXII Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82

E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-126-129

Применение витамина D в лечении эндометриоза

Э.Ю. Доброхотова¹, А.В. Софронов²¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы, посвященный применению витамина D в лечении эндометриоза. Эндометриоз является эстроген-зависимым хроническим воспалительным заболеванием, одним из наиболее распространенных в женской популяции. Эндометриоз поражает 10–15% женщин репродуктивного возраста и 35–50% женщин с хронической тазовой болью и/или бесплодием. Несмотря на многочисленные исследования в области эндометриоза, проблема определения наиболее эффективной комплексной терапии индивидуально для каждой пациентки остается актуальной. Исследования на животных и клинические исследования продемонстрировали, что эндометриоз включает нарушение иммунной системы на различных уровнях, начиная от aberrантных цитокиновых сигналов до сдвигов в популяции иммунных клеток. В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе появляется все больше сообщений о влиянии витамина D на течение эндометриоза и о возможности его применения при данном заболевании. Наличие иммуномодулирующего, антипролиферативного и антиангиогенного действия у витамина D делает патогенетически обоснованным его применение в комплексной терапии эндометриоза, однако представляется необходимым проведение дальнейших исследований в целях определения оптимальной терапевтической дозы витамина D при различных формах эндометриоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: витамин D, колекальциферол, кальцитриол, эндометриоз, эктопический эндометрий, дефицит витамина D.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Э.Ю., Софронов А.В. Применение витамина D в лечении эндометриоза. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):126–129. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-126-129.

The use of vitamin D in endometriosis treatment

E.Yu. Dobrokhotova¹, A.V. Sofronov²¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article reviews the literature on the use of vitamin D in endometriosis treatment. Endometriosis, one of the most common health problems in the female population, is an estrogen-dependent chronic inflammatory disease. Endometriosis affects 10–15% of all women of reproductive age and 35–50% of women with chronic pelvic pain and/or infertility. Despite multiple studies in all aspects of endometriosis, the selection of the most effective individualized combination treatment options for each patient is still considered as a pressing issue. Animal experiments and clinical trials have demonstrated multiple immune system changes in endometriosis occurring at different levels, from aberrant cytokine signaling to alterations of the immune system cell populations. There is a growing number of recent reports in the international and domestic literature describing the impact of vitamin D on the clinical course of endometriosis and the options of its use in this disease. There is a pathogenetic rationale for involving vitamin D in combination therapy of endometriosis in view of its immunomodulatory, anti-proliferative and anti-angiogenic properties. However, it is suggested that further studies are needed to determine an optimum therapeutic dose of vitamin D for different endometriosis types.

KEYWORDS: vitamin D, colecalciferol, calcitriol, endometriosis, ectopic endometrium, vitamin D deficiency.

FOR CITATION: Dobrokhotova E.Yu., Sofronov A.V. The use of vitamin D in endometriosis treatment. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):126–129 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-126-129.

ВВЕДЕНИЕ

Эндометриоз является доброкачественным эстроген-зависимым хроническим воспалительным заболеванием, которое сопровождается такими симптомами, как диспареуния, альгодисменорея, аномальное маточное кровотечение, хроническая тазовая боль и бесплодие. Его распространенность составляет 10–15% среди женщин репродуктивного возраста и 35–50% среди женщин с хронической тазовой болью и/или бесплодием. Также следует отметить, что установлены случаи развития эндометриоза после менопаузы, в пубертатном и юношеском периодах развития девочки [1].

Этиология эндометриоза полностью не выяснена, несмотря на обширное исследование данного заболевания. Тем не менее установлено, что генетический фактор и иммунный дисбаланс играют определенную роль в патогенезе эндометриоза. Хроническое воспаление также представляется одним из важных звеньев патогенеза эндометриоза. Многие исследователи сообщают о повышении содержания воспалительных цитокинов, нейтрофилов, макрофагов и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) в перитонеальной жидкости у пациенток с эндометриозом.

В ряде исследований описывается связь дефицита витамина D с различными иммуноопосредованными забо-

леваниями, такими как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, псориаз, воспалительные заболевания кишечника. Множество данных свидетельствует о том, что поддержание адекватного уровня витамина D является важным для регуляции иммунной системы и недостаточность 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови связана с многими аутоиммунными и инфекционными заболеваниями [2, 3]. Проведенные эпидемиологические исследования показали распространенность дефицита витамина D во всем мире. По данным клинических рекомендаций РФ, уровень 25(OH)D в сыворотке крови 30–100 нг/мл (75–250 нмоль/л) определяется как адекватный, уровень <20 нг/мл (<50 нмоль/л) — как дефицит, ≥20 и <30 нг/мл (≥50 и <75 нмоль/л) — как недостаточность¹.

В связи с этим в комплексной терапии эндометриоза актуально применение препаратов с антипролиферативным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием. В настоящее время в зарубежной и отечественной литературе все чаще сообщается о влиянии витамина D на течение эндометриоза [4, 5].

ВИТАМИН D И ЕГО НЕКЛАССИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Хорошо известно, что витамин D участвует в регуляции кальций-фосфорного обмена, обеспечивая минерализацию костной ткани и активацию процессов костного ремоделирования [6]. Следует отметить, что на данный момент ведутся многочисленные исследования, свидетельствующие о плейотропном действии витамина D на организм человека. Витамин D оказывает противовоспалительное, ангиогенное, иммуномодулирующее и антипролиферативное действие [7, 8].

Большинство биологических эффектов витамина D опосредованы высокоаффинным рецептором (VDR), действующим как транскрипционный фактор. Более того, установлено, что рецептор VDR присутствует более чем в 30 тканях-мишенях организма человека [9, 10]. Многие исследования сообщают об экспрессии рецептора VDR и 1α-гидроксилазы как в центральной нервной системе — гипоталамусе, черной субстанции, гипофизе, — так и в тканях репродуктивных органов, включая матку, яичники и плаценту во время беременности [11]. Имеются свидетельства того, что витамин D оказывает определенное влияние на метаболический синдром, синдром поликистозных яичников, течение беременности и результаты ЭКО [12, 13]. Различные клеточные компоненты иммунной системы (моноциты, макрофаги, клетки Лангерганса и лимфоциты) также экспрессируют рецептор к витамину D (VDR) [14]. Лиганд-связанные VDR обладают плейотропным эффектом в регуляции иммунной системы. Также следует отметить, что существует несколько различных механизмов ингибирования цитокинов кальцитриолом (1,25(OH)₂D₃) [15].

Витамин D и эндометриоз

Все эти иммунологические свойства, приписываемые витамину D, наряду с экспрессией рецептора VDR в тканях репродуктивных органов женщины, дают возможность предположить наличие связи между эндометриозом и ви-

тамином D. Ряд исследователей сообщают о связи между эндометриозом и дефицитом витамина D. В исследовании M. Mariani et al. [16] использовали мышиную модель, для чего выполняли внутрибрюшинную инъекцию фрагментов ткани эндометрия от мышей-доноров. Применение элокальцитиола, синтетического производного витамина D, показало снижение развития эндометриоза у мышей. Такие же результаты были получены в двух других исследованиях, где проводилась аутотрансплантация эндометрия в брюшину с дальнейшим внутрибрюшинным [17] и внутримышечным [18] введением витамина D. М.И. Ярмолинская и соавт. [19] провели исследование эффектов перорального введения витамина D на модели хирургически индуцированного эндометриоза у крыс. В первой группе животным вводили перорально колекальциферол в дозе 2500 МЕ/кг, во второй группе — в дозе 5000 МЕ/кг. По результатам исследования был отмечен регресс площади эндометриозидных гетеротопий на фоне применения витамина D, но средняя площадь эндометриозидных гетеротопий во второй группе была ниже.

В исследованиях *in vitro* было изучено влияние 1,25(OH)₂D₃ на стромальные клетки человека, выделенные из эндометриозидных гетеротопий. А.А. Delbandi et al. [20] показали, что витамин D снижает инвазию и пролиферацию эктопических и эутопических стромальных клеток эндометрия и повышает адгезию клеток за счет снижения продукции интерлейкина-6 (IL-6), регулятора апоптоза (Bcl-2, Bcl-xL) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-α). В одном исследовании [21] применение 1,25(OH)₂D₃ уменьшило воспалительные реакции, индуцированные за счет интерлейкина-1β (IL-1β) или ФНО-α.

S.A. Ingles et al. [22] показали, что применение витамина D увеличило экспрессию гена *CYP24A1* и снизило неоангиогенез, клеточную подвижность и инвазию. M. Miyashita et al. [21] определили, что сывороточный уровень 25(OH)D был значительно ниже (17,2 нг/мл) у пациентов с тяжелой степенью тяжести эндометриоза, нежели в контрольной группе (21,8 нг/мл) и в группе с легкой степенью тяжести эндометриоза.

Проводятся исследования по изучению участия витамина D в патогенезе эндометриоза. Y. Qiu et al. [23] в своем метаанализе продемонстрировали, что низкий уровень витамина D связан с повышенным риском диагностирования эндометриоза и увеличением тяжести его симптомов. Показана высокая встречаемость полиморфизма гена витамин-D-связывающего белка (VDBP) с вариантом аллеля *GC2* [24]. Следует отметить, что существует три основных фенотипа VDBP (*GC1S*, *GC1F*, *GC2*), которые отличаются степенью гликозилирования и, следовательно, способностью активировать фагоцитарную функцию макрофагов за счет конвертации VDBP в макрофаг-активирующий фактор (GcMAF). Роль GcMAF заключается в активации фагоцитарной функции макрофагов и продукции супероксида [25, 26]. В исследовании K. Faserl et al. [24] было отмечено значительное снижение способности VDBP к преобразованию в GcMAF у пациенток с эндометриозом с вариантом аллеля *GC2*. Таким образом, сниженная способность активации макрофагов через VDBP из-за повышенной экспрессии аллеля *GC2* у женщин с эндометриозом, возможно, способству-

¹ Клинические рекомендации. Дефицит витамина D. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recommendations/d_2021.pdf (дата обращения: 04.03.2023).

ет имплантации эктопического эндометрия в брюшной полости.

Аномальная активность иммунной системы у пациенток с эндометриозом является известным фактом. Исследования на животных, а также исследования с участием пациенток с эндометриозом продемонстрировали, что эндометриоз включает нарушение иммунной системы на различных уровнях, начиная от аберрантных цитокиновых сигналов до сдвигов в популяции иммунных клеток. Исследования перитонеальной жидкости пациенток с эндометриозом продемонстрировали постоянное повышение уровня таких провоспалительных цитокинов, как IL-6, IL-8 и моноцитарный хемотаксический белок 1 (MCP-1) [27]. С.Р. Ахмедова и соавт. [28] провели оценку связи между цитокиновым статусом, концентрацией витамина D в сыворотке крови и наружным генитальным эндометриозом. В группах пациенток, которым помимо хирургического лечения была проведена коррекция уровня витамина D в крови, показатели цитокинового статуса (IL-6, IL-1 β и ФНО- α) были существенно ниже, чем у пациенток без коррекции статуса витамина D. М.Р. Оразов и соавт. [29] провели когортное проспективное сравнительное морфологическое исследование, где оценили уровень витамина D в сыворотке крови, экспрессию VEGF, фактора роста нервов (NGF) в биоптатах эндометрия и стенках эндометриозных кист яичников среди пациенток с наружным генитальным эндометриозом, осложненным тазовой болью. Результаты исследования продемонстрировали повышенную экспрессию VEGF и NGF на фоне дефицита витамина D как в эутопическом, так и в эктопическом эндометрии.

По клиническим рекомендациям Российской ассоциации эндокринологов терапию дефицита и недостаточности витамина D рекомендуется проводить колекальциферолом, так как эта форма витамина D обладает сравнительно большей эффективностью в достижении и сохранении целевых значений 25(OH)D в сыворотке крови. Для коррекции дефицита и недостаточности витамина D предложены различные схемы терапии (ежедневный, еженедельный, ежемесячный прием). При ежедневном приеме для коррекции дефицита рекомендуется назначать 6000–8000 МЕ однократно в течение 8 нед., а для коррекции недостаточности витамина D — 6000–8000 МЕ в день однократно в течение 4 нед.²

Изучено влияние витамина D на эндометриоз-ассоциированные симптомы (альгодисменорея, диспареуния, хроническая тазовая боль). А. Mehdizadehkashi et al. [30] провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование с участием женщин с эндометриозом. Первая группа пациенток получала 50 000 МЕ витамина D каждые 2 нед. в течение 12 нед., а вторая группа получала плацебо. Результаты показали, что применение витамина D значительно снизило хронические тазовые боли по сравнению с приемом плацебо. Кроме того, у пациенток из группы витамина D по сравнению с пациентками из группы плацебо существенно снизилось отношение общего холестерина к холестерину липопротеинов высокой плотности и уровень высокочувствительного С-реактивного белка и увеличилась общая антиоксидантная активность крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эндометриоз является пролиферативным заболеванием, развивающимся за счет влияния провоспалительных цитокинов и ангиогенных факторов. Хронический воспалительный процесс играет важную роль в патогенезе эндометриоза. Несмотря на многочисленные исследования в области эндометриоза, проблема определения наиболее эффективной комплексной терапии индивидуально для каждой пациентки остается актуальной. Представленные данные исследований показывают, что применение витамина D в комплексной терапии эндометриоза является патогенетически обоснованным. Противовоспалительное, антипролиферативное, антиангиогенное и иммуномодулирующее свойства витамина D объясняют возможность его применения в терапии эндометриоза. Однако следует заметить, что проведение дальнейших исследований является необходимым в целях определения оптимальной терапевтической дозы витамина D при различных формах эндометриоза.

Литература / References

- Smolarz B., Szyłło K., Romanowicz H. Endometriosis: Epidemiology, Classification, Pathogenesis, Treatment and Genetics (Review of Literature). *Int J Mol Sci.* 2021;22(19):10554. DOI: 10.3390/ijms221910554.
- Charoenngam N., Holick M.F. Immunologic Effects of Vitamin D on Human Health and Disease. *Nutrients.* 2020;12(7):2097. DOI: 10.3390/nu12072097.
- Clasen J.L., Cole R., Aune D. et al. Vitamin D status and risk of rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol.* 2023;7(1):3. DOI: 10.1186/s41927-023-00325-y.
- Доброхотова Ю.Э., Калиматова Д.М. Влияние витамина D на эндометриоз. *Фарматека.* 2018;6(359):84–88. [Dobrokhotova Yu.E., Kalimatova D.M. Vitamin D influence on endometriosis. *Farmateka.* 2018;6(359):84–88 (in Russ.).]
- Ярмолинская М.И., Денисова В.М. Иммуномодулирующая терапия генитального эндометриоза: реалии и перспективы применения. *Фарматека.* 2015;12(305):6–12. [Yarmolinskaya M.I., Denisova V.M. Immunomodulatory therapy for genital endometriosis: realities and prospects for application. *Farmateka.* 2015;12(305):6–12 (in Russ.).]
- Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium. *Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D.* Ross A.C., Taylor C.L., Yaktine A.L., Del Valle H.B., eds. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. DOI: 10.17226/13050.
- Christakos S., Barletta F., Huening M. et al. Vitamin D target proteins: function and regulation. *J Cell Biochem.* 2003;88(2):238–244. DOI: 10.1002/jcb.10349.
- Kinuta K., Tanaka H., Moriwake T. et al. Vitamin D is an important factor in estrogen biosynthesis of both female and male gonads. *Endocrinology.* 2000;141(4):1317–1324. DOI: 10.1016/endo.141.4.7403.
- Grundmann M., von Versen-Höynck F. Vitamin D - roles in women's reproductive health? *Reprod Biol Endocrinol.* 2011;9:146. DOI: 10.1186/1477-7827-9-146.
- Norman A.W. Minireview: vitamin D receptor: new assignments for an already busy receptor. *Endocrinology.* 2006;147(12):5542–5548. DOI: 10.1210/en.2006-0946.
- Nandi A., Sinha N., Ong E. et al. Is there a role for vitamin D in human reproduction? *Horm Mol Biol Clin Invest.* 2016;25(1):15–28. DOI: 10.1515/hmbci-2015-0051.
- Bodnar L.M., Simhan H.N., Powers R.W. et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in black and white pregnant women residing in the northern United States and their neonates. *J Nutr.* 2007;137(2):447–452. DOI: 10.1093/jn/137.2.447.

² Клинические рекомендации. Дефицит витамина D. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinical-recommendations/d_2021.pdf (дата обращения: 04.03.2023).

13. Kotsa K., Yavropoulou M.P., Anastasiou O. et al. Role of vitamin D treatment in glucose metabolism in polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2009;92(3):1053–1058. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.07.1757.
14. Kalaitzopoulos D.R., Lempesis I.G., Athanasaki F. et al. Association between vitamin D and endometriosis: a systematic review. *Hormones (Athens).* 2020;19(2):109–121. DOI: 10.1007/s42000-019-00166-w.
15. Mathieu C., Adorini L. The coming of age of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) analogs as immunomodulatory agents. *Trends Mol Med.* 2002;8(4):174–179. DOI: 10.1016/s1471-4914(02)02294-3.
16. Mariani M., Viganò P., Gentilini D. et al. The selective vitamin D receptor agonist, elocalcitol, reduces endometriosis development in a mouse model by inhibiting peritoneal inflammation. *Hum Reprod.* 2012;27(7):2010–2019. DOI: 10.1093/humrep/des150.
17. Abbas M.A., Taha M.O., Disi A.M., Shomaf M. Regression of endometrial implants treated with vitamin D3 in a rat model of endometriosis. *Eur J Pharmacol.* 2013;715(1-3):72–75. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.06.016.
18. Yildirim B., Guler T., Akbulut M. et al. 1-alpha,25-dihydroxyvitamin D3 regresses endometriotic implants in rats by inhibiting neovascularization and altering regulation of matrix metalloproteinase. *Postgrad Med.* 2014;126(1):104–110. DOI: 10.3810/pgm.2014.01.2730.
19. Ярмолинская М.И., Денисова А.С., Андреева Н.Ю. Эффективность применения витамина D (колекальциферола) в терапии хирургически индуцированного эндометриоза у крыс. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2019;19(3):37–42. DOI: 10.17116/rosakush20191903137. [Yarmolinskaya M.I., Denisova A.S., Andreeva N.Yu. The effectiveness of vitamin D (cholecalciferol) in the treatment of surgically induced endometriosis in rats. *Russian Bulletin of obstetrician-gynecologist.* 2019;19(3):37–42 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20191903137.
20. Delbandi A.A., Mahmoudi M., Shervin A., Zarnani A.H. 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 Modulates Endometriosis-Related Features of Human Endometriotic Stromal Cells. *Am J Reprod Immunol.* 2016;75(4):461–473. DOI: 10.1111/aji.12463.
21. Miyashita M., Koga K., Izumi G. et al. Effects of 1,25-Dihydroxy Vitamin D3 on Endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(6):2371–2379. DOI: 10.1210/jc.2016-1515.
22. Ingles S.A., Wu L., Liu B.T. et al. Differential gene expression by 1,25(OH)2D3 in an endometriosis stromal cell line. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2017;173:223–227. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2017.01.011.
23. Qiu Y., Yuan S., Wang H. Vitamin D status in endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;302(1):141–152. DOI: 10.1007/s00404-020-05576-5.
24. Faserl K., Golderer G., Kremser L. et al. Polymorphism in vitamin D-binding protein as a genetic risk factor in the pathogenesis of endometriosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E233–E241. DOI: 10.1210/jc.2010-1532.
25. Yamamoto N., Naraparaju V.R. Vitamin D3-binding protein as a precursor for macrophage activating factor in the inflammation-primed macrophage activation cascade in rats. *Cell Immunol.* 1996;170(2):161–167. DOI: 10.1006/cimm.1996.0148.
26. Binder R., Kress A., Kan G. et al. Neutrophil priming by cytokines and vitamin D binding protein (Gc-globulin): impact on C5a-mediated chemotaxis, degranulation and respiratory burst. *Mol Immunol.* 1999;36(13-14):885–892. DOI: 10.1016/s0161-5890(99)00110-8.
27. Kalu E., Sumar N., Giannopoulos T. et al. Cytokine profiles in serum and peritoneal fluid from infertile women with and without endometriosis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2007;33(4):490–495. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2007.00569.x.
28. Ахмедова С.Р., Омаров Н.С. Показатели цитокинового баланса и сосудисто-эпителиального фактора роста в зависимости от уровня витамина D у пациенток с наружным генитальным эндометриозом. *Медицинский алфавит.* 2020;4:55–58. DOI: 10.33667/2078-5631-2020-4-55-58.

- [Akhmedova S.R., Omarov N.S. Parameters of cytokine balance and vascular-epithelial growth factor depending on level of vitamin D in patients with external genital endometriosis. *Medical alphabet.* 2020;4:55–58 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2020-4-55-58.
29. Оразов М.Р., Хамошина М.Б., Носенко Е.Н. и др. Роль витамина D в патогенезе тазовой боли, обусловленной наружным генитальным эндометриозом. *Доктор.Ру.* 2019;7(162):36–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-36-39.
- [Orazov M.R., Khamoshina M.B., Nosenko E.N. et al. The Pathogenic Role of Vitamin D in Pelvic Pain Associated with External Genital Endometriosis. *Doctor.Ru.* 2019;7(162):36–39 (in Russ.). DOI: 10.31550/1727-2378-2019-162-7-36-39.
30. Mehdizadehkashi A., Rokhgireh S., Tahermanesh K. et al. The effect of vitamin D supplementation on clinical symptoms and metabolic profiles in patients with endometriosis. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37(7):640–645. DOI: 10.1080/09513590.2021.1878138.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Софронов Алексей Витальевич — врач акушер-гинеколог ГБУЗ ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова; 117049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8; ORCID iD 0009-0008-3956-9743.

Контактная информация: Софронов Алексей Витальевич, e-mail: saf595959@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.03.2023.

Поступила после рецензирования 30.03.2023.

Принята в печать 24.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Aleksey V. Sofronov — obstetrician and gynecologist, N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy av., Moscow, 117049, Russian Federation; ORCID iD 0009-0008-3956-9743.

Contact information: Aleksey V. Sofronov, e-mail: saf595959@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 06.03.2023.

Revised 30.03.2023.

Accepted 24.04.2023.

ФортеДетрим

Лечение дефицита
и недостаточности витамина D

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ НА ПРАКТИКЕ

- ✓ Первый лекарственный препарат витамина D с дозировкой 4000 и 10 000 МЕ в России^{1,2}
- ✓ Сафлоровое масло в составе для оптимального усвоения витамина D*
- ✓ Минимальное количество капсул³ для достижения необходимой насыщающей дозы для взрослых**
- ✓ 1 капсула 4000 МЕ в день для поддержания адекватного уровня витамина D у пациентов с ИМТ ≥ 30 кг/кв.м⁴



Минимум капсул для насыщающей дозы

Максимально простой состав: колекальциферол и сафлоровое масло²

* Сафлоровое масло на 80% состоит из длинноцепочечных (Д) триглицеридов (ТГ). ДТГ обеспечивают более полное усвоение витамина D по сравнению со среднецепочечными ТГ: Biopharmaceutics & drug disposition, vol. 11, 807-815 (1990) absorption of a pharmacological dose of vitamin d, from two different lipid vehicles in man: comparison of peanut oil and a medium chain triglyceride inger holmberg, lage aksnes, tomas berlin, bengt lindbacks, justine zemgals and bjorn lindeke

**Суммарные насыщающие дозы согласно КР РАЭ 2022: для лечения дефицита 400 000 – 448 000 МЕ = 2 капсулы 4000 МЕ в день или 5 капсул 10 000 МЕ в неделю в течение 8 недель, для лечения недостаточности 200 000 – 224 000 МЕ = 2 капсулы 4000 МЕ в день или 5 капсул 10 000 МЕ в неделю в течение 4 недель

1. Лекарственный препарат витамина D в дозировке выше 2000 МЕ в таблетке/капсуле/капле по данным сайта <https://girls.rosminzdrav.ru/> на 17.01.2023
2. Инструкция по медицинскому применению препарата Фортедетрим
3. Клинические рекомендации РАЭ 2022 «Дефицит витамина D» при сравнении с количеством таблеток/капсул продуктов витамина D с дозировкой ниже 4000 МЕ
4. Клинические рекомендации РАЭ 2022 «Дефицит витамина D»

Информация для медицинских и фармацевтических работников



АО «АКРИХИН», 142450, Московская область, г.о. Богородский, Старая Купавна, улица Кирова, дом 29.
Тел.: +7 (495) 702-95-06, факс: +7 (495) 702-95-03, e-mail: info@akrikhin.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-130-137

Гормональная контрацепция в аспекте влияния на систему гемостаза

Е.Г. Кудинова

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить показатели гемостаза у женщин с гиперандрогенией (ГА) и нарушениями менструального цикла (НМЦ) на фоне приема комбинированного орального контрацептива (КОК) в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ндСТ).

Материал и методы: проанализированы результаты обследования 28 женщин с ГА и НМЦ, разделенных на 2 группы: 1-я группа — 22 женщины (средний возраст $22,1 \pm 3,2$ года), имеющие ндСТ, 2-я группа — 6 женщин (средний возраст $20,5 \pm 1,8$ года) без ндСТ. У всех пациенток определяли содержание гормонов в крови (на 2–3-й день менструального цикла), параметры гемостаза перед началом и через 1 мес. приема КОК, уровень гомоцистеина.

Результаты исследования: проведенный анализ выявил увеличение уровня маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена и фибринолиза. На фоне приема КОК у женщин обеих групп отмечено повышение уровня фибриногена, не выходящее, однако, за пределы референсных значений. В ходе корреляционного анализа установлено, что в 1-й и 2-й группах параметры исходного фибриногена, D-димера и соответствующие показатели через 1 мес. приема КОК имели сильную корреляцию между собой ($r=0,845$, $r=0,864$). Однако у женщин 1-й группы отмечены более высокие уровни фибриногена и продуктов деградации фибрина плазмы крови (D-димер) ($p<0,0001$) в сравнении с аналогичными во 2-й группе. Изучение динамики протромбинового времени и активированного частичного тромбопластинового времени на фоне приема КОК у женщин с ГА и ндСТ выявило ускорение показателей ($p<0,01$) в сравнении с таковыми до приема КОК. В то же время изменение маркеров свертывания крови не реализовалось эпизодами тромбозов ни у одной из пациенток.

Заключение: пациентки с ндСТ имеют изменения, характеризующие активацию тромбогенеза. При планировании гормональной контрацепции необходимо выделять группу женщин с ГА и признаками ндСТ как наиболее уязвимую в отношении повышенного риска тромбогенных событий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиперандрогения, комбинированные оральные контрацептивы, тромбоз, дисплазия соединительной ткани, гипергомоцистеинемия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кудинова Е.Г. Гормональная контрацепция в аспекте влияния на систему гемостаза. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):130–137. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-130-137.

Hormonal contraception in terms of effect on the hemostasis system

E.G. Kudinova

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the hemostasis indicators in female patients with hyperandrogenism (HA) and menstrual disorders (MDs) during combined oral contraceptive (COC) intake, depending on the presence of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD).

Patients and Methods: the study results of 28 female patients with HA and MDs were divided into 2 groups: group 1 — 22 patients (mean age 22.1 ± 3.2 years) with UCTD, group 2 — 6 patients (mean age 20.5 ± 1.8 years) without UCTD. The content of hormones in the blood (on the 2nd–3rd day of the menstrual period), the parameters of hemostasis before and after 1 month of COCs intake, and the level of homocysteine were determined in all patients.

Results: the analysis revealed an increase in the levels of platelet activation markers, coagulation link and fibrinolysis. During COCs intake, an increase in the fibrinogen content was noted in patients of both groups, which, however, did not exceed the reference values. During the correlation analysis, it was found that in groups 1 and 2, the parameters of the fibrinogen baseline, D-dimer and the corresponding indicators after 1 month of COCs intake had a strong correlation with each other ($r=0.845$, $r=0.864$). However, group 1 had higher levels of fibrinogen and fibrin degradation products (D-dimer) ($p<0.0001$) versus those in group 2. The study on the trend of prothrombin time (PTT) and activated partial thromboplastin time (APTT) during COCs intake in female patients with HA and UCTD revealed an acceleration of indicators ($p<0.01$) versus those before COCs intake. At the same time, the change in blood clotting markers was not realized by episodes of thrombosis in any of the patients.

Conclusion: patients with UCTD had changes that characterized the activation of thrombogenesis. When planning hormonal contraception, it is necessary to single out a group of female patients with HA and signs of UCTD as the most vulnerable in relation to an increased risk of thrombogenic events.

KEYWORDS: hyperandrogenism, combined oral contraceptive, thrombosis, connective tissue dysplasia, hyperhomocysteinemia.

FOR CITATION: Kudinova E.G. Hormonal contraception in terms of effect on the hemostasis system. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):130–137 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-130-137.

ВВЕДЕНИЕ

Важной вехой последних десятилетий стало создание гормональных пероральных контрацептивов, позволяющих контролировать фертильность и оказывать лечебное воздействие на организм женщины. Например, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) при СПКЯ компенсируют патологический стероидогенез в яичниках, ослабляют андрогензависимые эффекты (в том числе метаболические), оказывают протективное и лечебное воздействие на эндометрий. Контрацептивный эффект комбинации хлормадион + этинилэстрадиол используется у женщин с гиперандрогенной дерматопатией. Входящий в состав препарата гестаген хлормадион обладает антиандрогенными свойствами, основанными на способности замещать андрогены на специфических рецепторах, предотвращая и ослабляя эффект эндогенных и экзогенных андрогенов [1]. Подавление синтеза дегидроэпиандростерона-сульфата (ДЭАС), андростендиона и активности 5 α -редуктазы, катализирующей превращение тестостерона в дигидротестостерон, а также стимуляция синтеза глобулина, связывающего половые стероиды, приводят к снижению уровня свободного тестостерона плазмы крови, тем самым уменьшая чувствительность клеток кожи и волосных фолликулов к влиянию андрогенов [2–5].

Современная медицина столкнулась с неблагоприятным побочным эффектом при использовании гормональных пероральных контрацептивов: КОК даже с низким содержанием эстрогенного компонента могут представлять опасность в условиях генетической или приобретенной тромбофилии, циркуляции антифосфолипидных антител, гипергомоцистеинемии. В норме факторы, способствующие свертыванию крови, и факторы, препятствующие его развитию, находятся в равновесии. Прием КОК сопровождается повышением активности фибриногена, витамин К-зависимых факторов свертывания: II, VII, IX, X, XII, а также снижением концентрации протеинов С и S, антитромбина III. В исследованиях [6–11] отмечено увеличение содержания р-тромбоглобулина (Р-TG), факторов тромбоцитов 3 и 4 (антигепаринового) (PF4, PF3), тромбосана A2 (TxA2) при использовании КОК. В ряде случаев обнаружено влияние КОК на механизмы фибринолиза в виде повышения уровня ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) наряду со снижением тканевого активатора плазминогена (tPA) и плазминогена. При исходно нормальной концентрации PAI-1 в крови уже к 3-му месяцу приема КОК наблюдается увеличение в 2–3 раза, а к 9-му месяцу регистрируются максимальные значения. Отмечено нарастание уровня продуктов деградации фибрина — D-димера и комплексов плазмин-антиплазмин (РАР). Между тем глубина изменений в системе гемостаза, вызванных КОК, напрямую зависит от концентрации эстрогенного и гестагенного компонентов в препарате [4–6, 9, 12]. Даже низкодозированные препараты, содержащие 15–35 мкг этинилэстрадиола, повышают риск развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) и артериального тромбоза, особенно в первый год применения. У женщин, не использующих пероральные контрацептивы, риск развития ВТЭО составляет от 1 до 5 случаев; у применяющих контрацептивы — от 3 до 9 случаев на 10 тыс. женщин-лет [13–17]. В аннотациях к пероральным контрацептивным средствам сегодня каждая фармацевтическая компания указывает многочисленные осложнения, побочные эффекты и противопоказания. Но как разобраться практикующему врачу, а иной раз

и пациентке, входит ли она в группу риска указанных осложнений или нет?

Общепризнано, что прием КОК удваивает относительный риск идиопатических ВТЭО [4, 5, 7, 9, 18–20]. В то же время к клинической значимости отклонений гемостатических параметров, индуцированных половыми гормонами, следует относиться с осторожностью. По мнению К. Heinemann et al. [18], изменения показателей коагуляции и фибринолиза, наблюдаемые при лечении здоровых женщин гормональными пероральными контрацептивами, не могут объяснить повышенный риск ВТЭО. Следует учитывать влияние половых стероидов на стенку сосуда и внешний каскад свертывания крови, в первую очередь эстроген-индуцированное снижение концентрации ингибитора пути тканевого фактора и усиление регуляции экспрессии рецептора тромбина и тканевого фактора.

В последние десятилетия отмечены высокая распространенность и семейное накопление множественных проявлений ДСТ. У каждой второй молодой женщины репродуктивного возраста в Сибири дисплазия соединительной ткани (ДСТ) ассоциируется с предикторами риска не только кровотечений, но и тромбогенных событий, способствующих реализации ВТЭО [20–24]. Нередко диспластический фенотип не учитывается при назначении гормональных контрацептивов. Исследование генома остается дорогостоящим, а рутинный скрининг параметров системы гемостаза перед применением КОК и через 1, 3, 6, 12 мес. после начала приема нередко игнорируется. Недопонимание проблемы влечет возникновение осложнений, и пациентки попадают в первую очередь к кардиологу с реализацией сердечно-сосудистых рисков. В связи с этим изучение влияния КОК на систему гемостаза у женщин представляет особую актуальность.

Цель исследования: изучить показатели гемостаза у женщин с гиперандрогенией (ГА) и нарушениями менструального цикла (НМЦ) на фоне приема КОК в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ндСТ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Анализ данных проведен у 28 молодых женщин (средний возраст 20,5 \pm 1,5 года), разделенных на 2 группы: 1-я (n=22, средний возраст 22,1 \pm 3,2 года) — имеющие ндСТ и ГА; 2-я (n=6) — с ГА и без ндСТ (20,5 \pm 1,8 года). Пациентки до назначения КОК имели НМЦ и проявления ГА (акне, гирсутизм, алопеция, стрии). В ходе подбора контрацептивов был предложен контрацептив с учетом андрогензависимой дерматопатии и НМЦ.

Критерии включения: возраст 18 лет — 24 года, ГА, НМЦ, информированное добровольное согласие.

Критерии невключения: антифосфолипидный синдром, заболевания крови, острые воспалительные соматические заболевания и заболевания половых органов, беременность. Диагностика фенотипических и висцеральных проявлений ДСТ проводилась в соответствии с клиническими рекомендациями [24].

Забор крови для определения гормонов крови методом иммуноферментного анализа проводили на 2–3-й день менструального цикла пациентки, параметров гемостаза (фибриноген, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПТВ), тромбиновое время (ТВ), D-димер, индуцированная агре-

гация тромбоцитов с универсальным индуктором (ИАТ)) — перед началом и через 1 мес. приема КОК. Используются сыворотка (определение гомоцистеина), плазма крови (гормоны) с учетом стандартных методик исследования. УЗИ с оценкой органов малого таза выполняли на 5–7-й и 20–22-й дни менструального цикла.

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics 26. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро — Уилка. Для описания выборки использовали медиану, верхний и нижний квартили (Me [Q1; Q3]), среднее значение и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Для оценки различий между группами использовали критерии Манна — Уитни и Уилкоксона. Корреляционный анализ проводили с помощью критерия Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенности менструальной функции, содержания репродуктивных гормонов и эхографии органов малого таза

Средний возраст менархе у пациенток 1-й группы составил $12,3 \pm 1,0$ года, 2-й группы — $12,6 \pm 1,1$ года и статистически значимо не различался. В целом у 50% женщин с ГА менструальная функция характеризовалась симптомами первичной и вторичной олигоменореи (код по МКБ-10 N91.3, N91.4), у 14,3% — аномальными маточными кровотечениями, у 60,7 и 10,7% — дисменореей первичной (N94.4) и вторичной (N94.5). Своевременное менархе отметили 78,5% пациенток, позднее и раннее — 17,9 и 3,6% соответственно. Длительность менструаций составила $5,6 \pm 0,9$ дня, средняя продолжительность $46,9 \pm 22,2$ дня.

Эхографическое исследование органов малого таза ($n=28$) выявило мультифолликулярные изменения яичников и гипоплазию тела матки в 25 и 35,7% наблюдений соответственно.

Соотношение ЛГ/ФСГ у женщин 1-й группы составило 0,9 [0,5; 2,5], 2-й группы — 1,0 [0,2; 2,8]. Только у 17,9% женщин 1-й и 2-й групп индекс ЛГ/ФСГ оказался выше 2,5, у остальных он находился в диапазоне 0,2–1,4. Каждая третья (31,8%) пациентка с ГА имела повышенные значения пролактина крови. 35,7% имели нормативные уровни тиреотропного гормона (ТТГ) в референсном интервале 0,559–2,0 мЕд/л, однако более половины женщин с ГА имели уровни ТТГ в диапазоне 2,2–3,9 мЕд/л, 7,1% — повышенные ($>4,0$ мЕд/л) значения ТТГ. У 78,5% женщин уровни свободного тироксина находились в диапазоне 9–12,9 пмоль/л; у 21,5% — в диапазоне 13–21 пмоль/л (табл. 1). Уровень эстрадиола сыворотки крови у пациенток варьировал в диапазоне 20,3–222 пмоль/л, при этом гипоэстрогенный фон отмечен у 28,6% женщин, содержание эстрадиола в диапазонах 88–112 и 134–222 пмоль/л имели по 21,4%, 120–130 пмоль/л — 28,6% женщин. Средние значения эстрадиола в 1-й группе были статистически значимо ниже ($p < 0,0001$), чем у пациенток 2-й группы (101,5 [34; 222] и 132 [122; 214] пмоль/л соответственно).

Анализ ГСПГ выявил погранично низкие уровни у 82,1% пациенток. Концентрация ГСПГ в 1-й и 2-й группах была равна соответственно 36,6 [22,4; 68,7] и 35,4 [33,1; 76] пмоль/л. Усиление андроген-глюкокортикоидной регуляции проявилось высоконормальными уровнями 17-ОН-прогестерона: у 64,3% пациенток $>4,0$ нмоль/л. Между тем средние значе-

Таблица 1. Показатели содержания гормонов крови у женщин с ГА и НМЦ ($n=28$)

Table 1. Indicators of the hormones content in female patients with HA and MDs ($n=28$)

Гормон / Hormone	Значения показателя у обследованных, Me (min-max) / Indicator values of examined patients, Me (min-max)	Референсные значения Reference values
ФСГ, мМЕд/мл / FSH, mIU/mL	5,8 (3,7–7,7)	1,3–9,9
ЛГ, мМЕд/мл / LH, mIU/mL	6,1 (3,0–15,5)*	1,6–15,0
Индекс ЛГ/ФСГ / LH/FSH index	0,9 (0,2–2,5)*	$<1,5$
Пролактин, мМЕд/мл Prolactin, mIU/mL	479 (279–1378)*	109–557
Эстрадиол, пмоль/л Estradiol, pmol/L	112 (20,3–222)	68–1269
Андростендион, нмоль/л Androstenedione, nmol/L	13,1 (2,54–24,2)*	1,6–19
Тестостерон свободный, пг/мл Free testosterone, pg/mL	1,4 (0,7–2,6)*	$<2,24$
17-ОН-прогестерон, нмоль/л 17-OH-progesterone, nmol/L	4,5 (0,59–8,94)*	1,2–8,24
ДЭАС, мкмоль/л DHEAS, mcmol/L	8,9 (2,6–13,1)*	3,6–11,1
ТТГ, мЕд/л / ТТН, mU/L	2,2 (0,5–4,0)	0,4–4,0
Т ₃ свободный, пмоль/л Free T ₃ , pmol/L	3,9 (1,2–4,9)	3,0–5,6
Т ₄ свободный, пмоль/л Free T ₄ , pmol/L	11,9 7,0–21*	9–19,05
ГСПГ, нмоль/л / SHBG, nmol/L	36,4 (22,4–77,0)	14,7–122,5

Примечание. ГСПГ — глобулин, связывающий половые гормоны.

*Значения, выходящие за референсный интервал.

Note. DHEAS — dehydroepiandrosterone sulfate, SHBG — Sex hormone-binding globulin. *Indicators that exceed reference interval.

ния 17-ОН-прогестерона во 2-й группе у женщин без нДСТ соответствовали 4,6 [3,0; 8,9] нмоль/л, в 1-й группе — 2,7 [2,2; 4,5] нмоль/л. 17,8% пациенток имели уровень 17-ОН-прогестерон в пределах нормы (0,6–2,8 нмоль/л), 32,1% — в диапазоне 3–4,4 нмоль/л; остальные 46,4% — в диапазоне 4,5–7,3 нмоль/л. Только у 3,6% женщин уровни 17-ОН-прогестерона были $>7,5$ нмоль/л. Анализ содержания андрогенных стероидов показал, что 7,1% женщин имели повышенные ($>19,0$ нмоль/л) уровни андростендиона, у остальных диапазон гормона различался: 50% — в диапазоне 2,54–13,0 нмоль/л; 42,9% — 13,1–18,3 нмоль/л. Уровни ДЭАС в 28,6% случаев были в диапазоне 2,6–7,9 мкмоль/л, в 57,1% — 8–10 мкмоль/л, в 14,3% — >12 мкмоль/л. У 53,6% пациенток свободный тестостерон находился в референсном интервале 0,6–1,4 пг/мл, у 32,1% в диапазоне 1,5–1,9 пг/мл; у 14,3% — $>2,5$ пг/мл. В 1-й группе уровни свободного тестостерона плазмы соответствовали 1,3 [0,6; 2,9] пг/мл, во 2-й группе — 1,4 [0,9; 1,6] пг/мл.

Признаки нДСТ у женщин группы исследования

Признаки нДСТ ($p < 0,001$), ассоциированной с тромбогеморрагическими рисками, установлены у 78,6% женщин,

которые и составили 1-ю группу (табл. 2). Две трети пациенток с ГА имели зрительные нарушения (миопия, астигматизм). У каждой второй установлены признаки сколиоза и плоскостопия, у каждой третьей — соматоформная вегетативная дисфункция, у каждой четвертой — астенический тип телосложения.

Особенности личного и семейного анамнеза пациенток

Каждая вторая (46,4%) женщина с ГА и НМЦ имела личный тромботический анамнез (транзиторные ишемические атаки, мигрень, синкопальные цефалгии); в 28,6% случаев установлены геморрагические события в личном анамнезе (носовые, десневые кровотечения, повышенная синяковость, петехии). У 82,1% женщин с ГА обнаружены малые формы тиреоидной патологии, признаки субклинического гипотиреоза или кистозно-узловатого нетоксического зоба с фокальными очагами в паренхиме щитовидной железы. Изучение особенностей наследственного анамнеза показало, что ближайшие кровные родственники у каждой третьей женщины (32,1 и 33,3%) 1-й и 2-й групп имели тромботические (инфаркт миокарда, инсульт, флелотромбоз, ТЭЛА), у каждой шестой (14,6 и 16,7%) — геморрагические события. Каждая вторая (59,2%) пациентка с ГА и нДСТ имела отягощенный семейный эндокринный (сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), онкологический (45%) анамнез и признаки ДСТ в семье (45%). В группе пациенток с ГА без нДСТ соответствующие доли составили 33,3; 33,3 и 16,7%.

Оценка признаков андрогензависимой дерматопии

Выраженность андрогензависимой дерматопии оценивали по наличию признака: акне, себореи, алопеции, гирсутизма. У 10,7% женщин обнаружены признаки гнездовой алопеции и себореи, у 89,3% женщин — акне. Проявления андрогензависимой дерматопии в области кожи спины и грудной клетки женщины имели в 75 и 64,3% случаев соответственно, на коже бедер в 25%. У каждой третьей (32,1%) обнаружены белые стрии (код по МКБ-10 L90), отражающие влияние повышенного уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в течение длительного времени [26–28]. Гирсутизм выявлен у каждой третьей. Избыточный рост терминальных волос в андрогензависимых зонах имели 32,1% женщин: 17,8% — в области «бикини», 21,4% — по белой линии живота, 10,7% — возле ареолы молочных желез, 14,3% — на коже верхних и 39,3% — нижних конечностей. Спустя 1 мес. приема КОК стихание выраженности акне отметили 75% женщин, уменьшение папуло-пустулезных высыпаний — 7,1%.

Таблица 2. Частота выявления признаков нДСТ у пациенток 1-й группы (n=22)

Table 2. Detection frequency of UCDD signs in group 1 (n=22)

Признак нДСТ / UCDD sign	Частота, % Frequency, %
Нарушение осанки / Postural disorder	64,3
Сколиоз / Scoliosis	57,1
Миопия / Myopia	60,7
Астигматизм / Astigmatism	10,7
Астенический тип телосложения / Asthenic type	25
Плоскостопие / Flat feet	50
Соматоформная вегетативная дисфункция Somatoform autonomic dysfunction	35,7
Пролапс митрального клапана / Prolapsed mitral valve	10,7
Эктопические хорды сердца / Ectopic chordae of the heart	2,3
Нефроптоз / Nephroptosis	14,3
Дискинезия желчевыводящих путей, деформация желчного пузыря / Biliary dyskinesia, gallbladder malformation	10,7

Оценка параметров гемостаза

Проведенный анализ выявил прогрессивное увеличение уровня маркеров активации сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного звена и фибринолиза: среднюю степень корреляции имели параметры ИАТ ($r=0,537$, $p<0,05$) и ПТВ ($r=0,582$, $p<0,04$), сильную — АЧТВ ($r=0,732$, $p<0,01$) при сравнении исходных уровней и через 1 мес. приема КОК. Отмечена тенденция к ускорению ИАТ с универсальным индуктором на фоне приема КОК. Однако у 50 и 67% женщин 1-й и 2-й групп соответственно изменений указанного показателя не зарегистрировано. Изучение динамики ПТВ и АЧТВ на фоне приема КОК у женщин с ГА и нДСТ выявило ускорение показателей ($p<0,01$) в сравнении с таковыми до приема КОК, что соответствовало активации внешнего и внутреннего путей свертывания крови (табл. 3).

На фоне приема КОК в целом отмечено незначительное повышение уровня фибриногена у женщин обеих групп (рис. 1). Показателем функциональной активности и полимеризации фибрина, конечного этапа свертывания крови,

Таблица 3. Параметры гемостаза у женщин групп сравнения в динамике наблюдения (Me [Q1; Q3])

Table 3. Parameters of hemostasis in comparison groups during the follow-up (Me [Q1; Q3])

Показатель Indicator	1-я группа / Group 1		2-я группа / Group 2		Норма Norm
	до лечения before treatment	через 1 мес. after 1 month	до лечения before treatment	через 1 мес. after 1 month	
АЧТВ, с / aPTT, s	31,4 [27; 33,4]	30,2 [26; 33]	33,4 [26,4; 34,5]	29,6 [26,2; 33]	25,4–36,9
ПТВ, с / PTT, s	12 [11; 14]	12 [11; 13]	12,5 [12; 14]	12 [11; 13]	10,0–13,2
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/L	2,7 [2,0; 4,0]	3,2 [2,0; 5,5]	2,5 [1,9; 3,5]	2,7 [2,2; 4,1]	2,0–4,0
D-димер, нг/мл / D-dimer, ng/mL	89 [10; 239]	200 [87; 415]	86 [34; 223]	189,5 [66; 300]	<243
ИАТ, с / ADP-IPA, s	14 [7; 43]	14 [8; 18]	13,5 [11; 14]	13 [11; 14]	14–18

Note. IPA — ADP-induced platelet aggregation.

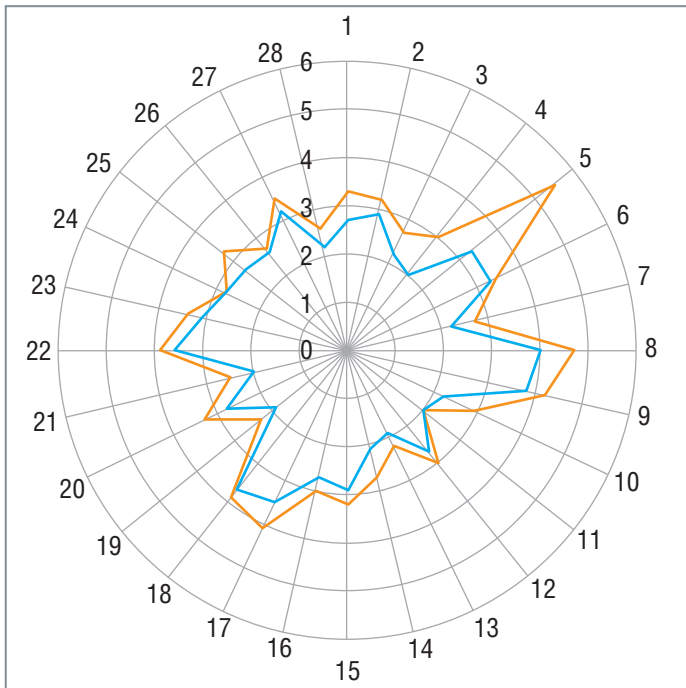


Рис. 1. Динамика уровней фибриногена крови у женщин с ГА и НМЦ (n=28) (голубая линия — исходный уровень, оранжевая — через 1 мес.)

Fig. 1. Trend of fibrinogen content in female patients with HA and MDs (n=28) (blue line — baseline, orange — after 1 month)

считается ТВ. Исходное ТВ в 1-й и 2-й группах не различалось, составив 13 [11; 16] и 13 [11; 15] соответственно. Известно, что ТВ отражает активность эндотелиального белка тромбомодулина, инактивирующего тромбин и препятствующего коагуляции [10–12, 19]. К сожалению, в рамках настоящего исследования на фоне приема КОК ТВ не было определено, но предыдущие исследования установили, что воздействие факторов тромбогенного риска у некоторых пациенток с нДСТ сопровождается ускорением ТВ [23].

В ходе корреляционного анализа установлено, что в 1-й и 2-й группах параметры исходного фибриногена, D-димера и соответствующие показатели через 1 мес. приема КОК имели сильную корреляцию между собой ($r=0,845$, $r=0,864$). Однако у женщин с нДСТ и ГА отмечены более высокие уровни фибриногена и продуктов деградации фибрина плазмы крови (D-димер) ($p<0,0001$) в сравнении с аналогичными во 2-й группе. Так, уровень D-димера на фоне приема КОК в 1-й группе увеличился в 2,85 раза ($p<0,0001$), во 2-й группе — в 1,84 раза ($p<0,02$) (рис. 2). В то же время наличие маркеров активации свертывания крови, отражающее внутренний и внешний пути, не реализовалось эпизодами тромбозов ни у одной из пациенток.

Известно, что для генома пациенток с нДСТ характерны мутации и полиморфизмы генов, кодирующих процессы свертывания крови, фибринолиза и обмена метионина: 69,7% — MTHFR, 10,6% — MTR, MTRR, 69,7% — PAI-I [23]. Нарушение механизмов превращения гомоцистеина в метионин играет важную роль в реализации тромбогенных событий вследствие сосудисто-эндотелиальной дисфункции. Исходные уровни гомоцистеина в 1-й группе составили 9,8 [6,7; 16,2] мкмоль/л, во 2-й группе — 10,1 [6,7; 15,3] мкмоль/л. Установлено, что каждая пятая женщина с ГА (18,2

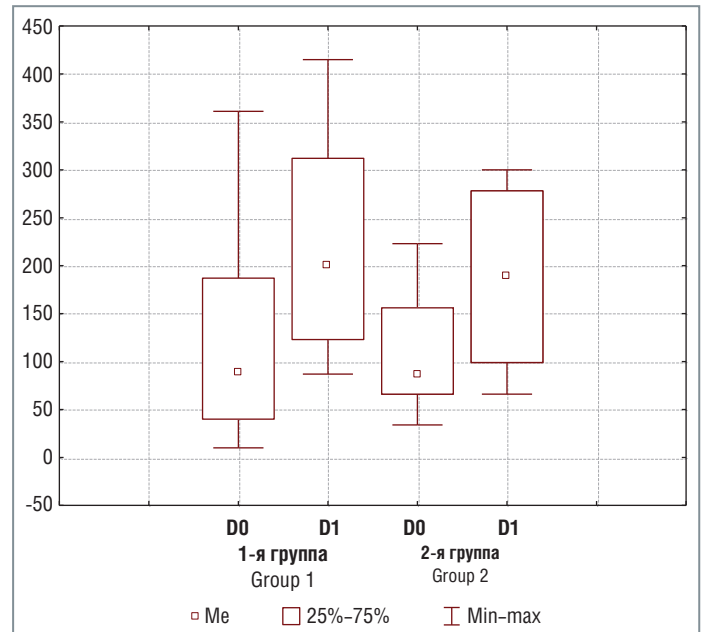


Рис. 2. Значения уровней D-димера крови до приема КОК (D0) и через 1 мес. (D1) у женщин 1-й и 2-й групп

Fig. 2. D-dimer content level before COC (D0) intake and after 1 month (D1) in female patients of groups 1 and 2

и 16,7% в 1-й и 2-й группе соответственно) имела гипергомоцистеинемию в диапазоне 13,5–16,2 мкмоль/л, и каждая третья (31,8 и 33,3% соответственно) — пограничную гоцистеинемию. При этом определена средней силы корреляция уровней фибриногена, ТВ и гомоцистеина ($r=0,421$, $p<0,05$, $r=0,492$, $p<0,05$) до начала приема КОК. Через 1 мес. приема КОК средней силы корреляция оставалась между гомоцистеином и уровнем фибриногена ($r=0,400$), тогда как между гомоцистеином и АЧТВ, ПТВ была слабой ($r=0,111$, $r=0,121$).

Побочные эффекты лечения КОК

Побочные эффекты при использовании КОК у молодых женщин репродуктивного возраста (n=28) зарегистрированы в 21,5% случаев, что соответствует данным, полученным другими исследователями [16–18]. Все пациентки с побочными эффектами оказались из 1-й группы. Тошнота беспокоила 10,7% женщин 1-й группы, жалобы на мастодинию предъявляли 14,3% женщин, на увеличение аппетита, головную боль — по 3,6%. 17,8% пациенток пожаловались на тяжесть и боли в икроножных мышцах. Появление симптомов нарушения периферического кровообращения после старта терапии КОК и увеличение уровня D-димера послужило поводом к назначению трансдермальной тромбопрофилактики. Через 2 нед. пациентки указанных жалоб не предъявляли.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в ходе анализа данные сопоставимы со среднепопуляционными, представленными в мировой литературе за последние 10 лет [2–8, 28–30]. Клиническими признаками ГА, эндокринопатии с повышенной активностью и синтезом андрогенных стероидов у женщин считаются андрогензависимая дерматопатия, а также ановуляторные нарушения менструального цикла, гипоплазия матки и формирующиеся поликистозные яичники. Низкое содержание этинилэстрадиола у женщин с ГА способствовало сниже-

нию продукции гепатоцитами белков, связывающих половые стероиды, что привело к недостаточному уменьшению концентрации биологически активного свободного тестостерона и усилению периферических эффектов андрогенов в органах-мишенях. У женщин с ГА отмечено характерное усиление андроген-глюкокортикоидной активности надпочечников, дисфункция гипоталамо-гипофизарной системы, нарушение тиреоидной и дисбаланс-пролактиновой регуляции. Высокая контрацептивная эффективность и лечебно-профилактические антиандрогенные свойства позволяют рекомендовать хлормадионсодержащий монофазный пероральный препарат для коррекции гиперандрогенных состояний. В настоящем исследовании 78,6% пациенток с ГА имели нДСТ. Анализ параметров гемостаза в зависимости от наличия дисплазии оказался обоснованным, так как данное состояние сопровождается неправильным развитием соединительной ткани, субэндотелия сосудов, опорной мезенхимы кожи и внутренних органов, слабостью связочного аппарата и аномалиями развития скелета, а также врожденными изменениями в системе гемостаза и неполноценностью кроветворения с характерными ангиопатиями. Сравнение в зависимости от наличия или отсутствия дисплазии выявило различия у женщин с ГА. У половины женщин с нДСТ и ГА обнаружены нарушения тромбоцитарного гемостаза, что сопровождалось изменением адгезивно-агрегационной и ангиотрофической функции тромбоцитов. Активация гемокоагуляционных процессов в организме женщин с нДСТ и ГА на фоне приема КОК оказалась взаимосвязана с состоянием диспластичных сосудов, что усугубило проферментно-ферментный каскад. Иницированный приемом КОК запуск свертывания по внутреннему пути у женщин с ГА проявился укорочением АЧТВ в 1-й и 2-й группах, что свидетельствовало о повышении суммарной активности XII, XI, X, VIII, II и V факторов. Увеличение свертывания крови по внешнему пути, зависящее от содержания II, V, VII, X факторов протромбинового комплекса, отражалось в уменьшении ПТВ. Одним из маркеров, сопряженных с активацией системы гемостаза и усилением риска тромбообразования, явилось повышение уровня фибриногена плазмы крови, что сопровождалось более высокими уровнями указанного белка и ускорением фибринообразования у пациенток с нДСТ и ГА. Активация фибринолиза и фибриногенолиза, молекулярными маркерами которой считается повышение уровня тканевого активатора пламиногена (tPA) и его соотношения с ингибитором tPA-I типа, проявилась увеличением содержания продуктов деградации фибриногена и продуктов лизиса, поперечно-сшитого фактором XIIIa фибрина (D-димер). Реализация механизмов гемостаза, включающая взаимодействие стенок кровеносных сосудов, клеток крови и плазменных ферментных систем (свертывающая, фибринолитическая, калликреинкининовая), зависящая от потенциала физиологических антикоагулянтов (антитромбин III, активированный протеин C), обеспечивающих предотвращение локальной и системной воспалительной реакции в совокупности с эндотелием сосудов, клетками крови, плазменными ферментными и антиферментными системами [20], у пациенток с нДСТ отражала активацию тромбоза. Обнаруженные повышенные уровни гомоцистеина сыворотки крови у женщин с ГА способствовали усугублению сосудисто-эндотелиальной дисфункции на фоне дисплазии, что сопровождалось нарушением периферического кровоснабжения. Таким образом, усиление свертывания крови у пациенток с признаками дисплазии генетически де-

терминировано и способствует реализации тромбогенных событий в течение жизни, в том числе на фоне приема КОК. Риск активации свертывания крови у пациенток с нДСТ и ГА выше, чем у пациенток с ГА без дисплазии. Назначение КОК у женщин с нДСТ не противопоказано, но должно проводиться с учетом диспластичного фенотипа, развернутого исследования гемостаза и определения уровня гомоцистеина в крови. При появлении симптомов нарушения периферического кровообращения и маркеров тромбинемии назначение КОК должно сопровождаться тромбопрофилактикой уже в 1-й месяц применения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение КОК у женщин с ГА соответствует критериям безопасности и имеет минимальные побочные эффекты, сопоставимые с таковыми у пациенток, принимавших КОК во всем мире. При планировании гормональной контрацепции необходимо выделять группу женщин с ГА и признаками нДСТ как наиболее уязвимую в отношении повышенного риска тромбогенных событий. Полученные предварительные данные свидетельствуют о целесообразности сравнения результатов использования пероральных гормональных контрацептивов в различных группах соматического здоровья для уточнения патогенетических механизмов развертывания тромботических реакций в организме. Видится перспективным с учетом результатов настоящего исследования изучение эндотелиального белка тромбомодулина, инактивирующего тромбин и препятствующего коагуляции, что позволит установить степень его участия в инициации ВТЭО.

Литература

1. Радзинский В.Е., Аганезова Н.В., Артымук Н.В. и др. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2020.
2. Gemzell-Danielsson K., Cagnacci A., Chabbert-Buffet N. et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2022;27(5):373–383. DOI: 10.1080/13625187.2022.2093850.
3. Ерофеева Л.В. Комбинированная гормональная контрацепция, и не только.... *Медицинский Совет*. 2017;(2):38–44. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-38-44.
4. Баранов И.И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие. *РМЖ*. 2013;21(14):745–750.
5. Прилепская В.Н., Минаева Е.А. Фиксированный пролонгированный режим приема КОК в решении классических вопросов контрацепции (обзор литературы). *Медицинский Совет*. 2017;(11):182–185. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-182-185.
6. Киракосян Е.В., Соснова Е.А. Влияние комбинированных оральных контрацептивов и гормональной терапии при реализации вспомогательных репродуктивных технологий на функцию системы гемостаза у небеременных и беременных женщин. *Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева*. 2020;7(1):10–18. DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18.
7. Kluff C., Endrikat J., Mulder S.M. et al. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20 microg ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 microg ethinyl estradiol. *Contraception*. 2006;73(4):336–343. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.09.015.
8. Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception*. 2003;67(3):173–185. DOI: 10.1016/s0010-7824(02)00476-6.

9. Müller J., Friedrich M., Becher T. et al. Monitoring of plasma levels of activated protein C using a clinically applicable oligonucleotide-based enzyme capture assay. *J Thromb Haemost.* 2012;10:390–398. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04623.x.
10. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. М.: НЬЮДИАМЕД; 2008.
11. Баркаган З.С. Пути совершенствования и пролонгации антитромботической профилактики и терапии (систематический обзор и итоги 50-летнего личного опыта автора). *Гематология и трансфузиология.* 2005;4:3–10.
12. Момот А.П., Томилина О.П., Молчанова И.В. и др. Роль нарушений гемостаза и фибринолиза, а также их терапевтической коррекции, в исходах экстракорпорального оплодотворения и ранних репродуктивных потерь. *Проблемы репродукции.* 2014;(4):58–61.
13. Кирющенко П.А., Тамбовцева М.А. Рациональная контрацепция: как свести к минимуму? *Гинекология.* 2015;17(2):41–44.
14. Rühl H., Schröder L., Müller J. et al. Impact of Hormone-Associated Resistance to Activated Protein C on the Thrombotic Potential of Oral Contraceptives: A Prospective Observational Study. *PLoS One.* 2014;9(8):e105007. DOI: 10.1371/journal.pone.0105007.
15. Chen M.J., Jensen J.T., Kaunitz A.M. et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception.* 2022;116:44–50. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.10.004.
16. Göretzlehner G., Waldmann-Rex S., Schramm G.A. Extended cycles with the combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg: pooled analysis of data from three large-scale, non-interventional, observational studies. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):269–277. DOI: 10.2165/11586720-000000000-00000.
17. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298.
18. Heinemann L.A., Lewis M.A., Thorogood M. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. *BMJ.* 1997;315(7121):1502–1504. DOI: 10.1136/bmj.315.7121.1502.
19. Момот А.П. Современные методы распознавания тромботической готовности. Барнаул; 2011.
20. Шилин Д.Е. Гиперандрогенные состояния: под прицелом хлормадина ацетата. *Гинекология.* 2010;12(1):4–10.
21. Выявление и тактика ведения пациентов с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: практическое руководство для врачей. Под ред. Г.И. Нечаевой. Омск; 2011:20–24.
22. Суханова Г.А., Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Тромботические мезенхимальные дисплазии и их связь с другими тромбофилиями. *Гематология и трансфузиология.* 2003;6:13–14.
23. Кудинова Е.Г. Репродуктивное здоровье женщин с неклассифицируемым фенотипом наследственных нарушений соединительной ткани: дисс. ... д-ра мед. наук. Барнаул; 2015.
24. Национальные рекомендации Российского медицинского научного общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2016;11(1):5–75. DOI: 10.14300/mnsc.2016.11001.
25. Farahnik B., Park K., Kroumpouzos G. et al. Striae gravidarum: risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol.* 2017;3(2):77–85. DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.11.001.
26. Sheu H.M., Yu H.S., Chang C.H. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae. *J Cutan Pathol.* 1991;18:410–416. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1991.tb01376.x.
27. Lovell C.R. Acquired Disorders of Dermal Connective Tissue — Striae. In: Griffiths C., Barker J., Bleiker T. et al., eds. *Rook's Textbook of Dermatology.* 9th ed. Chichester UK; 2016:9–10.
28. Schramm G.A., Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception.* 2011;84(4):390–401. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.03.024.
29. Xu H., Eisenberg D.L., Madden T. et al. Medical contraindications in women seeking combined hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):210.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.023.
30. Kerscher M., Reuther T., Krueger N., Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013;27(5):601–608. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04497.x.

References

1. Radzinsky V.E., Aganezova N.V., Artyumuk N.V. etc. Pregravid preparation. *Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Specialists in Reproductive Medicine (MARS).* Version 2.0. М.: Editorial staff of StatusPraesens, 2020 (in Russ.).
2. Gemzell-Danielsson K., Cagnacci A., Chabbert-Buffet N. et al. A novel estetrol-containing combined oral contraceptive: European expert panel review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2022;27(5):373–383. DOI: 10.1080/13625187.2022.2093850.
3. Erofeeva L.V. Combined hormonal contraception and not only... *Medical Council.* 2017;(2):38–44 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-2-38-44.
4. Baranov I.I. Combined oral contraceptives: principles of individual selection, prevention of unwanted pregnancy and possible side effects, therapeutic and prophylactic effects. *RMJ.* 2013;21(14):745–750 (in Russian).
5. Prilepskaya V.N., Minaeva E.A. Fixed prolonged regime of combined oral contraceptives (COC) intake in solution of classic contraception issues (literature review). *Medical Council.* 2017;(11):182–185 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-11-182-185.
6. Kirakosyan E.V., Sosnova E.A. The effect of combined oral contraceptives and hormone therapy during assisted reproductive technologies on the function of the homeostatic system in non-pregnant and pregnant women. *Archives of Obstetrics and Gynecology.* 2020;7(1):10–18 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-10-18.
7. Kluff C., Endrikat J., Mulder S.M. et al. A prospective study on the effects on hemostasis of two oral contraceptives containing drospirenone in combination with either 30 or 20 microg ethinyl estradiol and a reference containing desogestrel and 30 microg ethinyl estradiol. *Contraception.* 2006;73(4):336–343. DOI: 10.1016/j.contraception.2005.09.015.
8. Oral Contraceptive and Hemostasis Study Group. The effects of seven monophasic oral contraceptive regimens on hemostatic variables: conclusions from a large randomized multicenter study. *Contraception.* 2003;67(3):173–185. DOI: 10.1016/s0010-7824(02)00476-6.
9. Müller J., Friedrich M., Becher T. et al. Monitoring of plasma levels of activated protein C using a clinically applicable oligonucleotide-based enzyme capture assay. *J Thromb Haemost.* 2012;10:390–398. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04623.x.
10. Barkagan Z.S., Momot A.P. *Diagnosis and controlled therapy of hemostasis disorders.* Moscow: NEWDIAMED; 2008 (in Russ.).
11. Barkagan Z.S. Ways to improve and prolong antithrombotic prophylaxis and therapy (a systematic review and the results of the author's 50-year personal experience). *Russian journal of hematology and transfusiology.* 2005;4:3–10 (in Russ.).
12. Momot A.P., Tomilina O.P., Molchanova I.V. et al. The role of hemostasis and fibrinolysis disorders and their therapeutical correction for in vitro fertilization outcomes and early reproductive losses. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2014;(4):58–61 (in Russ.).
13. Kiryushchenkov PA, Tambovtseva MA. Rational contraception: minimizing the risks. *Gynecology.* 2015;17(2):41–44 (in Russ.).
14. Rühl H., Schröder L., Müller J. et al. Impact of Hormone-Associated Resistance to Activated Protein C on the Thrombotic Potential of Oral Contraceptives: A Prospective Observational Study. *PLoS One.* 2014;9(8):e105007. DOI: 10.1371/journal.pone.0105007.
15. Chen M.J., Jensen J.T., Kaunitz A.M. et al. Tolerability and safety of the estetrol/drospirenone combined oral contraceptive: Pooled analysis of two multicenter, open-label phase 3 trials. *Contraception.* 2022;116:44–50. DOI: 10.1016/j.contraception.2022.10.004.
16. Göretzlehner G., Waldmann-Rex S., Schramm G.A. Extended cycles with the combined oral contraceptive chlormadinone acetate 2 mg/ethinylestradiol 0.03 mg: pooled analysis of data from three large-scale, non-interventional, observational studies. *Clin Drug Investig.* 2011;31(4):269–277. DOI: 10.2165/11586720-000000000-00000.
17. Stegeman B.H., de Bastos M., Rosendaal F.R. et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f5298. DOI: 10.1136/bmj.f5298.

18. Heinemann L.A., Lewis M.A., Thorogood M. Case-control study of oral contraceptives and risk of thromboembolic stroke: results from International Study on Oral Contraceptives and Health of Young Women. *BMJ*. 1997;315(7121):1502–1504. DOI: 10.1136/bmj.315.7121.1502.
19. Momot A.P. Modern methods of recognition of thrombotic readiness. Barnaul; 2011 (in Russ.).
20. Shilin D.E. Hyperandrogenic states: under the gun of chlormadinone acetate. *Gynecology*. 2010;12(1):4–10 (in Russ.).
21. Identification and tactics of managing patients with undifferentiated connective tissue dysplasia: a practical guide for physicians. Nechaeva G.I., ed. Omsk; 2011:20–24 (in Russ.).
22. Sukhanova G.A., Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Thrombotic mesenchymal dysplasias and their association with other thrombophilias. *Russian journal of hematology and transfusiology*. 2003;6:13–14 (in Russ.).
23. Kudinova E.G. Reproductive health of women with an unclassified phenotype of hereditary connective tissue disorders: thesis. Barnaul; 2015.
24. National recommendations of the Russian scientific society of internal medicine for diagnostics, treatment and rehabilitation of patients with connective tissue dysplasia. *Medical News Of North Caucasus*. 2016;11(1):5–75 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11001.
25. Farahnik B., Park K., Kroumpouzou G. et al. Striae gravidarum: risk factors, prevention, and management. *Int J Womens Dermatol*. 2017;3(2):77–85. DOI: 10.1016/j.ijwd.2016.11.001.
26. Sheu H.M., Yu H.S., Chang C.H. Mast cell degranulation and elastolysis in the early stage of striae distensae. *J Cutan Pathol*. 1991;18:410–416. DOI: 10.1111/j.1600-0560.1991.tb01376.x.
27. Lovell C.R. Acquired Disorders of Dermal Connective Tissue — Striae. In: Griffiths C., Barker J., Bleiker T. et al., eds. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. Chichester UK; 2016:9–10.
28. Schramm G.A., Schrah G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception*. 2011;84(4):390–401. DOI: 10.1016/j.contraception.2011.03.024.
29. Xu H., Eisenberg D.L., Madden T. et al. Medical contraindications in women seeking combined hormonal contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):210.e1–5. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.023.
30. Kerscher M., Reuther T., Krueger N., Buntrock H. Effects of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate and ethinylestradiol on hair and skin quality in women wishing to use hormonal contraception. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(5):601–608. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2012.04497.x.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Кудина Евгения Геннадьевна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета; 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1987-0343.

Контактная информация: Кудина Евгения Геннадьевна, e-mail: e.kudinova@g.nsu.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 09.01.2023.

Поступила после рецензирования 01.02.2023.

Принята в печать 28.02.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Evgeniya G. Kudinova — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; 1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1987-0343.

Contact information: Evgeniya G. Kudinova, e-mail: e.kudinova@g.nsu.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 09.01.2023.

Revised 01.02.2023.

Accepted 28.02.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-138-144

Применение неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы

Ю.Э. Доброхотова¹, А.Ю. Азимова¹, Е.И. Боровкова¹, И.Ю. Ильина¹, Д.М. Ибрагимова¹,
И.И. Гришин¹, Е.С. Платова², В.И. Комагоров¹

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность неодимового лазера Aerolase Neo с длиной волны 1064 нм и длительностью импульса 650 мс в лечении пациенток с хроническими дистрофическими заболеваниями вульвы.

Материал и методы: было обследовано 60 пациенток, страдающих склерозирующим лихеном и лейкоплакией вульвы. Пациентки с верифицированным диагнозом склерозирующего лихена вульвы ранней стадии были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю группу включено 45 пациенток, которым проведено воздействие неодимовым лазером в системе Aerolase Neo; во 2-ю группу — 15 пациенток, применявших локально на область вульвы 0,05% мазь клобетазола пропионата в течение 2 мес.: 2 р/сут — до стихания симптомов, далее 1 р/сут на ночь, далее через день на ночь, в зависимости от интенсивности клинических проявлений, на протяжении 6 мес. До и после лечения проводили комплексное обследование пациенток.

Результаты исследования: по результатам гистологического исследования у пациенток 1-й группы визуализировалось более выраженное, яркое окрашивание красным цветом коллагеновых волокон стромы, что свидетельствовало о выраженной коллагенизации стромы после лечения. Результаты исследования у пациенток 2-й группы не показали существенных изменений.

На фоне проводимой лазерной терапии у пациенток из 1-й группы наблюдался значительный регресс жалоб, связанных с дистрофическими заболеваниями вульвы, к тому же отмечалось повышение степени удовлетворенности качеством сексуальной жизни. Пациентки, применявшие локальные глюкокортикостероиды, отмечали возобновление симптомов зуда в области вульвы, что потребовало продолжения поддерживающей терапии до 6 мес. и указывало на кратковременный эффект глюкокортикостероидов.

Заключение: все полученные результаты подтверждают терапевтический эффект применения неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы, что дает возможность использовать данный вид лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лихен, лейкоплакия, хронические дистрофические заболевания вульвы, неодимовый лазер, лазерная терапия, сексуальная жизнь.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Азимова А.Ю., Боровкова Е.И. и др. Применение неодимового лазера в лечении дистрофических заболеваний вульвы. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):138–144. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-138-144.

The use of neodymium laser in the treatment of vulvar dystrophies

Yu.E. Dobrokhotova¹, A.Yu. Azimova¹, E.I. Borovkova¹, I.Yu. Il'ina¹, D.M. Ibragimova¹,
I.I. Grishin¹, E.S. Platova², V.I. Komagorov¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess effectiveness of the Aerolase Neo neodymium laser with a 1064 nm wavelength and 650 ms pulse duration in the treatment of patients with chronic vulvar dystrophies.

Patients and Methods: the study included 60 patients with lichen sclerosus and vulvar leukoplakia. Patients with the verified diagnosis of early-stage vulvar lichen sclerosus were randomly assigned to 2 groups. Group 1 consisted of 45 patients who were treated with the Aerolase Neo laser and group 2 consisted of 15 patients who applied topical clobetasol propionate 0.05% ointment over the vulvar area for 2 months: two times per day before the symptoms relieved and then — once per day, depending on the intensity of clinical manifestations, for 6 months. A comprehensive medical exam of patients was performed before and after treatment.

Results: histological examination revealed that the group 1 patients had a brighter red staining of the stromal collagen fibers demonstrating a pronounced collagenization of the stroma after the treatment. In the group 2 patients the examination results did not demonstrate any significant changes. The number of complaints associated with vulvar dystrophies significantly decreased among the group 1 patients who received laser therapy, and they also reported a higher satisfaction with the quality of sexual life. Those patients who used topical glucocorticoids noted the recurred itching in the vulvar area which required the continuation of maintenance therapy for up to 6 months and suggested that glucocorticoids provided a short-term effect.

Conclusion: the obtained results prove the effectiveness of neodymium laser therapy for patients with vulvar dystrophies thus providing a rationale for using this method of treatment.

KEYWORDS: lichen, leukoplakia, chronic vulvar dystrophies, neodymium laser, laser therapy, sexual life.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Azimova A.Yu., Borovkova E.I. et al. The use of neodymium laser in the treatment of vulvar dystrophies. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):138–144 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-138-144.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические дистрофические заболевания вульвы (ХДЗВ) диагностируются во всех возрастных группах: от детского до постменопаузального возраста. На данный момент они являются наименее изученными заболеваниями женской половой системы. В состав вульвы входят малые и большие половые губы, лобок, а также преддверие влагалища. Спереди преддверие влагалища образовано наружной поверхностью девственной плевы и уздечкой клитора, сзади — задней спайкой, а по бокам — линией Харта (линия перехода неороговевающего плоского эпителия в ороговевающий эпителий вульвы) [1]. Хронические дистрофические (невоспалительные) заболевания вульвы и промежности — это патологические изменения, характеризующиеся поражением наружных половых органов и слизистой оболочки внутренних половых органов женщины¹. В клинической практике ХДЗВ называют «крауроз», «склероатрофический лишай», «склеротический дерматит», «склерозирующий лишай», «атрофический вульвит», «сенильная атрофия», «лейкоплакия вульвы» [2].

В 1993 г. Международным обществом по изучению вульвовагинальных заболеваний (The International Society for the Vulvovaginal Disease) и Международным обществом по гинекологической патологии (The International Society of Gynecological Pathologists) была принята классификация заболеваний вульвы, которая в настоящее время широко используется во всем мире и опирается в равной степени на клинические и гистологические признаки [2].

I. Доброкачественные поражения вульвы:

- склерозирующий лишай;
- плоскоклеточная гиперплазия;
- другие дерматозы.

II. Вульварная интраэпителиальная неоплазия:

- легкой степени;
- умеренной степени;
- тяжелой степени.

Дистрофические заболевания развиваются последовательно и характеризуются появлением зудящих белых пятен, во время расчесов которых происходит хроническая травматизация вульвы, сопровождающаяся ответной воспалительной реакцией и рубцеванием тканей. Распознать лейкоплакию вульвы и склеротический лишай можно по постоянному зуду в интимном месте, который увеличивается при мочеиспускании, любом движении. Дистрофические заболевания резко снижают качество жизни женщины, приводят к истощению нервной системы вплоть до утраты работоспособности.

Для склерозирующего лишая характерны такие симптомы, как:

- ♦ зуд в области наружных половых органов, преимущественно в ночное время;
- ♦ жжение в области вульвы;
- ♦ болезненность при половом акте (диспареуния);
- ♦ ощущение боли в области вульвы (вульводиния);
- ♦ сухость и стянутость наружных половых органов;
- ♦ прогрессирование процесса сморщивания и склероза вульвы;
- ♦ болезненность при дефекации и мочеиспускании.

В настоящий момент не существует классификации по степени выраженности склерозирующего лишая. Но в 2018 г. была принята такая классификация, где заболевание делили на ранние и поздние стадии [3]. Согласно этой классификации на ранних стадиях пациентки жалуются на легкий дискомфорт в области вульвы, чаще всего представленный невыраженным зудом или жжением. На более поздних стадиях в дополнение к симптомам, описанным выше, в области вульвы появляются трещины и эрозии, наблюдается прогрессирование атрофических процессов и образование синехий (сращений) малых и больших половых губ. Субъективные симптомы, связанные с нейро-сенсорными расстройствами, такие как зуд, жжение и боль при прикосновении, проявляются в большей степени и присутствуют как в состоянии покоя, так и при ходьбе.

В свою очередь, лейкоплакия вульвы, или плоскоклеточная гиперплазия, протекает практически бессимптомно, и лишь при выраженном процессе пациентка может пожаловаться на жжение или зуд.

В последние годы отмечается увеличение числа дистрофических заболеваний вульвы, на фоне которых наблюдается повышение частоты возникновения рака вульвы, что позволяет считать эту проблему актуальной с позиции не только своевременной диагностики, но и профилактики рака вульвы [2].

Лейкоплакия часто сочетается со склерозирующим лишаем вульвы, но также может быть и самостоятельным заболеванием. При этом малигнизации клеток вульвы подвергаются в основном очаги лейкоплакии, а не очаги склерозирующего лишая. Таким образом, как указано в работе Л.Е. Шараповой [2], при лейкоплакических бляшках, возвышающихся над поверхностью кожи, гистологически значительно чаще, чем при плоских белых пятнах, выявляются дисплазия и преинвазивный рак.

Стероидные гормоны влияют на ткани вульвы путем взаимодействия со специфическими рецепторами, поэтому снижение содержания эстрогенов играет важную роль в возникновении дистрофических процессов вульвы.

Патогенез дистрофических процессов вульвы затрагивает все звенья нейроэндокринной системы. Л.А. Ашрафян и соавт. [4] отметили у пациенток с ХДЗВ высокую частоту заболеваний вследствие нарушенного жирового, углеводного и других видов обмена веществ, при этом многие авторы выявили взаимосвязь данных заболеваний вульвы с рядом аутоиммунных патологий — аутоиммунным тиреоидитом, системной красной волчанкой и др. [5].

Патогенез плоскоклеточной гиперплазии вульвы характеризуется неадекватной пролиферативной реакцией эпителия. В патогенезе склерозирующего лишая вульвы (СЛВ) участвуют три компонента: индукция аутоиммунных механизмов, нарушение гомеостаза фибробластов и коллагена и воспаление, которое, в свою очередь, индуцирует оксидативный стресс.

Наиболее распространенными симптомами при данных заболеваниях являются зуд и жжение в области вульвы. Совместно с диспареунией они оказывают значительное влияние на качество жизни и сексуальное здоровье женщины.

На сегодняшний день лечением ХДЗВ является длительное применение местных сильнодействующих глюкокор-

¹ Клинический протокол диагностики и лечения невоспалительных заболеваний вульвы и промежности. от 9 июня 2016 г. (Электронный ресурс.) URL: <https://diseases.medelement.com/disease/%D0%BD%D0%B5%D0%B2%D0%BE%D1%81%D0%BF%D0%B0%D0%BB%D0%B8%D1%82%D0%B5%D0%BB%D1%8C%D0%BD%D1%8B%D0%B5-%D0%B7%D0%B0%D0%B1%D0%BE%D0%BB%D0%B5%D0%B2%D0%B0%D0%BD%D0%B8%D1%8F-%D0%B2%D1%83%D0%BB%D1%8C%D0%B2%D1%8B-%D0%B8-%D0%BF%D1%80%D0%BE%D0%BC%D0%B5%D0%B6%D0%BD%D0%BE%D1%81%D1%82%D0%B8/14719> (дата обращения: 02.03.2023).

тикостероидов (ГКС). Используются мази для наружного применения с ГКС слабого действия — триамцинолон 0,1%, умеренного действия — бетаметазон 0,1%, сильного действия — клобетазол 0,05% [1].

Наиболее широко распространенным и рекомендуемым как «золотой стандарт» лечением СЛВ является местное применение мазей с ультрапотентными кортикостероидами, особенно 0,05% мази клобетазола пропионата [6, 7]. Противовоспалительные свойства клобетазола способствуют уменьшению воспаления и устраняют прогрессирование заболевания.

Однако стоит отметить, что многие пациентки отказываются принимать гормональные препараты или имеют противопоказания к их использованию. В связи с низкой комплаентностью и возможностью развития побочных эффектов приветствуются и альтернативные методы лечения. Согласно данным литературы возможно применение лазеров для лечения ХДЗВ [8].

Цель исследования: изучить эффективность неодимового лазера Aerolase Neo с длиной волны 1064 нм и длительностью импульса 650 мс в лечении пациенток с ХДЗВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в гинекологическом отделении ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова было проведено рандомизированное исследование в параллельных группах, в котором приняли участие 60 пациенток с морфологически верифицированным диагнозом плоскоклеточной гиперплазии вульвы и склерозирующего лихена на ранней стадии. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в клиническом исследовании.

Критериями включения пациенток в исследование было гистологическое подтверждение диагноза, отсутствие тяжелой сопутствующей патологии и наличие письменного согласия на лечение.

Клинический диагноз был установлен на основании жалоб, данных анамнеза и результатов морфологического гистологического исследования патологически измененных тканей вульвы. Весь собранный гистологический материал был доступен для исследования.

Пациентки с верифицированным диагнозом СЛВ ранней стадии были рандомизированы на 2 группы: в 1-ю группу включены 45 пациенток, которым проведено воздействие неодимовым лазером в системе Aerolase Neo; во 2-ю группу — 15 пациенток, применявших локально на область вульвы ГКС.

Протокол проведения процедуры неодимовым лазером предусматривал, что процедура не требовала обезболивания (в некоторых случаях ввиду особой чувствительности клиторальной зоны применялось местное обезболивание мазью, содержащей лидокаин и пролакаин, за 15–20 мин до сеанса). Использовали фокусный объектив F: диаметр пятна 2 мм (красная линза с держателями) в режиме Energy Mode 4,5–5,0 (1,5–2,0 Гц). В зону облучения обязательно включали участок нормальной ткани, отступая от краев зоны поражения на 3–5 мм. Под воздействием попадали область уретры, вульвы и перианальная область. Проводили несколько полных проходов: от 3 до 5

в зависимости от выраженности заболевания и ощущения болезненности. Для получения видимого результата, как правило, требовалось несколько сеансов. Эффективность лечения также зависела от тяжести, глубины и размера поражения. Протокол лечения включал от 8 до 10 процедур с периодичностью в 2–3 нед.

Во 2-й группе пациентки применяли 0,05% мазь клобетазола пропионат в течение 2 мес.: 2 р/сут — до стихания симптомов, далее 1 р/сут на ночь, далее через день на ночь, в зависимости от интенсивности клинических проявлений, на протяжении 6 мес.

До лечения пациенткам проводили биопсию вульвы круглым скальпелем «Дермопанч» диаметром 4 мм. После завершения лечения повторно проводилась биопсия вульвы для сравнительного анализа гистологических материалов. Место взятия материала соответствовало участку биопсии, проведенной до лечения. Гистологический материал биоптата вульвы подвергался фиксации нейтральным (забуференным pH 7,0) 10–12% формалином. В гистологических срезах оценивали также патологоанатомические особенности в обеих исследуемых группах. Применялась окраска материала по Ван-Гизону.

Объективизацию жалоб и контроль эффективности проводимой терапии осуществляли путем оценки по валидированному опроснику PISQ-12 (Pelvic Organ Prolapse and Incontinence Sexual Function Questionnaire), рекомендованному для применения в клинической практике Международной урогинекологической ассоциацией и позволяющему качественно оценить три сферы: поведенческо-эмоциональную, физиологическую и сексуальную. Подсчитывалась сумма баллов, которыми оценивались ответы пациенток исследуемых групп на вопросы анкеты PISQ-12. Результаты анкетирования интерпретировали следующим образом: от 0 до 10 баллов — ухудшение, от 11 до 20 баллов — без изменений, от 21 до 30 баллов — улучшение состояния сексуальной функции. Изучали динамику выраженности симптомов СЛВ, оцениваемых с помощью 10-балльной визуальной аналоговой шкалы (ВАШ): где 0 баллов — нет симптома, 10 баллов — самый высокий показатель выраженности симптома. В ходе исследования также оценивали побочные эффекты проводимого лечения.

Для обработки результатов исследования применяли стандартные методы статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При сравнительном анализе клинико-анамнестических данных между группами не было выявлено статистических различий. Средний возраст пациенток обеих групп составил $53 \pm 2,5$ года. При сборе анамнеза выяснилось, что средний возраст наступления менопаузы составил $50,4 \pm 2$ года. При анализе сопутствующих заболеваний у пациенток с ХДЗВ выявилось преобладание хронических аутоиммунных заболеваний щитовидной железы — у 14 (23,3%) пациенток, что подтверждает данные литературы о том, что эндокринные и аутоиммунные заболевания наиболее распространены среди пациенток с СЛВ [5].

В ходе проведения гистологического исследования выявили 52 (86,7%) из 60 пациенток с СЛВ и 8 (13,3%) из 60 пациенток с СЛВ в сочетании с плоскоклеточной гиперплазией вульвы.

В ходе воздействия неодимовым лазером не наблюдалось побочных эффектов, во время проведения са-

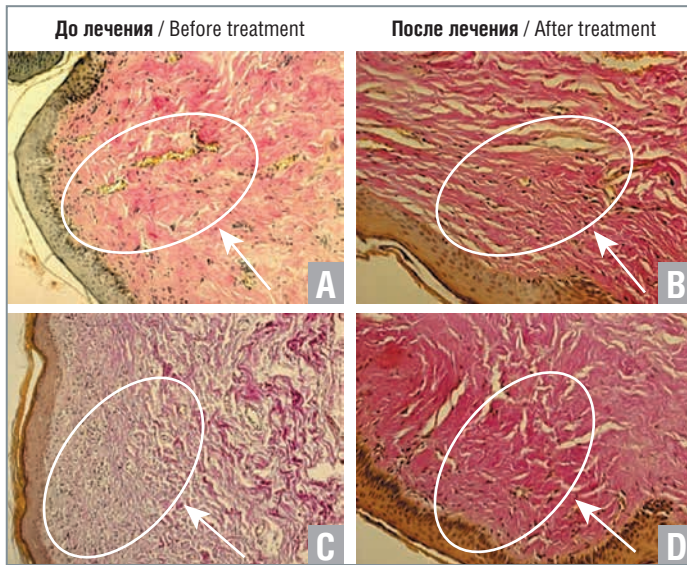


Рис. 1. Гистологические срезы до (А, С) и после (В, D) лечения лазером. Окраска по Ван-Гизону. При сравнительном анализе материала до и после лечения визуализируется более выраженное, яркое окрашивание красным цветом коллагеновых волокон стромы

Fig. 1. Histological sections before (A, C) and after (B, D) laser therapy. Van Gieson method of staining. The comparative evaluation of the specimens before and after treatment demonstrates a more intense, bright red color of the stained stromal collagen fibers

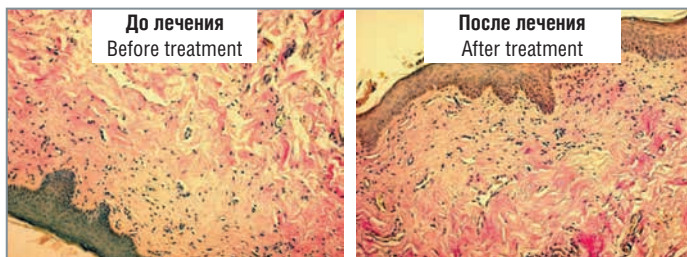


Рис. 2. Гистологические срезы до и после проведенного медикаментозного лечения. Окраска по Ван-Гизону. Существенные изменения отсутствуют

Fig. 2. Histological sections before and after medication treatment. Van Gieson method of staining. No significant changes were found

мой манипуляции и в течение дня пациентки ощущали легкое чувство тепла и умеренное жжение. Визуально на кожных покровах наружных половых органов отмечалась гиперемия, которая нивелировалась в течение 1–2 ч после процедуры.

Результаты гистологического исследования до и после лечения у пациенток 1-й и 2-й групп представлены на рисунках 1 и 2 соответственно. По результатам исследования у пациенток 1-й группы визуализировалось более выраженное, яркое окрашивание красным цветом коллагеновых волокон стромы, что говорит о выраженной коллагенизации стромы после лечения (см. рис. 1). По результатам исследования у пациенток 2-й группы не выявили существенных изменений (см. рис. 2).

По результатам оценки выраженности симптомов по ВАШ пациентки 1-й и 2-й групп перед началом лечения имели умеренную степень выраженности симптомов (рис. 3), что соответствовало 5–7 баллам. После проведения курсов терапии отмечался регресс жалоб у пациенток

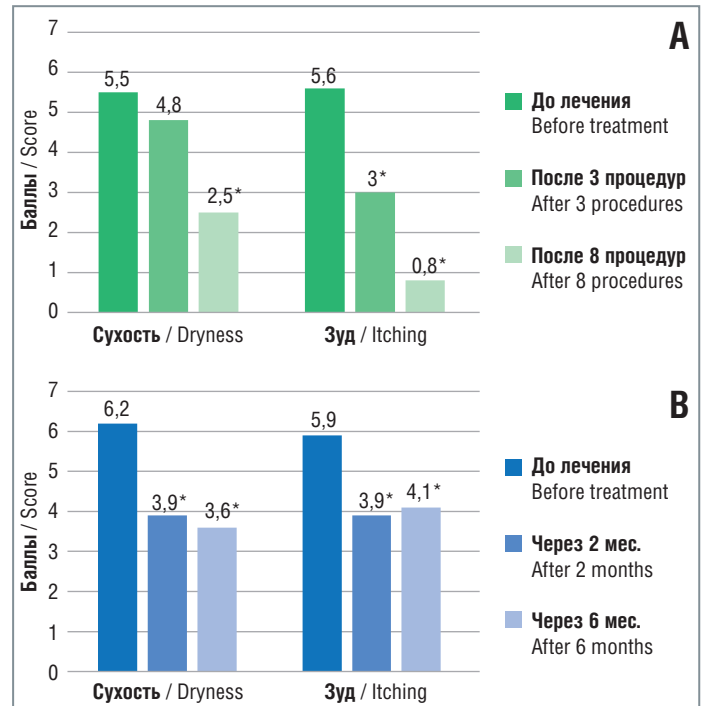


Рис. 3. Динамика выраженности симптомов у пациенток 1-й (А) и 2-й (В) групп

Здесь и на рис. 4: * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем

Fig. 3. Changes in the intensity of symptoms in patients of groups 1 (A) and 2 (B)

Herein and on figure 4: * — $p < 0.05$ as compared to the baseline

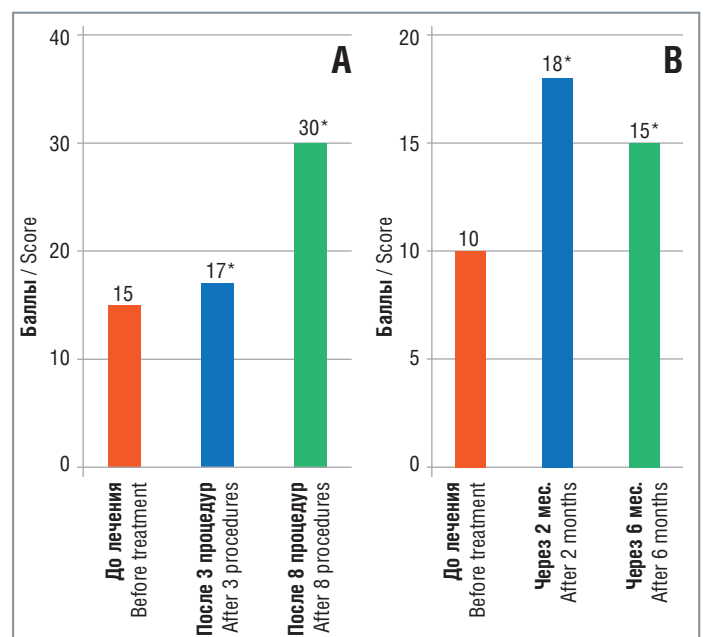


Рис. 4. Результаты оценки по опроснику PISQ-12 у пациенток 1-й (А) и 2-й (В) групп

Fig. 4. The evaluation results using the questionnaire PISQ-12 in patients of groups 1 (A) and 2 (B)

обеих групп. По результатам двухмесячного наблюдения пациентки 2-й группы имели более низкие значения по ВАШ по сравнению с исходными, что указывало на эффективность ГКС, однако в ходе дальнейшего наблюдения возобновлялись проявления симптомов, что указывало на кратковременный эффект терапии ГКС и требовало проведения поддерживающей терапии до 6 мес. (рис. 4).



Рис. 5. Визуальные изменения на фоне терапии неодимовым лазером.

A, C — до лечения: белесоватые очаги атрофии перианальной области и трещины в области задней спайки (отмечены стрелками); B, D — после лечения: очаги приобрели более физиологическую окраску, трещины и сухость отсутствуют; E, G, I, K — до лечения: в области малых половых губ белые атрофические участки склерозирующего лишена (отмечены стрелками); F, H, J, L — после лечения; белые атрофические участки склерозирующего лишена приобрели более физиологическую окраску

Fig. 5. Visible changes amid neodymium laser therapy.

A, C — before treatment: whitish atrophic sites in the perianal area and fissures in the posterior commissure (shown by arrows); B, D — after treatment: the color of the sites appears more physiological; no fissures or dryness; E, G, I, K — before treatment: white atrophic patches of lichen sclerosus of the labia minora (shown by arrows); F, H, J, L — after treatment: the color of white atrophic patches of lichen sclerosus appears more physiological

У пациенток 1-й группы на фоне терапии восстанавливалась сексуальная активность и повышалось либидо. Все пациентки 1-й группы, живущие половой жизнью, отметили улучшение чувствительности интимной зоны, отсутствие сухости и чувства жжения при половом акте. В целом половой жизнью до лечения жили 7 (15%)

из 45 пациенток, после окончания курса лазеротерапии половые контакты стали регулярными или возобновились у 18 (40%) пациенток ($p < 0,05$). Во 2-й группе пациентки отмечали улучшение симптомов на фоне проводимой двухмесячной терапии, однако у 9 (60%) наблюдаемых потребовалось поддерживающее лечение ГКС в свя-

зи с возобновлением симптомов, которые сказывались на качестве сексуальной жизни. В сравнительном анализе полученных результатов отмечается улучшение показателей в группе с лазерным лечением.

На рис. 4. представлены результаты оценки по опроснику PISQ-12. По данным валидированных опросников (PISQ-12, оценка разницы в симптомах, собранных с помощью ВАШ), у 90% пациенток отмечался практически полный регресс жалоб, связанных с зудом в области вульвы, после курса лечения неодимовым лазером. Значительно уменьшилась сухость у 70% пациенток, что существенно снизило дискомфорт в области наружных половых органов.

Наблюдаемый у пациенток 1-й группы визуальный эффект (рис. 5) отражает изменения, происходящие в области вульвы в период лечения неодимовым лазером. Ультракороткий микросекундный импульс Aerolase Neo стимулирует достаточный прогрев тканей, не повреждая эпидермис, способствуя естественной выработке коллагена, улучшению микроциркуляции тканей, благодаря чему кожа избавляется от пигментных пятен, увлажняется и приобретает более эстетичный вид. У пациенток 2-й группы не было зафиксировано визуальных изменений после лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее выраженный и часто встречающийся симптом СЛВ — зуд наружных половых органов. По данным валидированных опросников, у большинства пациенток отмечался практически полный регресс жалоб, связанных с зудом в области вульвы после курса лечения неодимовым лазером. Значительно уменьшилась сухость у большинства пациенток, что позволило снизить дискомфорт в области наружных половых органов. В отличие от пациенток, которые получали лечение неодимовым лазером, пациентки, применявшие локальные ГКС, отмечали возобновление симптомов зуда в области вульвы, что потребовало продолжения поддерживающей терапии до 6 мес. (показан кратковременный эффект ГКС). На основании изучения гистологических препаратов до и после лечения можно сделать вывод о том, что терапия неодимовым лазером способствует выраженной коллагенизации стромы в тканях вульвы по сравнению с медикаментозным лечением, что говорит об эффективности данного метода лечения ХДЗВ. Пациентки, живущие половой жизнью, которым проводилось лечение неодимовым лазером, стали отмечать улучшение половой жизни в связи с повышением чувствительности во время полового акта, усиление либидо и увлажнение кожи и слизистой, что также повышает самооценку и качество жизни. Использование неодимового лазера является новым безопасным методом лечения дистрофических заболеваний вульвы с хорошей переносимостью и эффективностью. Технология микросекундного лазерного воздействия, в отличие от других лазерных систем, не требует проведения реабилитации, лечение с использованием неодимового лазера Aerolase Neo за счет сочетания длины волны, высокой энергии в импульсе и длительности импульса (650 мс) практически безболезненно, не требует контакта с кожей, не нарушает кожного покрова (неинвазивно), не вызывает побочных эффектов. Таким образом, целесообразно рекомендовать данную терапию пациенткам с ХДЗВ, а именно

для лечения лейкоплакии вульвы и СЛВ ранней стадии, с умеренными проявлениями зуда, курсом из 8–10 процедур с интервалом в 2–3 нед. ▲

Литература

1. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Поражения вульвы красного цвета: дифференцированный подход к диагностике и терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(1):44–48. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-44-48.
2. Шарапова Л.Е. К вопросу об этиологии и патогенезе хронических дистрофических заболеваний вульвы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2010;10(1):29–34.
3. Latini A., Cota C., Orsini D. et al. Male and female genital lichen sclerosus. Clinical and functional classification criteria. Postepy Dermatol Alergol. 2018;35(5):447–453. DOI: 10.5114/ada.2018.77236.
4. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Бабаева Н.А. и др. Склеротический лишай (крауроз) как предрак вульвы. Вестник РЦПП. (Электронный ресурс.) URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/ashraf_v3.htm (дата обращения: 01.03.2023).
5. Семенчук Ю., Снарская Е. Склероатрофический лишай. Врач. 2018;29(8):26–34. DOI: 10.29296/25877305-2018-08-07.
6. Зароченцева Н.В., Джиджихия Л.К. Склероатрофический лишай вульвы: современный взгляд на проблему. Российский вестник акушера-гинеколога. 2018;18(6):41–50. DOI: 10.17116/rosakush20181806141.
7. Virgili A., Minghetti S., Borghi A., Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study. Br J Dermatol. 2013;168(6):1316–1324. DOI: 10.1111/bjd.12273.
8. Аполихина И.А., Соколова А.В., Балашов И.С. и др. Лечение склерозирующего лишая вульвы фракционным CO₂-лазером: проспективное клиническое исследование. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020;8(2):48–58. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12004.

References

1. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Red lesions of the vulva: differentiated approach to diagnosis and treatment. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(1):44–48 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-44-48.
2. Sharapova L.E. To the etiology and pathogenesis of chronic vulvar dystrophic diseases. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2010;10(1):29–34 (in Russ.).
3. Latini A., Cota C., Orsini D. et al. Male and female genital lichen sclerosus. Clinical and functional classification criteria. Postepy Dermatol Alergol. 2018;35(5):447–453. DOI: 10.5114/ada.2018.77236.
4. Ashrafyan L.A., Kharchenko N.V., Babayeva N.A. et al. Lichen sclerosus (kraurosis) as a precancer of the vulva. Vestnik RTSRR. (Electronic resource.) URL: http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/ashraf_v3.htm (access date: 01.03.2023) (in Russ.).
5. Semenchak Yu., Snarskaya E. Lichen sclerosus et atrophicus. Vrach. 2018;29(8):26–34 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2018-08-07.
6. Zarochentseva N.V., Dzhidzhikhia L.K. Lichen sclerosus et atrophicus: modern view on the problem. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2018;18(6):41–50 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush20181806141.
7. Virgili A., Minghetti S., Borghi A., Corazza M. Proactive maintenance therapy with a topical corticosteroid for vulvar lichen sclerosus: preliminary results of a randomized study. Br J Dermatol. 2013;168(6):1316–1324. DOI: 10.1111/bjd.12273.
8. Apolikhina I.A., Sokolova A.V., Balashov I.S. et al. Treatment vulvar lichen sclerosus with fractional CO₂-laser: cohort clinical study. Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obuchenie. 2020;8(2):48–58 (in Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-12004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Азимова Амина Юсуповна — врач акушер-гинеколог, старший лаборант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8528-9648.

Боровкова Екатерина Игоревна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Ибрагимова Джамия Магомедовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

Гришин Игорь Игоревич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2689-2751.

Платова Елена Сергеевна — к.м.н., заведующая гинекологическим отделением ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова; 117049, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8; ORCID iD 0009-0009-6999-4553.

Комагоров Владимир Игоревич — врач акушер-гинеколог, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4510-4244.

Контактная информация: Ибрагимова Джамия Магомедовна, e-mail: dgam81@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.03.2023.

Поступила после рецензирования 28.03.2023.

Принята в печать 20.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty

of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Amina Yu. Azimova — obstetrician and gynecologist, senior research assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8528-9648.

Ekaterina I. Borovkova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

Irina Yu. Il'ina — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Dzhamilya M. Ibragimova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.

Igor I. Grishin — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2689-2751.

Elena S. Platova — C. Sc. (Med.), Head of the Gynecology Department, N.I. Pirogov City Clinical Hospital No. 1; 8, Leninskiy av., Moscow, 119049, Russian Federation; ORCID iD 0009-0009-6999-4553.

Vladimir I. Komagorov — obstetrician and gynecologist, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4510-4244.

Contact information: Dzhamilya M. Ibragimova, e-mail: dgam81@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.03.2023.

Revised 28.03.2023.

Accepted 20.04.2023.

aerolase®

Nd:Yag 1064 Aerolase Neo 650 ms (USA)

Дистрофические заболевания наружных половых органов

- группа хронических рецидивирующих заболеваний с прогрессирующей очаговой атрофией кожи и слизистых наружных половых органов, которые резко снижают качество жизни женщины, приводят к истощению нервной системы, вплоть до утраты работоспособности.

Современные методы лечения носят временный и симптоматический характер.

Лазерная терапия с Aerolase LightPod Neo

- + высокий терапевтический и эстетический эффект;
- + безболезненно;
- + неинвазивно;
- + не требует контакта с кожей;
- + не вызывает побочных эффектов или аллергических реакций;
- + не требует длительного лечения и реабилитации;
- + высокая удовлетворенность пациента, улучшение общего самочувствия, отсутствие зуда.



ПРОТОКОЛЫ
ПРОЦЕДУР ОДОБРЕНО



На правах рекламы



ООО «Медтехника «Добрый Свет» г. Москва, ул. Трубная, д. 32, стр.4
www.aerolase.ru | www.aerolase.org | info@aerolase.ru | 8-800-555-54-85

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-145-148

Ахроматическая меланома влагалища. Редкое клиническое наблюдение

Н.А. Шевченко¹, В.В. Варясин¹, И.Г. Цидаева¹, О.В. Поликарпова¹, А.А. Аязова²¹ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия²ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Меланома — «королева злокачественных опухолей», она является одним из самых редких и чрезвычайно агрессивных видов рака, но в то же время самым известным. Термин «меланома» происходит от греческого слова *melas, melanos* — темный, черный. Однако существует беспигментный вариант меланомы. Меланома ассоциируется с заболеваниями кожи, однако может встречаться в любых органах и тканях: сосудистая и радужная оболочки глаза, урогенитальный тракт (вульва, влагалище, шейка матки, половой член), слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, мозговые оболочки, легкие и др. Связано это с тем, что во всех этих органах присутствуют меланоциты (пигментные клетки), из которых и развивается меланома.

Меланома влагалища, или «меланома слизистой оболочки», — очень редкое и агрессивное новообразование, составляющее менее 10% злокачественных новообразований женских половых путей и 0,3% всех меланом. Клинико-патологические особенности данной опухоли недостаточно изучены, методы диагностики скудны, оптимальный метод лечения не разработан, поэтому важно делиться опытом и клиническими наблюдениями по данному заболеванию. Представляем редкий и сложный случай данного заболевания — ахроматической меланомы влагалища.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: меланома влагалища, ахроматическая меланома, новообразования, женщины, диагностика, лечение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Шевченко Н.А., Варясин В.В., Цидаева И.Г. и др. Ахроматическая меланома влагалища. Редкое клиническое наблюдение. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):145–148. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-145-148.

Achromatic vaginal melanoma. A rare clinical report

N.A. Shevchenko¹, V.V. Varyasin¹, I.G. Tsidaeva¹, O.V. Polikarpova¹, A.A. Ayazova²¹City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation²Moscow City Oncological Hospital No. 62, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Melanoma is "a queen of malignant tumors" and one of the most rare and aggressive types of cancer. At the same time, it is the most well-known malignant tumor. The word "melanoma" is derived from the Greek *melas, melanos* means "dark, black." However, there is also an amelanotic type of melanoma. Melanoma is associated with skin disorders, but can also occur in multiple organs and tissues: the choroid and iris, urogenital tract (vulva, vagina, uterine cervix, penis), mucous membrane of the gastrointestinal tract, meninges, lungs, etc. This is related to the fact that all these organs have melanocytes (pigment-producing cells) from which melanoma develops. Vaginal melanoma or "mucosal melanoma" is a very rare and aggressive neoplasm accounting for less than 10% of malignant tumors of female genital organs and 0.3% of all melanoma cases. Clinical and pathological characteristics of this tumor are understudied, diagnostic tools are scarce, and an optimal method of treatment has not been developed. Therefore, it is important to share experience and clinical reports on this disease. The authors present a rare and complicated case of the disease — achromatic vaginal melanoma.

KEYWORDS: vaginal melanoma, achromatic melanoma, neoplasms, women, diagnostics, treatment.

FOR CITATION: Shevchenko N.A., Varyasin V.V., Tsidaeva I.G. et al. Achromatic vaginal melanoma. A rare clinical report. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):145–148 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-145-148.

ВВЕДЕНИЕ

Меланома влагалища, или меланома слизистой оболочки, — очень редкое и агрессивное новообразование, составляющее менее 10% злокачественных новообразований женских половых путей и 0,3% всех меланом [1, 2]. Источником меланомы влагалища являются меланоциты, расположенные в эпителии слизистой оболочки влагалища, которые можно обнаружить в базальной части эпидермиса в виде эмбриологических остатков клеток нервного гребня у 3% здоровых женщин [3, 4].

По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Петрова» Минздрава России, за период с 1978 по 2019 г. зарегистри-

ровано всего 22 случая меланом нижнего женского полового тракта: 9 — вульвы, 11 — влагалища, 2 — шейки матки [1]. В основном меланома влагалища диагностируется у женщин в постменопаузе. Прогноз крайне неблагоприятный — пятилетняя выживаемость пациенток с меланомой влагалища колеблется от 13 до 32,3%, что отчасти связано с поздним выявлением данного заболевания [5, 6].

Прежде чем выставить диагноз первичной меланомы нетипичной локализации, необходимо исключить первичную опухоль кожи с метастазированием.

При осмотре кожи и слизистых следует учитывать критерии, указывающие на подозрительные меланоцитарные

новообразования (правило ABCDE): А (асимметрия), В (неровные границы), С (неоднородный цвет), D (диаметр 5 мм и более), Е (изменения образования). Также следует провести поиск пигментированного образования, не похожего на другие.

Меланома влагалища макроскопически проявляется в виде пигментированной бляшки, язвы или полиповидного образования, обычно расположенного на передней стенке влагалища, чаще в нижней трети, и клинически проявляется кровотечением и изъязвлением [7, 8]. Большинство меланом влагалища пигментированы, менее 10% являются беспигментными (ахроматическими). Отсутствие пигмента меланина при первичной меланоме влагалища и наличие смешанной гистологической картины создают диагностическую трудность и могут привести к ошибочному диагнозу [9].

Согласно клиническим рекомендациям Министерства здравоохранения «Меланома кожи и слизистых оболочек»¹ на первом этапе для определения толщины опухоли рекомендовано использовать эксцизионную биопсию пигментной опухоли не более 0,5 см (приемлемый отступ 0,1–0,3 см). В случае подтверждения диагноза меланомы, в зависимости от гистологических характеристик, рубец после биопсии иссекается с большим отступом от края опухоли в сроки 4–8 нед. Выбор хирургического отступа зависит от толщины опухоли на основании патологоанатомического заключения. В настоящее время для улучшения отдаленных результатов лечения и профилактики рецидивов опухоли при уже установленной стадии рекомендуется выполнять следующие отступы: 0,5 см для меланомы *in situ*; 1 см при толщине опухоли по Бреслоу ≤ 2 мм; 2 см при толщине опухоли > 2 мм [10].

Представляем редкий и сложный случай данного заболевания — ахроматической меланомы влагалища.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С., 58 лет, поступила в отделение гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в сентябре 2022 г. в экстренном порядке с кровотечением, выставлен диагноз: «Аномальное маточное и влагалищное кровотечение неуточненное (N93.9)». При сборе анамнеза заболевания выяснено, что данные жалобы беспокоили пациентку полтора месяца. В день госпитализации впервые обратилась за медицинской помощью. При гинекологическом осмотре по задней стенке нижней трети влагалища образование бледно-розового цвета размерами 10×10 мм, с изъязвленной верхушкой, кровоточащей и распадающейся при контакте. Основание образования с гладкой поверхностью. При кольпоскопии: по задней стенке влагалища определяется образование неправильной формы с неровными краями, грубым ацетобелым эпителием с кровоподтеками, выполнен мазок-отпечаток с изъязвленного участка новообразования.

При сборе соматического и гинекологического анамнеза факторов риска развития онкологического заболевания не выявлено. Росла и развивалась нормально. Менструации с 14 лет. В анамнезе одни самопроизвольные роды без осложнений в 1986 г. После родов диагностирована эрозия шейки матки, в связи с чем проводилась диатермокоагу-

ляция. Также был выставлен диагноз «миома матки». Наблюдалась в женской консультации по месту жительства. Около 10 лет у гинеколога не наблюдалась. В 2015 г. пациентка обратилась за медицинской помощью в связи с появлением кровотечения из половых путей, диагностирована миома матки больших размеров. Пациентке выполнена пангистерэктомия лапаротомным доступом без придатков. Новообразований вульвы и влагалища выявлено не было. В период с 2015 по 2022 г. жалоб не было, у гинеколога регулярно не наблюдалась.

При поступлении кожные покровы и слизистые осмотрены по правилу ABCDE — подозрительных новообразований не выявлено. В проведенных инструментальных (ультразвуковое исследование органов малого таза, компьютерная томография органов грудной клетки) и лабораторных (клинический и биохимический анализы крови, коагулограмма) исследованиях отклонения от нормы не получено. Учитывая экстренную госпитализацию, других дополнительных исследований не проводилось. С помощью скальпеля пациентке выполнено удаление новообразования влагалища (эксцизионная биопсия) с отступом на 3 мм от края новообразования. Раневая поверхность ушита непрерывным швом. Послеоперационный период протекал без особенностей. На 1-е сутки после операции пациентка выписана под наблюдение гинекологом по месту жительства до получения результатов гистологического исследования.

По цитологическому заключению: в мазках-отпечатках полиморфный клеточный состав был представлен клетками промежуточного клеточного типа с признаками злокачественности, клетками с большим количеством цитоплазмы с базофилией и местами с вакуолями, ядра полиморфные с внутриядерными включениями, встречались двуядерные клетки, уродливые, гигантские и в отдельных клетках цитоплазматические гранулы пигмента (рис. 1). Заключение по мазкам: злокачественное новообразование нейроэндокринной дифференцировки, меланома?

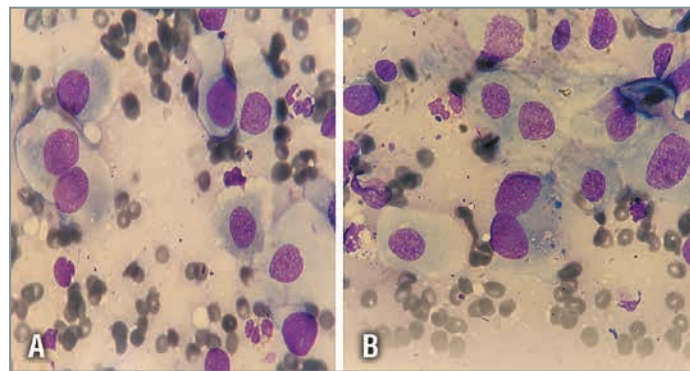


Рис. 1. Цитологическое исследование мазка-отпечатка новообразования. Окраска по Паппенгейму. ×400.

А — клетки меланомы, в том числе двуядерная «зеркальная» клетка с наличием пылевидного пигмента и краевой базофилии цитоплазмы, с гипертрофированными нуклеолами; В — клетки меланомы, в том числе двуядерная «зеркальная» клетка с гранулами пигмента и краевой базофилией цитоплазмы

Fig. 1. Impression cytology of the neoplasm: Pappenheim staining, ×400.

А — melanoma cells, including a cell with double mirror image nuclei, containing dust-like pigment and basophilic cytoplasm in marginal zone, with nucleolar hypertrophy; В — melanoma cells, including a cell with double mirror image nuclei, containing pigment granules and basophilic cytoplasm in marginal zone

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых оболочек. 2022. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/546_1 (дата обращения: 15.01.2023).

Гистологические препараты были консультированы в патоморфологической лаборатории ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ». В контрольном гистологическом препарате, окрашенном гематоксилином и эозином, представлен фрагмент фиброзной стромы с опухолью в виде солидных полей эпителиоидных и, местами, вытянутых клеток с заметной цитоплазмой, овоидными ядрами с видимым ядрышком, 5 митозов на 1 мм² опухоли (рис. 2). В крае препарата слизистая оболочка влагалища с пролиферацией меланоцитов и признаками атипичности на границе базального слоя с дермой. Опухоль с невыраженной лимфоидной инфильтрацией, скоплениями гранулоцитов, очаговой конденсацией по периферии сосудов, без содержания пигмента.

Результаты иммуногистохимического исследования:

- Vimentin: выраженная диффузная цитоплазматическая реакция в опухолевых клетках, что в том числе характерно для меланомы;
- Pan Cytokeratin, CD45: негативная реакция в опухолевых клетках, что исключает эпителиальную природу опухоли и гемобластозы;
- S-100: выраженная диффузная ядерная цитоплазматическая реакция в опухолевых клетках, что характерно для меланомы;
- Melan A, HMB-45: выраженная цитоплазматическая реакция в опухолевых клетках, что также характерно для меланомы.

Таким образом, морфологическая картина и иммунофенотип опухоли соответствовали меланоме с поражением стенки влагалища.

После верификации диагноза пациентка была направлена в больницу онкологического профиля, где проведены иссечение послеоперационного рубца с отступом 2 см, а также биопсия сторожевых лимфоузлов с двух сторон. При гистологическом исследовании диагноз подтвержден. В краях резекции опухолевые клетки не обнаружены, поражения лимфоузлов не выявлено. Учитывая отсутствие отдаленных метастазов по результатам дообследования и гистологического заключения, проведение адьювантной лучевой терапии не показано. В связи с этим пациентке рекомендовано наблюдение онкологом по месту жительства.

ОБСУЖДЕНИЕ

Меланома влагалища является редким злокачественным новообразованием с агрессивным течением, поздней выявляемостью и неблагоприятным прогнозом [1–3, 6], как и показано в нашем клиническом примере. Заподозрить меланому до клинических проявлений крайне сложно, они проявляются уже на поздних стадиях заболевания, что также демонстрирует наше клиническое наблюдение.

Кроме того, клиничко-патологические особенности данной опухоли недостаточно изучены, методы диагностики скудны, оптимальный метод лечения не разработан. В Российской Федерации крупные исследования, посвященные этой локализации, не описаны [10]. На первый план борьбы с данным заболеванием выходит самодиагностика: с пациентами необходимо проводить просветительные беседы о необходимости самообследования и обращения к врачу при выявлении любых новообразований кожи и слизистых. Диагностический алгоритм врачей амбулаторного звена должен быть направлен на полный фи-

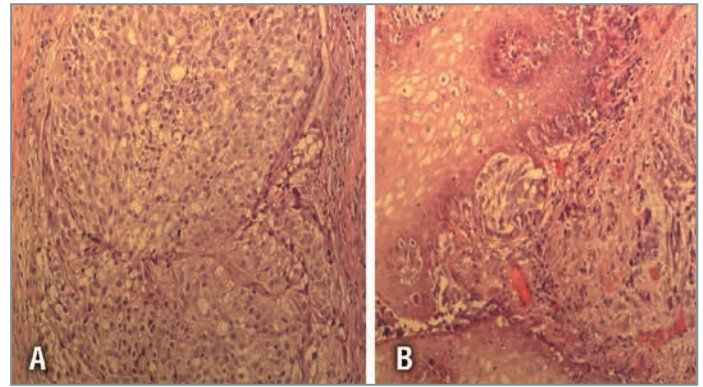


Рис. 2. Гистологические препараты слизистой оболочки пациентки. Окраска гематоксилином и эозином. × 200.

A — опухолевые клетки преимущественно типа эпителиоидных, с клеточным и ядерным полиморфизмом; B — пролиферация меланоцитов на границе базального слоя с дермой

Fig. 2. Histological slides of patient's vaginal mucosa. H&E staining. ×200.

A — tumor cells, predominantly of epithelioid type, with cell and nuclear polymorphism; B — proliferation of melanocytes at the border between the basal layer and the dermis

зикальный осмотр пациентов, подробный сбор анамнеза, а также проведение дополнительных методов обследования и подключение смежных специалистов при подозрении на меланому.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример редкой формы меланомы влагалища указывает на важность регулярного наблюдения гинекологом и другими смежными специалистами. Преемственность в деятельности врачей амбулаторного и стационарного звеньев увеличивает возможность выявления онкологических заболеваний на ранних стадиях, что, в свою очередь, снижает риск неблагоприятных исходов.

Литература

1. Agarwal P., Kaushal M. Cytology of primary vaginal melanoma: An unusual report on fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(3):252–256. DOI: 10.1002/dc.23637.
2. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R. et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(10):1145–1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279.
3. Gökaslan H., Şişmanoğlu A., Pekin T. et al. Primary malignant melanoma of the vagina: a case report and review of the current treatment options. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121(2):243–248. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.048.
4. Nobbenhuis M.A., Lalondrelle S., Larkin J., Banerjee S. Management of melanomas of the gynaecological tract. *Curr Opin Oncol.* 2014;26(5):508–513. DOI: 10.1097/CCO.000000000000104.
5. Puri S, Asotra S. Primary vaginal malignant melanoma: A rare entity with review of literature. *J Cancer Res Ther.* 2019;15(6):1392–1394. DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_893_15.
6. Сафронова К.В., Артемьева А.С., Сидорук А.А. и др. Меланома нижнего женского тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения. *Опухоли женской репродуктивной системы.* 2019;15(3):44–53. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-44-53.
7. Марочко А.Ю., Винникова Л.Р., Цекатунов Д.А. и др. Первичная меланома влагалища. клинический случай. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2018;4:79–81.

8. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):366–375. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.031.
9. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol.* 2008;9(10):973–981. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70254-7.
10. Ганцев Ш.Х., Меньшиков К.В. Меланома вульвы. Обзор литературы. Поволжский онкологический вестник. (Электронный ресурс.) URL: <http://oncovestnik.ru/archive/2020/2020-3/melanoma-vulvy-obzor-literatury/> (дата обращения: 12.01.2023).

References

1. Agarwal P., Kaushal M. Cytology of primary vaginal melanoma: An unusual report on fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(3):252–256. DOI: 10.1002/dc.23637.
2. Höhn A.K., Brambs C.E., Hiller G.G.R. et al. 2020 WHO Classification of Female Genital Tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81(10):1145–1153. DOI: 10.1055/a-1545-4279.
3. Gökaslan H., Şişmanoğlu A., Pekin T. et al. Primary malignant melanoma of the vagina: a case report and review of the current treatment options. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005;121(2):243–248. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2004.11.048.
4. Nobbenhuis M.A., Lalondrelle S., Larkin J., Banerjee S. Management of melanomas of the gynaecological tract. *Curr Opin Oncol.* 2014;26(5):508–513. DOI: 10.1097/CCO.000000000000104.
5. Agarwal P., Kaushal M. Cytology of primary vaginal melanoma: An unusual report on fine needle aspiration. *Diagn Cytopathol.* 2017;45(3):252–256. DOI: 10.1002/dc.23637.
6. Safronova K.V., Artemyeva A.S., Sidoruk A.A. et al. Melanoma of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): literature review and own cases. *Opuholi zhenskoy reproduktivnoy systemy=Tumors of female reproductive system.* 2019;15(3):44–53 (in Russ.). DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-44-53.
7. Marochko A.Yu., Vinnikova L.R., Tsekaturunov D.A. et al. Primary melanoma of the vagina. clinical case. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal.* 2018;4:79–81 (in Russ.).
8. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71(2):366–375. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.031.
9. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol.* 2008;9(10):973–981. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70254-7.
10. Gantsev Sh.Kh., Menshikov K.V. Vulvar melanoma. Literature review. *Volga Oncological Bulletin.* (Electronic resource.) URL: <http://oncovestnik.ru/archive/2020/2020-3/melanoma-vulvy-obzor-literatury/> (access date: 12.01.2023) (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шевченко Николай Алексеевич — к.м.н., заведующий отделением гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0001-5869-367X.

Варясин Валерий Викторович — к.м.н., заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0003-1136-6203.

Цидаева Ирина Геннадьевна — к.м.н., врач клинической лабораторной диагностики высшей квалификационной категории клинко-диагностической лаборатории № 1 ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.

Поликарпова Ольга Валентиновна — врач акушер-гинеколог второй квалификационной категории отделения гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0001-9060-3005.

Аязова Анастасия Александровна — врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ГБУЗ «МГОБ № 62 ДЗМ»; 125130, Россия, г. Москва, Старопетровский пр-д, д. 6; ORCID iD 0009-0003-9185-8036.

Контактная информация: Гришина Елена Евгеньевна, e-mail: eyelena@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.02.2023.

Поступила после рецензирования 01.03.2023.

Принята в печать 27.03.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Nikolay A. Shevchenko — C. Sc. (Med.), Head of the Gynecology Department, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhonnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5869-367X.

Valery V. Varyasin — C. Sc. (Med.), Head of the Pathology Department, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhonnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1136-6203.

Irina G. Tsidaeva — C. Sc. (Med.), physician of clinical laboratory diagnostics of the highest qualification category, Clinical and Diagnostic Laboratory No. 1, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhonnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

Olga V. Polikarpova — obstetrician-gynecologist of the second qualification category, Gynecology Department, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhonnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9060-3005.

Anastasiya A. Ayazova — pathologist of the highest qualification category, Moscow City Oncological Hospital No. 62; 6, Staropetrovsky pass., Moscow, 125130, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-9185-8036.

Contact information: Elena E. Grishina, e-mail: eyelena@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.02.2023.

Revised 01.03.2023.

Accepted 27.03.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156

Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии

Ю.Э. Доброхотова¹, А.А. Хрянин², Е.В. Ших³, Л.Ю. Карахалис⁴, И.М. Ордянец⁵, Е.А. Коган¹, А.В. Якимова², И.Н. Коротких⁶, Н.И. Кохно⁷

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

²ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия

³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

⁴ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

⁵ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

⁶ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Россия

⁷ООО «Центр репродукции и генетики», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

2 декабря 2022 г. в Москве под эгидой Национальной ассоциации акушеров-гинекологов и репродуктологов «Женское здоровье» состоялась междисциплинарная научно-практическая конференция «Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии», в которой приняли участие специалисты из многих регионов РФ. Разработка эффективных алгоритмов лечения инфекционно-воспалительных заболеваний в практике акушера-гинеколога сохраняет свою актуальность ввиду неуклонного роста антибиотикорезистентности микроорганизмов, обусловленной как нерациональным использованием антибактериальных препаратов, так и способностью инфекционных агентов формировать биопленки. В докладах был рассмотрен опыт использования препаратов системной энзимотерапии (СЭТ) в комплексной терапии воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии, а также профилактики фиброзных и спаечных осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) и гинекологических операций. Отмечено, что СЭТ необходимо рассматривать как патогенетически обоснованный компонент в комплексной терапии ВЗОМТ, позволяющий уменьшить длительность и выраженность симптомов за счет доказанных иммуномодулирующего, фибринолитического, антиагрегантного свойств. При использовании препаратов для системной энзимотерапии происходит сокращение сроков всех стадий репаративной регенерации на фоне существенного уменьшения воспалительной реакции. В резолюции Совета экспертов даны рекомендации по применению СЭТ в гинекологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: протеолитические энзимы, воспалительные заболевания органов малого таза, эндометрит, спаечный процесс, антибиотикорезистентность, системная энзимотерапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Хрянин А.А., Ших Е.В. и др. Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):149–156. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156.

Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy in gynecology

Yu.E. Dobrokhotova¹, A.A. Khryanin², E.V. Shikh³, L.Yu. Karakhalis⁴, I.M. Ordiyants⁵, E.A. Kogan¹, A.V. Yakimova², I.N. Korotkikh⁶, N.I. Kokhno⁷

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

⁴Russian University of Peoples' Friendship, Moscow, Russian Federation

⁵Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁶N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

⁷LLC "Center of Reproduction and Genetics", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The interdisciplinary scientific and practical conference «Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy (SET) in gynecology» under the auspices of the National Association of Obstetricians-Gynecologists and Reproductologists "Women's Health" was held in Moscow on December 02, 2022. The conference brought together specialists from multiple Russian regions. The development of effective treatment algorithms for infection-caused inflammatory diseases in the practices of obstetricians and gynecologists remains relevant in view of the continuous growth of antimicrobial resistance underpinned both by the irrational use of antibiotics and the biofilm-forming ability of infectious agents. The speakers shared their experience of using systemic enzyme therapy (SET) in the combination treatment of inflammatory diseases in obstetric and gynecological practice, as well as in the prevention of fibrous and adhesive complications of pelvic inflammatory diseases (PID) and gynecologic surgeries. It was pointed out that systemic enzyme therapy should be recognized as a justified component of the

combination PID treatment which helps to reduce the duration and severity of symptoms due to its proven immunomodulatory, fibrinolytic and antiplatelet effects. The use of SET drugs reduces the duration of all stages of reparative regeneration along with tamping down the inflammatory response. The Expert Council Resolution provides recommendations on using SET in gynecology.

KEYWORDS: proteolytic enzymes, pelvic inflammatory diseases, endometritis, adhesions, antibiotic resistance, systemic enzyme therapy.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Khryanin A.A., Shikh E.V. et al. Expert Council: promising areas of systemic enzyme therapy in gynecology. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):149–156 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156.

2 декабря 2022 г. в Москве под эгидой Национальной ассоциации акушеров-гинекологов и репродуктологов «Женское здоровье» состоялась научно-практическая конференция «Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии», в которой приняли участие 16 специалистов экспертного уровня в области акушерства и гинекологии, клинической фармакологии, дерматовенерологии, клинической морфологии из многих регионов Российской Федерации: председатель Совета — Ю.Э. Доброхотова, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), заслуженный врач РФ, лауреат премии Правительства РФ; эксперты — Л.Ю. Карахалис, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (Краснодар); Е.А. Коган, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии им. А.И. Струкова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва); И.Н. Коротких, д.м.н., профессор, заслуженный врач России, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Воронеж); И.М. Ордянец, д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии ФГАОУ ВО РУДН (Москва); А.А. Хрянин, д.м.н., профессор, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск); Е.В. Ших, д.м.н., профессор, директор Института профессионального образования, заведующая кафедрой клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) (Москва); А.В. Якимова, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск); Л.А. Озолина, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва); Е.В. Мозговая, д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии СПбГУ (Санкт-Петербург); И.В. Савельева, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист по акушерству и гинекологии Министерства здравоохранения Омской области, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск); В.М. Кулешов, д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (Новосибирск), заведующий гинекологическим отделением ГБУЗ КЦОЗСиР Новосибирской области; Е.В. Енькова, д.м.н., заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Мин-

здрава России (Воронеж); М.Е. Железова, д.м.н., профессор кафедры хирургии, акушерства и гинекологии института фундаментальной медицины и биологии ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; Н.И. Кохно, к.м.н., доцент, врач ООО «Центр репродукции и генетики» (Москва); Ф.А. Фаттахова, доцент кафедры КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Казань).

Во вступительном слове председатель экспертного совета профессор Ю.Э. Доброхотова отметила, что использование антибиотиков (АБ), безусловно, является основным в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии. При этом антибактериальная терапия, особенно на начальном этапе, остается эмпирической, поэтому всегда сохраняется вероятность ее недостаточной эффективности или избыточности, а также формирования антибиотикорезистентности. Не меньшее значение имеет и поиск путей профилактики фиброзных и спаечных осложнений воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), а также послеоперационных спаечных осложнений в гинекологии. Поэтому не теряет актуальности вопрос оптимизации терапии и профилактики этих состояний. И одним из потенциальных путей решения этой проблемы является включение в протоколы лечения метода системной энзимотерапии (СЭТ), основанного на использовании высокоактивных протеолитических ферментов.

В докладе профессора А.А. Хрянина было подчеркнуто, что наиболее важными причинами распространения антибиотикорезистентных штаммов являются нерациональное использование АБ в медицинской практике и эволюционно обусловленная способность бактерий образовывать биопленочные конгломераты. Инфекции, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов, характеризуются более тяжелым течением, чаще требуют госпитализации больного, увеличивают продолжительность и стоимость лечения, предполагают применение комбинированной антибактериальной терапии, приводят к хронизации воспалительного процесса, что нередко способствует нарушению репродуктивного здоровья женщины¹ [1–3]. Докладчик отметил, что для антибиотикопрофилактики операционных осложнений в гинекологической практике не должны использоваться АБ с максимально широким спектром действия. Нерациональное назначение АБ при профилактике операционных осложнений также способствует формированию резистентности микроорганизмов и сокращению количества АБ, эффективных в лечении инфекционно-воспалительных заболеваний в гинекологии.

Подавляющее большинство инфекционно-воспалительных заболеваний так или иначе связано с образованием биопленок — микробных консорциумов, погруженных в выделяемый ими высокомолекулярный матрикс. В докладе были изложены современные представления

¹ План мероприятий на 2019–2024 годы по реализации Стратегии предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года. Утвержден распоряжением Правительства Российской Федерации от 30.03.2019 № 604-с. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71677266/> (дата обращения: 02.03.2023).

о биопленках микроорганизмов и отражена трехуровневая система устойчивости бактерий в биопленках к АБ [4]. Первый надклеточный уровень устойчивости (толерантность) определяется трудностями преодоления АБ поверхностной оболочки биопленки и матрикса, а также неэффективностью действия на клетки персистеры [5, 6]. Второй уровень устойчивости определяется свойствами клеточной стенки бактерий и наличием выкачивающих помп, обеспечивающих резистентность к АБ. Третий уровень — цитоплазматический, ассоциированный с передачей генов резистентности к АБ между клетками [7].

В докладе были обсуждены пути решения проблемы антибиотикорезистентности. Один из них — использование новых АБ, что, однако, не решит проблему возникновения резистентности. Перспективным был признан способ воздействия на компоненты биопленок: матрикс, сигнальные молекулы и факторы адгезии с использованием сочетания АБ и протеолитических энзимов.

Докладчик представил результаты фундаментального научного исследования [8], демонстрирующего угнетающее дозозависимое действие комбинации энзимов лекарственного средства (ЛС) Вобэнзим на формирование микробных биопленок стандартных штаммов и биопленок грамотрицательных и грамположительных бактерий, изолированных от больных. Немаловажно, что пациенты, от которых производился забор бактерий для данного исследования, в дальнейшем получали АБ и ЛС Вобэнзим и имели достоверно лучшие результаты лечения бактериальных инфекций, чем при стандартной терапии АБ без Вобэнзима [9].

Также были представлены уникальные результаты другого фундаментального исследования, в котором продемонстрирована способность комплекса гидролитических энзимов, входящих в состав ЛС Вобэнзим, уменьшать количество внеклеточного матрикса и статистически значимо снижать частоту передачи генов антибиотикоустойчивости между бактериями биопленок [10].

Далеко не все из часто используемых АБ накапливаются в тканях и жидкостях репродуктивных органов в необходимых терапевтических концентрациях. Например, существует мнение, что традиционная антибактериальная терапия хронического эндометрита (ХЭ) в большинстве случаев оказывается недостаточно эффективной из-за низкой концентрации АБ в очаге воспаления [11]. Профессор А.А. Хрянин привел данные отечественных и зарубежных исследований, демонстрирующие повышение в пораженных воспалительным процессом тканях концентрации АБ при совместном их использовании с препаратом Вобэнзим и его важнейшими компонентами [12–14].

Подробно докладчик остановился на собственном исследовании, посвященном применению метода СЭТ в комплексной терапии с АБ урогенитальной хламидийной инфекции (УГХИ), одним из основных этиологических агентов ВЗОМТ. Важным патогенетическим механизмом хронизации УГХИ является дисбаланс цитокинов: повышение уровня цитокинов Th2-типа (интерлейкин (ИЛ) 6) и снижение содержания цитокинов семейства Th1-типа (γ -ИФН). Преимущественная продукция провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) ассоциирована с длительным течением УГХИ. Исследование продемонстрировало, что СЭТ способствует увеличению синтеза цитокинов Th1-типа (γ -ИФН), снижению уровня α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) и провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6) в крови и значительному усилению эффективности АБ [15].

Профессор Е.В. Ших представила Совету доклад, посвященный фармакологическим аспектам СЭТ. В первую очередь было дано определение понятия СЭТ, которая представляет собой метод лечения и профилактики заболеваний с помощью специально подобранной комбинации гидролитических энзимов растительного и животного происхождения, влияющих на ключевые физиологические и патофизиологические процессы в организме. В настоящее время метод СЭТ в РФ представлен препаратами Вобэнзим и Флогэнзим. Устойчивая к воздействию компонентов желудочного сока оболочка таблеток препаратов СЭТ обеспечивает доставку интактных энзимов в тонкий отдел кишечника, где происходит их всасывание. За последние 40 лет изменился взгляд на всасывание цельных высокомолекулярных белков. Сейчас бесспорно принято, что значимые количества белковых макромолекул могут быть абсорбированы в тонком отделе кишечника. Исследованиями подтвержден ряд механизмов всасывания макромолекул, в том числе специфический для протеаз парацеллюлярный транспорт белков через межклеточное пространство, который может поддерживаться их собственной протеолитической активностью за счет растворения плотных контактов или за счет процессов реорганизации эпителиального слоя кишечной стенки. Фармакокинетическими исследованиями подтверждено изменение количества протеаз в плазме крови после перорального приема и всасывания, показана дозозависимая линейность максимальных концентраций в плазме, низкая скорость всасывания, быстрое связывание введенных энзимов (протеаз) с антипротеазами плазмы крови, в первую очередь с α_2 -МГ. Образовавшиеся комплексы накапливают свою активность в очаге воспаления. Энзим, соединяясь с α_2 -МГ, образует рабочий комплекс, обеспечивающий в дальнейшем все лечебные эффекты препарата. При этом каталитическая активность энзимов в этом комплексе сохраняется, а их антигенные свойства утрачиваются. В таком комплексе α_2 -МГ трансформируется в «быструю» активную форму, обладающую новыми регуляторными свойствами, и выполняет важную функцию в процессе острого или хронического воспаления, связывая различные цитокины и факторы роста. В отличие от классических противовоспалительных лекарств (нестероидные препараты) протеазы не подавляют, а оптимизируют физиологический процесс воспаления и препятствуют переходу процесса в аутоагрессию и хроническое течение. Важным свойством комплексов энзим — α_2 -МГ является их влияние на два узловых компонента коагуляционного каскада: ограничение процесса агрегации тромбоцитов и фибринолитическое действие. Все это способствует снижению вязкости крови, улучшению периферического кровотока и, следовательно, улучшению трофики органов и тканей [16, 17]. Современные фармакокинетические исследования доказывают, что период полувыведения ферментов из организма в среднем составляет 7–9 ч, поэтому режим дозирования препаратов хорошо коррелирует с этими данными [17].

Докладчик отметила, что метод СЭТ требует дальнейшей разработки и активного внедрения как эффективно и безопасного метода лечения, первичной и вторичной профилактики, а также реабилитации пациентов с воспалительными заболеваниями в гинекологии и других отраслях медицины.

Профессор Л.Ю. Карахалис проанализировала проблему хронического течения ВЗОМТ и их влияния на здоро-

вье женщины в целом и ее репродуктивные возможности. Ежегодно ВОЗ фиксирует 448 млн случаев ВЗОМТ, в 25% из них впоследствии возникают осложнения. Подробнее профессор остановилась на теме эндометрита и отметила, что репродуктивный прогноз зависит от количественного и видового состава микроорганизмов, составляющих микробиом эндометрия. На исход оказывает влияние не только состав вагинальной микробиоты, но и уровень маркеров воспаления, маркеров аутоиммунной агрессии при биопсии. Выскабливание полости матки является провоцирующим фактором контаминации эндометрия условно-патогенной микробиотой, механической инокуляции вируса в эпителиальных клетках желез эндометрия и способствует развитию эндометрита. Отмечено, что любое внутриматочное вмешательство — это фундамент развития бесплодия, репродуктивных потерь и других осложнений (трубно-перитонеальное бесплодие, синдром Ашермана). Далее были рассмотрены особенности терапии ВЗОМТ согласно действующим протоколам, где помимо антимикробной, инфузионно-трансфузионной, антикоагулянтной, десенсибилизирующей терапии рекомендовано применение противовоспалительных препаратов. Докладчик высказала мнение, что ЛС Вобэнзим, обладающий противовоспалительным, иммуномодулирующим, фибринолитическим, антиагрегантным свойствами, соответствует целям терапии ВЗОМТ, в частности прописанным в клиническом протоколе² [18]. Эффективность ЛС Вобэнзим в лечении ХЭ закреплена протоколом МАРС в 2020 г. Вобэнзим включен в прегравидарную подготовку [19]. Профессор Л.Ю. Карахалис также уделила внимание проблеме развития фиброзных и спаечных процессов при ВЗОМТ и отметила, что Вобэнзим способствует снижению частоты и выраженности этих осложнений [20, 21]. Докладчик отметила свой обширный 30-летний клинический опыт применения препаратов СЭТ в акушерско-гинекологической практике, а также роль профессора О.К. Федоровича как одного из основоположников применения этого метода в акушерстве и гинекологии в РФ [22]. В завершение докладчик предложила расширить имеющиеся клинические протоколы и рекомендовать применение Вобэнзима при ВЗОМТ.

Профессор И.М. Ордянец посвятила доклад проблеме профилактики репродуктивных потерь на фоне ХЭ. FIGO решено считать неразвивающуюся беременность, сочетанную с ХЭ, у 100% пациенток следствием ХЭ, независимо от основной причины остановки гестации. При эндометрите развивается гипоксия, оксидативный стресс, запускается аутоиммунный процесс, который приводит к дистрофии и атрофии эндометрия — синдрому регенеративно-пластической недостаточности, все это поддерживает хронический воспалительный процесс [23]. На сегодняшний день методов специфической профилактики спорадического выкидыша не существует. Назрела необходимость разработать новые терапевтические подходы не только купирования воспалительного процесса, но и восстановления эндометрия. ЛС Вобэнзим имеет прямые разрешенные показания к назначению при ХЭ и обладает указанными подтвержденными фармакологическими эффектами³. Докладчик привела

данные собственного исследования, демонстрирующего, что Вобэнзим не только обладает противовоспалительным эффектом, но и выражено влияет на регенерацию и созревание эндометрия [24, 25].

Профессор Е.А. Коган продолжила обсуждение проблемы неразвивающейся беременности с точки зрения морфолога. До настоящего времени не выработано единых подходов к диагностике и терапии ХЭ, несмотря на современные знания о его природе. В докладе сделан акцент на точности и информативности биопсии методом Пайпель с последующим гистологическим исследованием материала при постановке диагноза ХЭ и оценке результатов лечения. Для практики важно учитывать обнаружение плазматических клеток в биоптате эндометрия, клеток CD138 и CD56 по результатам иммуногистохимии, являющихся одним из основных иммунных маркеров ХЭ. Также иммуногистохимическим методом рекомендуется оценивать экспрессию маркеров ХЭ (HLA-DR, CD16, CD20) и эпидермального фактора роста, экспрессию эстрогеновых (ER) и прогестероновых (PR) рецепторов в эпителии желез и в стромальных клетках. Данные собственного исследования докладчика подтвердили преимущества включения ЛС Вобэнзим в комплексную терапию при эндометрите, так как он способствует нивелированию морфологических признаков хронического воспаления (о чем свидетельствует снижение экспрессии HLA-DR и исчезновение в строме CD16, CD20, NK-лимфоцитов и В-лимфоцитов), наступлению фазы пролиферации и секреторным изменениям эндометрия (увеличение экспрессии ER, PR, Ki67). Таким образом, Вобэнзим способствует нормализации процессов регенерации и дифференцировки клеток эндометрия [25]. Рекомендовано назначение ЛС Вобэнзим после неразвивающейся беременности на фоне ХЭ, что позволит восстановить утраченную функциональную активность эндометрия — регенерацию и рецептивность.

Профессор А.В. Якимова посвятила доклад проблеме реабилитации и улучшения результатов гинекологических операций, в том числе по поводу ВЗОМТ. В докладе структурированы данные научных публикаций о результатах применения метода СЭТ в послеоперационном периоде. При использовании препаратов СЭТ происходит сокращение сроков всех стадий репаративной регенерации на фоне существенного уменьшения воспалительной реакции. Применение препаратов СЭТ нормализует процесс синтеза коллагена, способствуя формированию аваскулярного рубца низкой экзогенной плотности, обеспечивает сокращение сроков клинико-функциональной реабилитации пациентов. В послеоперационном периоде рекомендовано использование ЛС Флогэнзим [26, 27].

Проблема хирургической инфекции также важна для многопрофильных стационаров. Включение ЛС Вобэнзим в комплексное лечение хирургических инфекций способствовало ускорению ликвидации отека, прекращению гнойного процесса, появлению грануляционной ткани, уменьшению лейкоцитарного индекса интоксикации и сокращению пребывания пациента в стационаре [28, 29]. Раннее включение препарата Вобэнзим в комплексную терапию пациенток с тяжелым течением ВЗОМТ сокраща-

² Клинические рекомендации. Воспалительные заболевания женских половых органов. 2021 г.

³ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=170f9f55-fbd7-494a-8f50-238149a2d1bd (дата обращения: 02.03.2023).

ло частоту оперативных вмешательств, что позволило уменьшить дальнейший риск развития трубно-перитонеального фактора бесплодия. Отмечен и выраженный экономический эффект включения препарата Вобэнзим в терапию: снижение продолжительности АБ и инфузионной терапии, уменьшение объема использования дорогостоящих препаратов, сокращение продолжительности стационарного лечения [30].

Профессор И.Н. Коротких выступила с докладом, посвященным профилактике фиброзированию при ВЗОМТ. Было отмечено, что трубно-перитонеальное бесплодие занимает ведущее место в структуре бесплодного брака. «Золотым стандартом» диагностики и лечения этой проблемы является лапароскопия, однако в результате проведения такой операции возможно формирование послеоперационных спаек. Рассмотрены морфологические этапы формирования спаек и их сроки. Докладчик обратила внимание на то, что существует возможность только предупредить развитие спаек на раннем этапе, а сформировавшиеся спайки возможно разрушить лишь повторной операцией. Приведены научные данные о снижении уровня фибронектина, маркера фиброзных осложнений, в плазме крови и перитонеальной жидкости в результате включения СЭТ в терапию ВЗОМТ [20, 21]. Применение СЭТ со второго дня и в течение месяца после реконструктивной лапароскопической операции на маточных трубах способствует статистически значимому уменьшению в 3 раза (по сравнению с группой контроля без СЭТ) плотности спаек при контрольной лапароскопии через 3 мес. [31]. Сходные данные получены после повторной реконструктивной лапароскопической операции на маточных трубах сотрудниками кафедры, возглавляемой докладчиком. Показателем эффективности терапии выбран факт наступления желанной беременности в течение года после лечения, что происходило статистически значимо чаще в группе женщин, принимавших препараты СЭТ, чем в группе терапии без энзимов. На основании результатов разработан протокол восстановительной терапии при реконструктивно-пластических операциях на маточных трубах, включающий назначение со 2–3-го дня после операции ЛС Флогэнзим в течение 14 дней, далее ЛС Вобэнзим в течение 2–3 мес. [32, 33].

Завершил сессию доклад доцента Н.И. Кохно, в котором еще раз была подчеркнута актуальность проблемы эффективной терапии ВЗОМТ. Докладчик привела данные собственного исследования. Включение ЛС Вобэнзим в комплексную терапию обострения ВЗОМТ способствовало статистически более значимому снижению частоты рецидивов по сравнению со стандартной терапией, а также нормализации менструальной функции у всех пациенток, получавших препарат в течение года после лечения. Вызывают интерес данные о частоте наступления беременности у пациенток, планировавших ее и получавших Вобэнзим в составе комплексной терапии ВЗОМТ [34].

В завершение конференции состоялось обсуждение прослушанных докладов и собственного опыта использования СЭТ, в котором приняли активное участие все участники Совета экспертов. Итогом обсуждения стало принятие резолюции Совета экспертов.

Резолюция Совета экспертов:

1. Антибактериальная терапия инфекционно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии должна быть рациональной: подобранной с учетом определенной чувствительности возбудителя. Воз-

можно эмпирическая антибактериальная терапия препаратами широкого спектра действия до получения результатов посева.

2. Использование ЛС Вобэнзим увеличивает эффективность этиотропной терапии за счет повышения концентрации АБ в очаге воспаления, улучшения элиминации возбудителя, угнетения роста биопленок и снижения риска развития антибиотикорезистентности. Вобэнзим снижает частоту развития дисбиотических состояний после курса антибиотиков. Все это позволяет рекомендовать его для применения при ВЗОМТ и других инфекционно-воспалительных заболеваниях в акушерстве и гинекологии.
3. Вобэнзим обладает доказанным противовоспалительным, иммуномодулирующим, фибринолитическим, антиагрегантным эффектами, что является дополнительным преимуществом при применении его в комплексной терапии при инфекционно-воспалительных заболеваниях в акушерстве и гинекологии.
4. Метод системной энзимотерапии ЛС Вобэнзим необходимо рассматривать как патогенетически обоснованный компонент в комплексной терапии ВЗОМТ в целях уменьшения длительности и выраженности симптомов, профилактики развития избыточного спаечного процесса, а также снижения частоты рецидивов ВЗОМТ. Вобэнзим назначается по 5 таблеток 3 раза в день на весь курс антибактериальной терапии, затем по 3 таблетки 3 раза в день в течение 2–3 нед. для профилактики осложнений и рецидивов ВЗОМТ. Общий курс терапии не менее 1 мес.
5. Использование ЛС Вобэнзим в терапии ХЭ способствует нивелированию морфологических признаков хронического воспаления, нормализации процессов регенерации эндометрия, восстановлению рецептивности, функциональной активности эндометрия и фертильности. Вобэнзим назначается по 5 таблеток 3 раза в день. Общий курс терапии не менее 1 мес.
6. Целесообразно назначение ЛС Флогэнзим после проведения гинекологических оперативных вмешательств в целях профилактики развития воспалительных осложнений, фиброза и спаечного процесса. В послеоперационном периоде со 2–3-го дня после операции рекомендуется назначение ЛС Флогэнзим в дозировке 2 таблетки 3 раза в день в течение 14 дней, далее при необходимости назначается ЛС Вобэнзим по 3 таблетки 3 раза в день до 1–2 мес.
7. Рекомендовать включение в клинические протоколы ЛС Вобэнзим в составе комплексной терапии ВЗОМТ и ЛС Флогэнзим для профилактики послеоперационных осложнений в гинекологии.

Литература

1. Белобородов В.Б., Гусаров В.Г., Дехнич А.В. и др. Диагностика и антимикробная терапия инфекций, вызванных полирезистентными микроорганизмами. Методические рекомендации Российской некоммерческой общественной организации «Ассоциация анестезиологов-реаниматологов», Межрегиональной общественной организации «Альянс клинических химиотерапевтов и микробиологов», Межрегиональной ассоциации по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ), общественной организации «Российский Сепсис Форум». Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2020;17(1):52–83. DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.

2. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б. Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. М.: Амалфея: Мисанта; 2002.
3. Программа SKAT (Стратегия Контроля Антимикробной Терапии) при оказании стационарной медицинской помощи: Российские клинические рекомендации. Под ред. С.В. Яковлева, Н.И. Брико, С.В. Сидоренко и др. М.: Перо; 2018.
4. Тец В.В., Тец Г.В. Микробные биопленки и проблемы антибиотикотерапии. Атмосфера. Пульмонология и аллергология. 2013;4:60–64.
5. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:357–372. DOI: 10.1146/annurev.micro.112408.134306.
6. Balcázar J.L., Subirats J., Borrego C.M. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2015;6:1216. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01216.
7. Хрянин А.А. Биопленки микроорганизмов: современные представления. Антибиотики и химиотерапия. 2020;65(5–6):70–77. DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77.
8. Тец В.В., Кнорринг Г.Ю., Артеменко Н.К. и др. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии. Антибиотики и химиотерапия. 2004;49(12):9–13.
9. Артеменко К.Л. Опыт применения ферментного комплекса вобэнзим у больных с абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой области. Ученые записки Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова. 2005;12(3):43–47.
10. Тец Г.В., Артеменко Н.К., Заславская Н.В. и др. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериальных биопленках. Антибиотики и химиотерапия. 2009;54(9–10):3–5.
11. Серебренникова К.Г., Арутюнян Н.А., Алехин А.И. Диагностика и клинические критерии хронического эндометрита. Гинекология. 2018;20(6):53–59. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070.
12. Гостищев В.К. Энзимотерапия неспецифической хирургической инфекции: автореф. дис. ... д.м.н. М.; 1972.
13. Luerti M., Vignali M. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. *Drugs Exp Clin Res.* 1978;4(1):45–48.
14. Ткачук В. Н., Лукьянов А.Э., Носков Н.Ю. Место системной энзимотерапии в комплексном лечении больных хроническим простатитом. *Врачебное сословие.* 2007;5:36–41.
15. Хрянин А.А., Стуров В.Г. Оценка влияния системной энзимотерапии на иммунные реакции при урогенитальной хламидийной инфекции. *Урология.* 2020;4:38–41. DOI: 10.18565/urology.2020.4.36-44.
16. Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases. *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2012;4(1):10–27 PMID: 22461953.
17. Михайлов И.Б., Стернин Ю.И. Избранные вопросы клинической фармакологии системной энзимотерапии. *Архив внутренней медицины.* 2012;(1):15–19. DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19.
18. Женское здоровье: рук-во для врачей первичного звена. Под ред. А. Конолли, А. Бриттон. Пер. с англ. под общей ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ; 2018.
19. Неразвивающаяся беременность: Методические рекомендации МАРС (Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины). Авторы-составители: Радзинский В.Е., Маклецова С.А., Алеев И.А. и др. М.: StatusPraesens; 2021.
20. Линева О.И., Шагунова Е.П., Каганова М.А. Патологоиммунологические аспекты развития хронического сальпингоофорита и пути их коррекции. *РМЖ.* 2006;18:1301.
21. Шагунова Е.П., Линева О.И., Каганова М.А. Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами. *Российский вестник акушера-гинеколога.* 2016;16(6):83–88. DOI: 10.17116/rosakush201616683-88.
22. Федорович О.К., Ковтун Н.Б. Особенности терапии рецидивирующих форм хронических бактериальных цервицитов у женщин с предменструальным синдромом. *Вестник РУДН, серия Медицина. Акушерство и гинекология.* 2012;5:364–371.
23. FIGO working group on best practice in maternal-fetal medicine, international federation of gynecology and obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;128(1):80–82. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.10.011.
24. Ордиянц И.М., Коган Е.А. Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень. Радзинский В.Е., ред. М.: StatusPraesens; 2019.
25. Ордиянц И.М., Коган Е.А., Барабашева С.С., Молчанова О.К. Возможности системной энзимотерапии хронического эндометрита после неразвивающейся беременности. *Акушерство и гинекология.* 2020;12:186–193. DOI: 10.18565/aig.2020.12.186-193.
26. Системная энзимотерапия в профилактике и лечении осложнений послеоперационного периода: пособие для врачей. Под ред. акад. РАН и РАМН Савельева В.С. М., 2009.
27. Минаев С.В., Стернин Ю.И. Роль протеолитических энзимов в разрешении раневого процесса и профилактике послеоперационных осложнений. *Медицинский Совет.* 2013;(5–6):66–68. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-5-6-66-68.
28. Чепцов Р.О., Протасов А.А., Бубнова Н.А. и др. Результаты системного применения протеолитических энзимов при высоких ампутациях нижних конечностей. *Практическая медицина.* 2015;6(91):142–146.
29. Бубнова Н.А. Системная энзимотерапия в хирургической практике: учеб. пособие для врачей. Под ред. член-корр. РАМН, профессора Поташова Л.В. СПб.: ИнформМед; 2011.
30. Репина М.А., Сафронова М.М. Системная энзимотерапия при гнойно-воспалительных заболеваниях в гинекологии. Клинические рекомендации. СПб.: Тактик-Студио; 2014.
31. Бурлев В.А., Дубинская Е.Д., Гаспаров А.С. Перитонеальные спайки: от патогенеза до профилактики. *Проблемы репродукции.* 2009;3:36–44.
32. Эль Шарафи Мохамед Ода, Бельских О.Л., Михайлова М.Д., Воротнева О.М. Восстановление репродуктивной функции у женщин, перенесших реконструктивно-пластические операции на маточных трубах. *Фундаментальные исследования.* 2015;1(1):194–198.
33. Бельских О.Л., Коротких И.Н. Системная энзимотерапия в лечении спаек брюшной полости после реконструктивно-пластических операций на маточных трубах. *Акушерство и гинекология.* 2019;12:184–187. DOI: 10.18565/aig.2019.12.184-186.
34. Кохно Н.И., Горшкова О. В., Молодцова Л.Ю. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний малого таза у женщин. *Акушерство и гинекология.* 2022;12:159–164. DOI: 10.18565/aig.2022.294.

References

1. Beloborodov V.B., Gusarov V.G., Dekhnich A.V. et al. Diagnostics and antimicrobial therapy of the infections caused by multiresistant microorganisms. Guidelines of the Association of Anesthesiologists-Intensivists, the Interregional Non-Governmental Organization Alliance of Clinical Chemotherapists and Microbiologists, the Interregional Association for Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy (IACMAC), and NGO Russian Sepsis Forum. *Messenger of Anesthesiology and Resuscitation.* 2020;17(1):52–83 (in Russ.). DOI: 10.21292/2078-5658-2020-17-1-52-83.
2. Strachunsky L.S. Practical guide to anti-infective chemotherapy. М.: Amalfeya: Misanta, 2002 (in Russ.).
3. The AMS program (Strategy for the Control of Antimicrobial Therapy) in the provision of inpatient medical care: Russian clinical guidelines. Yakovlev, Briko N.I., Sidorenko S.V. et al., eds. М.: Pero Publishing House; 2018 (in Russ.).
4. Tets V.V., Tets G.V. Microbial biofilms and problems of antibiotic therapy. *Atmosphere. Pulmonology and Allergology.* 2013;4:60–64 (in Russ.).
5. Lewis K. Persister cells. *Annu Rev Microbiol.* 2010;64:357–372. DOI: 10.1146/annurev.micro.112408.134306.
6. Balcázar J.L., Subirats J., Borrego C.M. The role of biofilms as environmental reservoirs of antibiotic resistance. *Front Microbiol.* 2015;6:1216. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01216.
7. Khryanin A.A. Microbial Biofilms: Modern Concepts. *Antibiotics and Chemotherapy.* 2020;65(5–6):70–77 (in Russ.). DOI: 10.37489/0235-2990-2020-65-5-6-70-77.
8. Tets V.V., Knorring G.Yu., Artemenko N.K. and other. Influence of exogenous proteolytic enzymes on bacteria. *Antibiotics and chemotherapy.* 2004;49(12):9–13 (in Russ.).

9. Artemenko K.L. Experience in the use of the Wobenzym enzyme complex in patients with abscesses and phlegmon of the maxillofacial region. The Scientific Notes of the Pavlov University. 2005;12(3):43–47 (in Russ.).
10. Tets G.V., Artemenko N.K., Zaslavskaya N.V. et al. Effect of Exogenic Proteolytic Enzymes on Transfer of Plasmid Genes in Mixed Bacterial Biofilms. Antibiotics and chemotherapy. 2009;54(9–10):3–5 (in Russ.).
11. Serebrennikova K.G., Arutyunyan N.A., Alekhin A.I. Diagnosis and clinical criteria for chronic endometritis. Gynecology. 2018;20(6):53–59 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180070.
12. Gostishchev V.K. Enzymotherapy of nonspecific surgical infectin: thesis. M.; 1972 (in Russ.).
13. Luerti M., Vignali M. Influence of bromelain on penetration of antibiotics in uterus, salpinx and ovary. Drugs Exp Clin Res. 1978;4(1):45–48.
14. Tkachuk V.N., Lukyanov A.E., Noskov N.Yu. The place of systemic enzyme therapy in the complex treatment of patients with chronic prostatitis. Vrachebnoye sosloviye. 2007;5:36–41 (in Russ.).
15. Khryanin A.A., Sturov V.G. Evaluation of the influence of systemic enzyme therapy on immune reactions in genitourinary chlamydia infection. Urologiia. 2020;4:38–41 (in Russ.). DOI: 10.18565/urology.2020.4.36-44.
16. Lorkowski G. Gastrointestinal absorption and biological activities of serine and cysteine proteases of animal and plant origin: review on absorption of serine and cysteine proteases Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol. 2012;4(1):10–27. PMID: 22461953.
17. Mikhailov I.B., Sternin Yu.I. Selected issues of clinical pharmacology of systemic enzyme therapy. The Russian Archives of Internal Medicine. 2012;(1):15–19 (in Russ.). DOI: 10.20514/2226-6704-2012-0-1-15-19.
18. Women's health: a guide for primary care physicians. Conolly A., Britton A., eds. Translation from English. Prilepskaya V.N., ed. M.: MEDpress-inform; 2018 (in Russ.).
19. Non-developing pregnancy: Guidelines for MARS (Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists). Radzinsky V.E., Makletsova S.A., Aleev I.A. et al., eds. M.: StatusPraesens; 2021 (in Russ.).
20. Lineva O.I., Shatunova E.P., Kaganova M.A. Pathological and immunological aspects of chronic salpingoophoritis and ways of correction. RMJ. 2006;118:1301 (in Russ.).
21. Shatunova E.P., Lineva O.I., Kaganova M.A. Immune profile and treatment optimization in patients with chronic salpingoophoritis. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2016;16(6):83–88 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616683-88.
22. Fedorovich O.K., Kovtun N.B. Features of treatment the chronic relapsing forms of bacterial cervicitis for women with premenstrual. RUDN Journal of Medicine. 2012;5:364–371 (in Russ.).
23. FIGO working group on best practice in maternal-fetal medicine, international federation of gynecology and obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. Int J Gynaecol Obstet. 2015;128(1):80–82. DOI: 10.1016/j.ijgo.2014.10.011.
24. Ordiyants I.M., Kogan E.A. Ways to overcome habitual miscarriage. Sanogenesis of the endometrium in the prevention of recurrent miscarriage: the possibilities of systemic enzyme therapy. News bulletin. Radzinsky V.E., ed. M.: StatusPraesens; 2019 (in Russ.).
25. Ordiyants I.M., Kogan E.A., Barabasheva S.S., Molchanova O.K. Possibilities for systemic enzyme therapy in patients with chronic endometritis after missed abortion. Obstetrics and gynecology. 2020;12:186–193 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.12.186-193.
26. Systemic enzyme therapy in the prevention and treatment of postoperative complications: a guide for doctors. Saveliev V.S., ed. M., 2009 (in Russ.).
27. Minaev S.V., Sternin Yu.I. The role of proteolytic enzymes in the resolution of the wound process and the prevention of postoperative complications. Medical Council. 2013;(5–6):66–68 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-5-6-66-68.
28. Cheptsov R.O., Protasov A.A., Bubnova N.A. Results of the systemic application of proteolytic enzymes after high amputations of lower extremities. Practical Medicine. 2015;6(91):142–146 (in Russ.).
29. Bubnova N.A. Systemic enzyme therapy in surgical practice: a textbook for physicians. Corresponding member RAMS, Professor Potashov L.V., ed. SPb.: InformMed; 2011 (in Russ.).
30. Repina M.A., Safronova M.M. Systemic enzyme therapy for purulent-inflammatory diseases in gynecology. Clinical guidelines. SPb.: Taktik-Studio; 2014 (in Russ.).
31. Burlev V.A., Dubinskaya E.D., Gasparov A.S. Peritoneal adhesions: from pathogenesis to prevention. Problemy reproduktivnoy. 2009;3:36–44 (in Russ.).
32. El Sharafi Mohamed Oda, Belskikh O.L., Mikhailova M.D., Vorotneva O.M. Restoration of reproductive function in women who underwent reconstructive plastic surgery on the fallopian tubes. Fundamental'nyye issledovaniya. 2015;1(1):194–198 (in Russ.).
33. Belskikh O.L., Korotkikh I.N. Adhesive process in women after reconstructive and plastic surgery of the fallopian tubes and its treatment using systemic enzyme therapy. Obstetrics and gynecology. 2019;12:184–187 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.12.184-186.
34. Kokhno N.I., Gorshkova O.V., Molodtsova L.Yu. Efficiency of systemic enzyme therapy in the combination treatment of pelvic inflammatory diseases in women. Obstetrics and gynecology. 2022;12:159–164 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2022.294.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Хрянин Алексей Алексеевич — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52; ORCID iD 0000-0001-9248-8303.

Ших Евгения Валерьевна — д.м.н., директор Института профессионального образования, профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6589-7654.

Карахалис Людмила Юрьевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-1040-6736.

Ордянец Ирина Михайловна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН; 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6; ORCID iD 0000-0001-5882-9995.

Коган Евгения Алтаровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии им. академика А.И. Струкова лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-1107-3753.

Якимова Анна Валентиновна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр-т, д. 52.

Коротких Ирина Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии №1 ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России; 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10; ORCID iD 0000-0001-6525-5934.

Кохно Нелли Идрисовна — к.м.н., доцент, ООО «Центр репродукции и генетики»; 105043, Россия, г. Москва, ул. 3-я Парковая, д. 12.

Контактная информация: Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.03.2023.

Поступила после рецензирования 29.03.2023.

Принята в печать 21.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Aleksey A. Khryanin — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenerology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9248-8303.

Evgeniya V. Shikh — Dr. Sc. (Med.), Director of the Institute of Professional Education, Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propaedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6589-7654.

Lyudmila Yu. Karakhalis — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1040-6736.

Irina M. Ordiyants — Dr. Sc. (Med.), Professor, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with Perinatology Course, Medical Institute, Russian University of Peoples' Friendship; 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5882-9995.

Evgeniya A. Kogan — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Academician A.I. Strukov Department of Pathological Anatomy of the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1107-3753.

Anna V. Yakimova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Pediatrics, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny av., Novosibirsk, 630091, Russian Federation.

Irina N. Korotkikh — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, N.N. Burdenko Voronezh State Medical University; 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6525-5934.

Nelly I. Kokhno — C. Sc. (Med.), LLC "Center of Reproduction and Genetics", 12, 3rd Parkovaya str., Moscow, 105043, Russian Federation.

Contact information: Yuliya E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrokhotova@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 05.03.2023.

Revised 29.03.2023.

Accepted 21.04.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-157-163

Взаимосвязь динамики роста окружности головы в первый месяц жизни и психомоторного развития крайне недоношенных детей в возрасте 3 лет

В.П. Щербакова^{1,2}, Л.И. Мозжухина¹, Л.Е. Строева¹, С.Е. Калгина^{1,2}, О.В. Кисельникова¹¹ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия²ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр», Ярославль, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить взаимосвязь траектории роста окружности головы (ОГ) в 1-й месяц жизни у детей, рожденных крайне недоношенными, с исходами психомоторного развития к возрасту 3 лет.

Материал и методы: было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 140 детей, рожденных с экстремально низкой массой тела на территории Ярославской области в период с 2012 по 2018 г. и наблюдавшихся до 3-летнего возраста в амбулаторном отделении для детей раннего возраста ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр». Траектория роста ОГ определялась на основании динамики показателей с момента рождения до возраста 1 мес., выраженной в процентах. Для оценки психомоторного развития использовалась шкала «КАТ-КЛАМС». Исходы психомоторного развития были определены как норма, диссоциация развития (различия показателей шкалы «КАТ-КЛАМС» и моторики) и задержка.

Результаты исследования: динамика роста ОГ в 1-й месяц жизни характеризовалась тремя траекториями: замедленный рост (n=37; 26,4%), догоняющий рост (n=69; 49,3%) и быстрый догоняющий рост (n=34; 24,3%), при этом получены достоверные различия в показателях психомоторного развития в возрасте 3 лет (p<0,001). Более половины (52,9%) крайне недоношенных детей с быстрым догоняющим ростом ОГ имели нормальное психомоторное развитие, в то время как в группе детей с замедленным ростом ОГ — лишь 24,3%. На траекторию роста ОГ в 1-й месяц жизни и исходы психомоторного развития детей к 3 годам жизни оказывали влияние: гестационный возраст, масса тела при рождении, ОГ при рождении, длительность нахождения на искусственной вентиляции легких, наличие бронхолегочной дисплазии, гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток, постнатальная задержка роста и способ вскармливания.

Заключение: крайне недоношенные дети с замедленным ростом ОГ в 1-й месяц жизни подвержены задержке психомоторного развития к возрасту 3 лет.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, недоношенные, окружность головы, траектория роста окружности головы, психомоторное развитие, КАТ-КЛАМС.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Щербакова В.П., Мозжухина Л.И., Строева Л.Е. и др. Взаимосвязь динамики роста окружности головы в первый месяц жизни и психомоторного развития крайне недоношенных детей в возрасте 3 лет. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):157–163. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-157-163.

The association between the tendency of the head circumference growth trajectory in neonates (1 month) and the psychomotor development of extremely preterm infants at the age of 3 years

V.P. Shcherbakova^{1,2}, L.I. Mozhukhina¹, L.E. Stroyeva¹, S.E. Kalgina^{1,2}, O.V. Kiselnikova¹¹Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation²Regional Perinatal Center, Yaroslavl, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the association of the head circumference (HC) growth trajectory in extremely preterm neonates (1 month) with the outcomes of psychomotor development by the age of 3 years.

Patients and Methods: a retrospective cohort study included 140 children with extremely low birth weight in the Yaroslavl region in the period from 2012 to 2018 and observed up to the age of 3 in the outpatient department for infants of the Regional Perinatal Center. The HC growth trajectory was determined based on the tendency of indicators from the birth to the age of 1 month, expressed as a percentage. The Clinical Adaptive Test / Clinical Linguistic and Auditory Milestone Scale (CAT/CLAMS) was used to assess psychomotor development. The outcomes of psychomotor development were defined as the norm, development dissociation (differences in indicators of the CAT/CLAMS and motor skills) and delayed development.

Results: the tendency of the HC growth in neonates (1 month) was characterized by three trajectories: slow growth (n=37; 26.4%), catch-up growth (n=69; 49.3%) and rapid catch-up growth (n=34; 24.3%) with significant differences in indicators of psychomotor development at the age of 3 years (p<0.001). More than half (52.9%) of extremely preterm infants with rapid catch-up growth of HC had normal psychomotor development, while in the group with HC delayed growth — only 24.3%. The HC growth trajectory in neonates (1 month) and the outcomes of

psychomotor development of children by the age of 3 were influenced by the following: gestational age, birth weight, HC at birth, ventilator length of stay, the presence of bronchopulmonary dysplasia, hemodynamically significant persistent ductus arteriosus, postnatal growth retardation and the method of feeding.

Conclusion: extremely preterm neonates (1 month) with HC slow growth are subject to a delay in psychomotor development by the age of 3 years.

KEYWORDS: children, preterm infants, head circumference, head circumference growth trajectory, psychomotor development, CAT/CLAMS.

FOR CITATION: Shcherbakova V.P., Mozhukhina L.I., Stroyeva L.E. et al. The association between the tendency of the head circumference growth trajectory in neonates (1 month) and the psychomotor development of extremely preterm infants at the age of 3 years. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):157–163 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-157-163.

ВВЕДЕНИЕ

Уровень выживаемости крайне недоношенных детей в последние годы значительно повысился благодаря улучшению методов неонатальной интенсивной терапии. При этом исходы психомоторного развития (ПМР) у данной группы детей остаются недостаточно изученными [1]. Около 50% детей, рожденных крайне недоношенными, имеют пограничные и грубые задержки этапов ПМР к 2 годам жизни [2].

К факторам риска неблагоприятного исхода ПМР относят гестационный возраст (ГВ), тяжелый респираторный дистресс-синдром (РДС), некротизирующий энтероколит, бронхолегочную дисплазию (БЛД), гемодинамически значимый функционирующий артериальный проток (ГЗФАП) и постнатальную задержку роста в первые месяцы жизни [3–6].

Недостаточная прибавка массы тела у детей после преждевременных родов ассоциирована с задержкой ПМР в последующие годы наблюдения [7–9]. При этом динамика роста окружности головы (ОГ) в большей степени соотносится с когнитивными исходами, поскольку размер головы связан с размером головного мозга и созреванием коры больших полушарий к возрасту 3 лет [10, 11]. Однако лишь единичные исследования показывают важность оценки динамики роста ОГ именно в 1-й месяц жизни как в особенный период развития незрелого головного мозга [11, 12]. В ряде работ проводились замеры ОГ при рождении и каждую неделю в течение 1-го месяца жизни. В лонгитюдных исследованиях по траекториям роста ОГ выделялись подгруппы детей, демонстрирующие различные модели развития [11, 14, 15], что побудило нас к подобному анализу.

Цель исследования: изучить взаимосвязь траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни у детей, рожденных крайне недоношенными, с исходами ПМР к возрасту 3 лет.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное когортное исследование, в которое было включено 140 детей.

Критерии включения: масса тела ребенка при рождении менее 1000 г; ребенок рожден на территории Ярославской области в период с 2012 по 2018 г. и находился под наблюдением специалистов амбулаторного отделения для детей раннего возраста ГБУЗ ЯО «Областной перинатальной центр».

Критерии исключения: «маловесный» для гестационного возраста плод, малый размер плода для гестационного возраста, наличие генетических синдромов и тяжелых поражений ЦНС (внутрижелудочковое кровоизлияние 3–4-й степени, перивентрикулярная лейкомаляция, гидроцефалия).

Антропометрические показатели оценивались по шкалам INTERGROWTH-21 на ГВ при рождении и на постконцептуальный возраст (ПКВ) на момент выписки из стационара.

Данные замеров ОГ при рождении использовались как базовые показатели, а через 1 мес. формировались подгруппы детей с учетом процентного увеличения ОГ за этот промежуток времени.

Дети, имеющие прибавку ОГ менее 4% к значению при рождении, составили группу замедленного роста; от 4 до 10% — группу догоняющего роста; более 10% — группу быстрого догоняющего роста ОГ.

Для выявления причин, влияющих на формирование динамики роста ОГ в 1-й месяц жизни, использовался многофакторный анализ, который включал в себя оценку перинатальных и неонатальных факторов риска, а также заболевания в неонатальном периоде.

Психомоторное развитие детей оценивали на момент посещения ребенком врача-педиатра в возрасте 3 лет с использованием шкалы «КАТ-КЛАМС». Шкала позволяет оценить формирование навыков по трем основным линиям: «КЛАМС» (язык/речь), «КАТ» (решение задач) и «Моторика» [13]. Результаты анализировали по каждой линии отдельно. Исходы ПМР были определены как норма, диссоциация развития (различия показателей шкалы «КАТ-КЛАМС» и моторики) и задержка.

Сбор данных и их систематизация проводились в таблицах Microsoft Office Excel (2007). Статистическая обработка данных выполнялась в программах Statistica 10 и Medcalc. Использовался критерий Шапиро — Уилка, было установлено, что количественные показатели не соответствуют нормальному распределению, поэтому в дальнейшем применялись непараметрические статистические методы. Для описания распределения использовались медианы и интерквартильные размахи. Для сравнения выборок применялся многофакторный дисперсионный анализ ANOVA и метод множественной логистической регрессии. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На основании траекторий прибавки ОГ в 1-й месяц жизни выявлены три различные модели роста: замедленный рост ($n=37$; 26,4%), догоняющий рост ($n=69$; 49,3%) и быстрый догоняющий рост ($n=34$; 24,3%).

В группе замедленного роста ОГ максимальный прирост показателя составил 3,9% от измерения при рождении; в группе догоняющего роста — от 4 до 10%, в группе быстрого догоняющего роста — более 10%.

Оценка ПМР крайне недоношенных детей в возрасте 3 лет показала, что нормальное ПМР наблюдалось у 55 (39,3%) обследованных, диссоциация развития — у 27 (19,3%), задержка — у 58 (41,4%).

Нами выявлены существенные различия в показателях ПМР обследованных детей в зависимости от темпов прибавки ОГ за 1-й месяц жизни (табл. 1).

Согласно представленным данным процент детей с нормальным ПМР в группе быстрого догоняющего роста ОГ был наивысшим и составил 52,9%; в группе замедленного роста ОГ — наименьшим и равнялся 24,3% ($p=0,0131$). У детей с догоняющей траекторией роста ОГ в 1-й месяц после рождения нормальное ПМР в возрасте 3 лет зарегистрировано в 40,6% случаев.

Задержка ПМР статистически значимо чаще определялась в группах детей с догоняющим и замедленным ростом ОГ ($p=0,0003$). При этом диссоциация развития более характерна для детей с быстрым догоняющим ростом ОГ (см. табл. 1).

Нами проведен сравнительный анализ факторов риска у крайне недоношенных детей с разными траекториями роста ОГ в 1-й месяц после рождения, получены значимые различия по таким показателям, как ГВ, масса тела при рождении, ОГ при рождении, длительность нахождения на искусственной вентиляции легких (ИВЛ), наличие БЛД, ГЗФАП, постнатальная задержка роста плода (дефицит массы тела на ПКВ при выписке из стационара), способ вскармливания (табл. 2).

Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа с последующим использованием пошагового отбора выявили значительную степень зависимости траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни у обследованных детей от таких показателей, как ГВ при рождении, масса тела при рождении, ОГ при рождении и наличие ГЗФАП (табл. 3).

Исходя из значений регрессионных коэффициентов, быстрый догоняющий рост ОГ напрямую связан с ГВ и массой тела при рождении. При увеличении ГВ на 1 нед. шанс догоняющего роста ОГ увеличивается в 1,9 раза. Увеличение массы тела при рождении на 1 г увеличивает шанс быстрого догоняющего роста в 1,007 раза. При этом была выявлена обратная взаимосвязь между быстрым догоняющим ростом ОГ и ГЗФАП.

Кроме этого, нами проанализирована взаимосвязь траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни и показателей физического развития (ФР) детей на момент выписки из стационара (табл. 4).

Как видно из представленных данных, дети с догоняющим и быстрым догоняющим ростом ОГ в 1-й месяц после рождения чаще имеют нормальную массу тела на ПКВ при выписке из стационара. В то же время дети с замедлен-

ным ростом ОГ в последующем чаще выписываются с дефицитом массы 1-й и 2-й степени на ПКВ, что указывает на постнатальную задержку роста (см. табл. 4).

Статистически значимых различий в группах по траекториям роста ОГ в 1-й месяц жизни и показателям длины тела и ОГ на момент выписки не было установлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным литературы, недостаточный прирост ОГ у недоношенных детей в первые 2 года жизни ассоциируется с задержкой ПМР в возрасте 1,5 и 2 лет [4, 5, 7, 11]. При этом, как правило, используются популяционные нормативы ОГ при рождении, а изменения показателя Z-score оцениваются относительно здорового «эталонного» плода. Для недоношенных детей, получающих лечение в ОРИТ, прирост ОГ с использованием Z-score не может отражать реальную динамику у каждого конкретного ребенка. Для группы крайне недоношенных детей важен анализ фактической прибавки ОГ за 1-й месяц жизни, когда наблюдаются резкие изменения роста и велико влияние осложнений и вмешательств, предпринятых по поводу незрелости органов и систем.

Изучение траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни у детей, рожденных крайне недоношенными, и анализ причин, влияющих на траекторию роста ОГ, являются весьма актуальными, так как позволяют выделить группы риска по отставанию в ПМР в раннем возрасте.

В нашей работе были сформированы подгруппы недоношенных детей путем выявления однородных кластеров при разнородных данных, которые имели схожие измерения размеров головы в 1-й месяц жизни [15]. Моделирование, основанное на группах, определяет не только подгруппы по росту ОГ в 1-й месяц жизни, но и прогнозирует соответствующий уровень ПМР в катамнезе.

В исследование не были включены дети «маловесные» и «маленькие» для ГВ, так как у них другие траектории роста, другие процессы нейросозревания и исходы ПМР по сравнению с недоношенными без указаний на недостаточные показатели массы и роста [16, 17].

С учетом траектории прибавки ОГ в 1-й месяц жизни нами выявлены три различные модели роста ОГ крайне недоношенных детей: замедленный рост, догоняющий рост и быстрый догоняющий рост. На основании траекторий роста ОГ были выделены подгруппы, которые значительно отличаются по исходам ПМР в первые 3 года жизни.

Таблица 1. Показатели ПМР крайне недоношенных детей в возрасте 3 лет в зависимости от траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни, n (%)

Table 1. Psychomotor development (PMD) indicators of extremely premature infants at the age of 3 years, depending on the HC growth trajectory in the 1st month of life, n (%)

Группа ПМР PMD group	Группа по траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни HC growth trajectory groups in the first month of life			Уровень значимости, p Significance level, p
	Замедленный рост ОГ (n=37) HC slow growth (n=37)	Догоняющий рост ОГ (n=69) HC catch-up growth (n=69)	Быстрый догоняющий рост ОГ (n=34) HC rapid catch-up growth (n=34)	
Норма / Norm	9 (24,3)	28 (40,6)	18 (52,9)	0,0131
Диссоциация развития Developmental dissociation	5 (13,5)	13 (18,8)	9 (26,5)	0,0171
Задержка / Delayed development	23 (62,2)	28 (40,6)	7 (20,6)	0,0003

Таблица 2. Факторы риска у крайне недоношенных детей с разной траекторией роста ОГ в 1-й месяц жизни
Table 2. Risk factors for extremely preterm neonates (1 month) with different HC growth trajectories

Фактор риска Risk factor	Группа по траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни / HC growth trajectory groups in the first month of life			Уровень значимости, p Significance level, p
	Замедленный рост ОГ (n=37) / HC slow growth (n=37)	Догоняющий рост ОГ (n=69) / HC catch-up growth (n=69)	Быстрый догоняющий рост ОГ (n=34) / HC rapid catch-up growth (n=34)	
Гестационный возраст, Ме [Q25; Q75], нед. Gestational age, Me [Q25; Q75], weeks	26 [25; 27]	26 [25; 27]	27 [26; 28]	0,0132
Длина тела при рождении, Ме [Q25; Q75], см Length at birth, Me [Q25; Q75], cm	32 [31; 34]	32 [30; 34]	33 [31; 35]	0,1395
Масса тела при рождении, Ме [Q25; Q75], г / Birth weight, Me [Q25; Q75], g	788 [690; 870]	800 [720; 900]	865 [780; 940]	0,0222
ОГ при рождении, Ме [Q25; Q75], см / HC at birth, Me [Q25; Q75], cm	25 [23; 25,5]	23,5 [22,5; 25]	23 [22,5; 24,5]	0,0110
Пол (мальчик), n (%) / Sex (male), n (%)	16 (43,2)	33 (47,8)	14 (41,2)	0,8778
Многоплодная беременность, n (%) / Multifetal gestation, n (%)	11 (29,8)	6 (8,7)	6 (17,6)	0,1508
Апгар <7 баллов на 5-й минуте, n (%) / Apgar score <7 at 5 min, n (%)	25 (67,5)	36 (52,2)	22 (64,7)	0,9247
РДС, n (%) / Respiratory distress syndrome (RDS), n (%)	31 (83,7)	61 (88,4)	33 (97)	0,0800
Длительность ИВЛ, Ме [Q25; Q75], дни / IVL duration, Me [Q25; Q75], days	19 [2; 34]	6 [1; 21]	0,5 [0; 6]	0,0008
БЛД, n (%) / BPD, n (%)	35 (94,6)	59 (85,5)	25 (73,5)	0,0047
ГЗФАП, n (%) / hs-PDA, n (%)	15 (40,5)	25 (37,3)	12 (35,3)	0,0031
Некротизирующий энтероколит, n (%) / Necrotizing enterocolitis, n (%)	4 (10,8)	4 (5,8)	0	0,0507
Дефицит массы тела 1–2-й степени на ПКВ в момент выписки из стационара, n (%) / Grade 1–2 body weight deficit at the time of hospital discharge, n (%)	25 (67,57)	31 (44,93)	14 (41,18)	0,0240
Вскармливание, n (%) / Feeding, n (%)				
грудное / Breastfeeding	14 (37,8)	31 (44,9)	17 (50)	0,0067
смешанное / Mixed feeding	5 (13,5)	15 (21,7)	7 (20,6)	0,0093
смесь для недоношенных и маловесных детей / formula for preterm and low birth weight babies	18 (48,7)	23 (33,3)	10 (29,4)	0,0145

Таблица 3. Результаты однофакторного логистического регрессионного анализа факторов риска у обследованных детей в группах траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни

Table 3. Univariate logistic regression analysis results of risk factors in the groups of HC growth trajectory in neonates (1 month)

Фактор риска Risk factor	Замедленный рост ОГ HC slow growth		Быстрый догоняющий рост ОГ HC rapid catch-up growth		Уровень значимости, p Significance level, p
	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Exp (B)	Отношение шансов (95% ДИ) Odds ratio (95% CI)	Exp (B)	
Гестационный возраст, нед. Gestational age, weeks	-0,644 (0,346–0,797)	0,525	0,658 (1,272–2,934)	1,932	0,0019
Масса тела при рождении, г Birth weight, g	-0,009 (0,985–0,996)	0,991	0,007 (1,002–1,012)	1,007	0,0017
ОГ при рождении, см / HC at birth, cm	1,348 (2,196–6,750)	3,850	-0,846 (0,287–0,641)	0,429	0,0001
ГЗФАП, n / hs-PDA, n	0,183 (0,482–2,995)	1,201	-0,97 (0,362–2,275)	0,908	0,0030

Так, в группе детей с быстрым догоняющим ростом ОГ больше половины (52,9%) имеют нормальное ПМР, а в группе с замедленным ростом ОГ — только четверть (24,3%). Дети из группы замедленного роста ОГ имеют самый высокий процент отставания в ПМР по сравнению

с двумя другими группами: 62,2% против 40,6% и 20,6% соответственно.

Таким образом, динамика роста ОГ в 1-й месяц жизни ассоциирована с последующими исходами когнитивного развития.

Таблица 4. Показатели ФР у обследованных детей при выписке из стационара в группах по траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни, n (%)**Table 4.** Physical development at the hospital discharge according to the groups of HC growth trajectory in neonates (1 month), n (%)

Физическое развитие при выписке из стационара Physical development at the hospital discharge	Группа по траектории роста ОГ в 1-й месяц жизни HC growth trajectory groups in the first month of life			Уровень значимости, p Significance level, p
	Замедленный рост ОГ (n=37) / HC slow growth (n=37)	Догоняющий рост ОГ (n=69) / HC catch-up growth (n=69)	Быстрый догоняющий рост ОГ (n=34) / HC rapid catch-up growth (n=34)	
Нормальная масса тела на ПКВ Normal body weight	12 (32,43)	38 (55,07)	20 (58,82)	0,0125
Дефицит массы тела на ПКВ Underweight	25 (67,57)	31 (44,93)	14 (41,18)	0,0240
Нормальная длина тела на ПКВ Normal body length	16 (43,2)	41 (59,4)	15 (44,1)	0,0812
Низкая и крайне низкая длина тела на ПКВ Low and extremely low body length	21 (56,8)	28 (40,6)	19 (55,9)	0,0827
Нормальный показатель ОГ на ПКВ Normal HC indicator	24 (64,9)	48 (69)	22 (64,7)	0,1723
Низкий и крайне низкий показатель ОГ на ПКВ Low and extremely low HC indicator	13 (35,1)	21 (30,4)	12 (35,2)	0,1922

В свою очередь, доказано влияние на рост ОГ таких показателей, как ГВ, масса тела при рождении, ОГ при рождении, длительность нахождения на ИВЛ, наличие БЛД, ГЗФАП, постнатальная задержка роста плода (дефицит массы тела на ПКВ при выписке из стационара), способ вскармливания.

Одними из наиболее значимых факторов являются ГВ и масса тела при рождении. Крайне недоношенные дети, рожденные на 27–28-й неделе гестации, чаще имеют быстрый догоняющий рост ОГ, чем дети, рожденные в более ранние сроки. Масса тела при рождении имеет прямое влияние на возможную траекторию роста ОГ. Дети с массой тела при рождении от 780 до 940 г чаще имеют быстрый догоняющий рост ОГ. Для детей с меньшей массой тела при рождении характерен замедленный рост ОГ в 1-й месяц жизни.

ОГ при рождении предопределяет потенциал роста ОГ в дальнейшем: чем меньше ОГ при рождении, тем чаще отмечается ее быстрый догоняющий рост. ОГ при рождении 25 см и более увеличивает шансы замедленного роста ОГ в 3,8 раза.

По нашим данным, замедленный рост ОГ в 1-й месяц жизни чаще встречается у детей с ГЗФАП и сформировавшейся БЛД в будущем. Известно, что ГЗФАП нарушает гемодинамику и может изменять легочную механику.

Длительность ИВЛ связана с возникновением БЛД и ее тяжестью [18]. Кроме того, субоптимальная церебральная оксигенация вследствие ГЗФАП и формирующейся БЛД в критический период жизни могут негативно влиять на рост мозга и исходы развития нервной системы [19].

Оптимальное вскармливание, особенно достаточное поступление общего числа килокалорий и достаточное количество белка, предопределяет рост ОГ и влияет на ПМР недоношенных детей в раннем возрасте [12, 20]. По результатам исследования, в группе быстрого догоняющего роста ОГ половина детей (50,0%) получала груд-

ное молоко вместе с частичным парентеральным питанием, при этом в группе замедленного роста ОГ 48,7% детей находились на искусственном вскармливании с частичным парентеральным питанием. Следовательно, необходимы крупные мультицентровые исследования для рандомизированного клинического изучения влияния различных вариантов лечебного питания на рост ОГ у крайне недоношенных детей в течение 1-го месяца жизни и когнитивные исходы.

Известно, что ПМР не является постоянным показателем на протяжении всего периода взросления ребенка, что крайне недоношенные дети могут догонять по своему развитию сверстников в разные периоды жизни. В нашей работе почти четверть детей в группе замедленного роста ОГ имеют нормальное ПМР. Это свидетельствует о том, что замедленный рост ОГ в 1-й месяц жизни не всегда связан с плохими исходами. Изменение структурных взаимосвязей головного мозга может лежать в основе траекторий роста ОГ в раннем возрасте и предопределять исходы ПМР к 3 годам жизни [21, 22].

Психомоторное развитие является длительным и динамическим процессом, на который влияют различные факторы, которые могут по-разному распределяться во времени. После выписки из стационара социально-экономический статус родителей и методы ухода будут играть важную роль в развитии нервной системы недоношенного ребенка [23]. Окружающая среда, физические упражнения, умственная стимуляция и социальные взаимодействия могут улучшить прогноз ПМР недоношенных детей [24].

Таким образом, имея возможность выделения групп высокого риска еще в возрасте 1 мес. жизни, можно улучшить прогноз долгосрочных перспектив ПМР детей, обучая матерей и планируя мероприятия по раннему вмешательству и дальнейшей реабилитации. Оценка ПМР в первые 2–3 года жизни позволяет спрогнозировать когнитивные функции недоношенных детей в дошкольном возрасте [23–25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Крайне недоношенные дети с замедленным ростом ОГ в 1-й месяц жизни имеют неблагоприятный прогноз по ПМР в первые 3 года жизни. Важно оценивать не только динамику прибавки массы тела, но и более детально отмечать рост ОГ, начиная с этапа отделения реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

В зарубежных исследованиях доказана важность изменения ОГ каждую неделю на 1-м месяце жизни. Это позволяет определить траекторию роста ОГ и повлиять на модифицируемые факторы, например на получаемое ребенком питание. Дети, получавшие грудное молоко через зонд, в дальнейшем чаще имеют быстрый догоняющий рост ОГ и более высокие показатели ПМР к 3 годам жизни по сравнению с получавшими смесь для недоношенных и маловесных детей.

Распределение крайне недоношенных детей на группы по траекториям роста ОГ в 1-й месяц жизни можно использовать в качестве маркера для более поздних нарушений ПМР. Что еще более важно, данный подход может быть применен для выделения группы высокого риска с целью раннего вмешательства в развитие нервной системы и смягчения неблагоприятных долгосрочных последствий.

Литература

- Su B.H., Hsieh W.S., Hsu C.H. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(1):46–52. DOI: 10.1016/j.pedneo.2014.05.002.
- Linsell L., Malouf R., Morris J. et al. Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2015;169(12):1162–1172. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.2175.
- Mento G., Toffoli L., Della Longa L. et al. Adaptive Cognitive Control in Prematurely Born Children: An HD-EEG Investigation. *Brain Sci.* 2022;12(8):1074. DOI: 10.3390/brainsci12081074.
- Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R. et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1253–1261. DOI: 10.1542/peds.2005-1368.
- Belfort M.B., Rifas-Shiman S.L., Sullivan T. et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics.* 2011;128(4):e899–e906. DOI: 10.1542/peds.2011-0282.
- Egesa W.I., Odoch S., Odong R.J. et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. *Int J Pediatr.* 2021;2021:6622598. DOI: 10.1155/2021/6622598.
- Ranke M.B., Krägeloh-Mann I., Vollmer B. Growth, head growth, and neurocognitive outcome in children born very preterm: methodological aspects and selected results. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(1):23–28. DOI: 10.1111/dmnc.12582.
- ЩербакOVA В.П., Мозжухина Л.И., Иванова И.В. и др. Физическое развитие крайне недоношенных детей при рождении, выписке из стационара и в первые 3 года жизни. *Практическая медицина.* 2022;20(5):40–47. DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-40-47.
- Lee K.A., Hayes B.C. Head size and growth in the very preterm infant: a literature review. *Res Rep Neonatol.* 2015;5:1–6. DOI: 10.2147/RRN.S74449.
- Cheong J.L., Hunt R.W., Anderson P.J. et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics.* 2008;121(6):e1534–e1540. DOI: 10.1542/peds.2007-2671.
- Yu W.H., Wang S.T., Chen L.W. et al. Effect of first-month head-size growth trajectory on cognitive outcomes in preterm infants. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(1 Pt 2):367–374. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.05.013.
- Cormack B.E., Harding J.E., Miller S.P., Bloomfield F.H. The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019;11(9):2029. DOI: 10.3390/nu11092029.

- Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., Алямовская Г.А. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста в практике педиатра. М.: ГЭОТАП-Медиа; 2020. DOI: 10.33029/9704-5831-0-OPR-2020-1-104.
- Chen L.W., Wang S.T., Wang L.W. et al. Early Neurodevelopmental Trajectories for Autism Spectrum Disorder in Children Born Very Preterm. *Pediatrics.* 2020;146(4):e20200297. DOI: 10.1542/peds.2020-0297.
- Nagin D.S., Odgers C.L. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:109–138. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413.
- Gozdas E., Parikh N.A., Merhar S.L. et al. Altered functional network connectivity in preterm infants: antecedents of cognitive and motor impairments? *Brain Struct Funct.* 2018;223(8):3665–3680. DOI: 10.1007/s00429-018-1707-0.
- Feldman R., Eidelman A.I. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics.* 2006;118(3):e869–e878. DOI: 10.1542/peds.2005-2040.
- Неонатальная пульмонология. Монография. Под ред. Овсянникова Д.Ю. М.; 2022.
- Бронхолегочная дисплазия. Монография. Под ред. Овсянникова Д.Ю., Геппе Н.А., Малахова А.Б., Дегтярева Д.Н. М.; 2022.
- Schneider J., Fischer Fumeaux C.J., Duerden E.G. et al. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics.* 2018;141(3):e20172169. DOI: 10.1542/peds.2017-2169.
- Rogers C.E., Lean R.E., Wheelock M.D., Smyser C.D. Aberrant structural and functional connectivity and neurodevelopmental impairment in preterm children. *J Neurodev Disord.* 2018;10(1):38. DOI: 10.1186/s11689-018-9253-x.
- Doyle L.W., Davis P.G., Schmidt B., Anderson P.J. Cognitive outcome at 24 months is more predictive than at 18 months for IQ at 8–9 years in extremely low birth weight children. *Early Hum Dev.* 2012;88(2):95–98. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.013.
- Wang L.W., Wang S.T., Huang C.C. Preterm infants of educated mothers have better outcome. *Acta Paediatr.* 2008;97(5):568–573. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00738.x.
- Spittle A., Orton J., Anderson P.J. et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD005495. DOI: 10.1002/14651858.CD005495.pub4.
- Torchin H., Morgan A.S., Ancel P.Y. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(3):101109. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101109.

References

- Su B.H., Hsieh W.S., Hsu C.H. et al. Neonatal outcomes of extremely preterm infants from taiwan: comparison with Canada, Japan, and the USA. *Pediatr Neonatol.* 2015;56(1):46–52. DOI: 10.1016/j.pedneo.2014.05.002.
- Linsell L., Malouf R., Morris J. et al. Prognostic Factors for Poor Cognitive Development in Children Born Very Preterm or With Very Low Birth Weight: A Systematic Review. *JAMA Pediatr.* 2015;169(12):1162–1172. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.2175.
- Mento G., Toffoli L., Della Longa L. et al. Adaptive Cognitive Control in Prematurely Born Children: An HD-EEG Investigation. *Brain Sci.* 2022;12(8):1074. DOI: 10.3390/brainsci12081074.
- Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R. et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117(4):1253–1261. DOI: 10.1542/peds.2005-1368.
- Belfort M.B., Rifas-Shiman S.L., Sullivan T. et al. Infant growth before and after term: effects on neurodevelopment in preterm infants. *Pediatrics.* 2011;128(4):e899–e906. DOI: 10.1542/peds.2011-0282.
- Egesa W.I., Odoch S., Odong R.J. et al. Germinal Matrix-Intraventricular Hemorrhage: A Tale of Preterm Infants. *Int J Pediatr.* 2021;2021:6622598. DOI: 10.1155/2021/6622598.
- Ranke M.B., Krägeloh-Mann I., Vollmer B. Growth, head growth, and neurocognitive outcome in children born very preterm: methodological aspects and selected results. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(1):23–28. DOI: 10.1111/dmnc.12582.
- Shcherbakova V.P., Mozhukhina L.I., Ivanova I.V. et al. Physical development of extremely premature infants at birth, discharge from the hospital and in the first 3 years of life. *Practical medicine.* 2022;20(5):40–47 (in Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2022-5-40-47.

9. Lee K.A., Hayes B.C. Head size and growth in the very preterm infant: a literature review. *Res Rep Neonatol.* 2015;5:1–6. DOI: 10.2147/RRN.S74449.
10. Cheong J.L., Hunt R.W., Anderson P.J. et al. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics.* 2008;121(6):e1534–e1540. DOI: 10.1542/peds.2007-2671.
11. Yu W.H., Wang S.T., Chen L.W. et al. Effect of first-month head-size growth trajectory on cognitive outcomes in preterm infants. *J Formos Med Assoc.* 2022;121(1 Pt 2):367–374. DOI: 10.1016/j.jfma.2021.05.013.
12. Cormack B.E., Harding J.E., Miller S.P., Bloomfield F.H. The Influence of Early Nutrition on Brain Growth and Neurodevelopment in Extremely Preterm Babies: A Narrative Review. *Nutrients.* 2019;11(9):2029. DOI: 10.3390/nu11092029.
13. Keshishyan E.S., Sakharova E.S., Alyamovskaya G.A. Assessment of the psychomotor development of a young child in the practice of a pediatrician. M.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.). DOI: 10.33029/9704-5831-0-OPR-2020-1-104.
14. Chen L.W., Wang S.T., Wang L.W. et al. Early Neurodevelopmental Trajectories for Autism Spectrum Disorder in Children Born Very Preterm. *Pediatrics.* 2020;146(4):e20200297. DOI: 10.1542/peds.2020-0297.
15. Nagin D.S., Odgers C.L. Group-based trajectory modeling in clinical research. *Annu Rev Clin Psychol.* 2010;6:109–138. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131413.
16. Gozdas E., Parikh N.A., Merhar S.L. et al. Altered functional network connectivity in preterm infants: antecedents of cognitive and motor impairments? *Brain Struct Funct.* 2018;223(8):3665–3680. DOI: 10.1007/s00429-018-1707-0.
17. Feldman R., Eidelman A.I. Neonatal state organization, neuromaturation, mother-infant interaction, and cognitive development in small-for-gestational-age premature infants. *Pediatrics.* 2006;118(3):e869–e878. DOI: 10.1542/peds.2005-2040.
18. Neonatal pulmonology. Monograph. Ovsyannikov D.Yu., ed. M.; 2022 (in Russ.).
19. Bronchopulmonary dysplasia. Monograph. Ovsyannikov D.Yu., Geppe N.A., Malakhov A.B., Degtyarev D.N., eds. M.; 2022 (in Russ.).
20. Schneider J., Fischer Fumeaux C.J., Duerden E.G. et al. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics.* 2018;141(3):e20172169. DOI: 10.1542/peds.2017-2169.
21. Rogers C.E., Lean R.E., Wheelock M.D., Smyser C.D. Aberrant structural and functional connectivity and neurodevelopmental impairment in preterm children. *J Neurodev Disord.* 2018;10(1):38. DOI: 10.1186/s11689-018-9253-x.
22. Doyle L.W., Davis P.G., Schmidt B., Anderson P.J. Cognitive outcome at 24 months is more predictive than at 18 months for IQ at 8–9 years in extremely low birth weight children. *Early Hum Dev.* 2012;88(2):95–98. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2011.07.013.
23. Wang L.W., Wang S.T., Huang C.C. Preterm infants of educated mothers have better outcome. *Acta Paediatr.* 2008;97(5):568–573. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00738.x.
24. Spittle A., Orton J., Anderson P.J. et al. Early developmental intervention programmes provided post hospital discharge to prevent motor and cognitive impairment in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(11):CD005495. DOI: 10.1002/14651858.CD005495.pub4.
25. Torchin H., Morgan A.S., Ancel P.Y. International comparisons of neurodevelopmental outcomes in infants born very preterm. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(3):101109. DOI: 10.1016/j.siny.2020.101109.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Щербакова Валентина Петровна — аспирант кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-педиатр амбулаторного отделения для детей раннего возраста ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»; 150042, Россия, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в; ORCID iD 0000-0002-6921-5689.

Мозжухина Лидия Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0003-2153-8662.

Строева Лариса Емельяновна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-0921-8212.

Калгина Светлана Евгеньевна — ассистент кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; врач-анестезиолог-реаниматолог ГБУЗ ЯО «Областной перинатальный центр»; 150042, Россия, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в; ORCID iD 0000-0003-4242-5835.

Кисельникова Ольга Викторовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ИНПО ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России; 150000, Россия, г. Ярославль, ул. Революционная, д. 5; ORCID iD 0000-0002-1722-8285.

Контактная информация: Щербакова Валентина Петровна, e-mail: thanatolog@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.02.2023.

Поступила после рецензирования 13.03.2023.

Принята в печать 03.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Valentina P. Shcherbakova — post-graduate student of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; pediatrician of the Outpatient Department for Infants, Regional Perinatal Center; 31V, Tutaevskoe Lane, Yaroslavl, 150042, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6921-5689.

Lidiya I. Mozzhukhina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2153-8662.

Larisa E. Stroeve — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0921-8212.

Svetlana E. Kalgina — Assistant Professor of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; anesthesiologist-resuscitator, Regional Perinatal Center; 31V, Tutaevskoe Lane, Yaroslavl, 150042, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4242-5835.

Olga V. Kiselnikova — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Yaroslavl State Medical University; 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1722-8285.

Contact information: Valentina P. Shcherbakova, e-mail: thanatolog@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 15.02.2023.

Revised 13.03.2023.

Accepted 03.04.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168

Частота носительства *S. pneumoniae* у организованных детей г. Ханты-Мансийска

А.А. Гирина¹, Ф.И. Петровский¹, Ю.А. Петровская¹, А.Л. Заплатников²¹БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение серотипового пейзажа пневмококков в группе организованных детей г. Ханты-Мансийска.**Материал и методы:** в исследование были включены 510 детей (возраст 2–6 лет), посещающих детские сады в Ханты-Мансийске. Дети, включенные в исследование, были разделены на 2 группы: вакцинированные (n=50) и невакцинированные (n=460) против пневмококковой инфекции. Информация о вакцинальном статусе получена из карт профилактических прививок (форма 063/у) и историй развития ребенка (форма 112/у). Кроме этого, анализировались возраст, пол, гестационный возраст при рождении, отношение к вакцинации законных представителей, наличие хронической патологии. Для профилактики пневмококковой инфекции была использована вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ13). Для получения биологического материала у детей были взяты мазки из носоглотки. Анализ на пневмококк проведен бактериологическим методом и с помощью полимеразной цепной реакции.**Результаты исследования:** средний возраст организованных детей, обследованных в Ханты-Мансийске на носительство *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, пневмококк), составил 54,31 [53,46–55,16] мес. В материале мазков из носоглотки у 56% обследованных детей обнаружена ДНК пневмококка методом полимеразной цепной реакции. Выявленные серотипы в 71,1% случаев соответствовали составу ПКВ13. При этом чаще всего выявлялись серотипы 4 (27%), 19 F (13,3%), 23 F (3,6%) и серогруппа 6 (11,6%). У детей, привитых против *S. pneumoniae*, ДНК штаммов пневмококка, аналогичных вакцинным, обнаруживали в 53,7% случаев, в то время как у непривитых — в 73% (ОШ 0,54, 95% ДИ 0,29–0,97).**Заключение:** увеличение частоты носительства *S. pneumoniae* у детей с возрастом и продолжительностью посещения организованных детских коллективов, наряду с преобладанием в популяции штаммов пневмококка, которые входят в состав вакцины, диктуют необходимость своевременной иммунизации от пневмококковой инфекции в соответствии с национальным календарем профилактических прививок (вакцинация в 2 и 4,5 мес., ревакцинация в 15 мес.).**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, пневмококковая инфекция, *S. pneumoniae*, вакцинация, пневмококковая конъюгированная вакцина, организованные дети, носительство.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Гирина А.А., Петровский Ф.И., Петровская Ю.А., Заплатников А.Л. Частота носительства *S. pneumoniae* у организованных детей г. Ханты-Мансийска. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):164–168. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168.

Prevalence of *S. pneumoniae* carriage among children organized in kindergarten groups in Khanty-Mansiysk city

A.A. Girina¹, F.I. Petrovsky¹, Yu.A. Petrovskaya¹, A.L. Zaplatnikov²¹Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the landscape of pneumococcus serotypes among children organized in kindergarten groups in Khanty-Mansiysk city.**Patients and Methods:** the study included 510 children (2–6 years old) attending kindergartens in Khanty-Mansiysk city. The children were divided into 2 groups: vaccinated (n=50) and non-vaccinated against pneumococcal infection (n=460). The data on vaccination status were received from the prophylactic immunization records (Form 063/u) and child's medical records (Form 112/u). In addition, the following data were analysed: age, gender, gestation age at birth, attitudes of child's legal representatives towards vaccinations, and the presence of chronic health problems. Pneumococcal polysaccharide conjugate adsorbed 13-valent vaccine (PCV-13) was used for the prevention of pneumococcal disease. Nasopharyngeal swabs were collected from children as a source of biological material. The pneumococcus was detected using a culture-based method and PCR assay.**Results:** the average age of organized children examined in Khanty-Mansiysk for *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*, pneumococcus) was 54.31 [53.46–55.16] months. In 56% of the examined children, pneumococcal DNA was found in nasopharyngeal swabs by polymerase chain reaction assay. The identified serotypes in 71.1% of cases were the same as in the PCV13 vaccine formulation. The most common serotypes detected were 4 (27%), 19 F (13.3%), 23 F (3.6%) and serogroup 6 (11.6%). In children immunized against *S. pneumoniae*, the pneumococcal strain DNAs, same as the vaccine strain DNAs, were found in 53.7% of cases, while in non-immunized children — in 73% of cases (OR 0.54, 95% CI 0.29–0.97).

Conclusion: the increasing prevalence of *S. pneumoniae* carriage in children as they get older and attend organized children's groups for a longer time, along with the predominance within the population of the same pneumococcus strains as those in the vaccine formulation, dictate the need for timely immunization against pneumococcal infection in compliance with the National Vaccination Schedule (vaccination at 2 and 4.5 months of age, revaccination at 15 months of age).

KEYWORDS: children, pneumococcal infection, *S. pneumoniae*, vaccination, pneumococcal conjugate vaccine, children in organized groups, carriage.

FOR CITATION: Girina A.A., Petrovsky F.I., Petrovskaya Yu.A., Zaplatnikov A.L. Prevalence of *S. pneumoniae* carriage among children organized in kindergarten groups in Khanty-Mansiysk city. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):164–168 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-164-168.

ВВЕДЕНИЕ

Пневмококк (*S. pneumoniae*) является одним из представителей комменсальной флоры верхних дыхательных путей [1, 2]. Результатом взаимодействия пневмококка с макроорганизмом может быть широкий спектр состояний, от бессимптомного носительства и неинвазивных форм пневмококковой инфекции (острый средний отит, синусит, внебольничная пневмония) до инвазивных и тяжелых (тяжелая и/или осложненная пневмония, менингит, бактериемия, сепсис и др.). Развитию клинических проявлений пневмококковой инфекции предшествует колонизация носоглотки, которая является экологической нишей для пневмококка¹ [3, 4]. Кроме того, носительство *S. pneumoniae* способствует распространению инфекции в популяции в результате передачи от человека к человеку при близком контакте [5, 6]. Возможны вспышки заболеваний, особенно в местах скопления людей (детские сады, казармы, дома престарелых, тюрьмы). Посещение ребенком детского организованного коллектива, скученность являются факторами риска колонизации пневмококками [5, 6]. Оценить частоту носительства среди детей, как неорганизованных, так и посещающих детские коллективы, позволяют данные ряда исследований, проведенных в Российской Федерации. Так, в работе, выполненной в 2013–2014 гг., было показано, что частота носоглоточного носительства *S. pneumoniae* у неорганизованных здоровых детей до 5 лет, выявленного при микробиологическом исследовании, составляет 15%, у детей, посещающих детский сад, — 24%, у воспитанников детского дома — 26% [7]. Обследование здоровых организованных детей в Смоленске выявило носительство *S. pneumoniae* в 23,8% случаев [8]. Первое многоцентровое исследование особенностей пневмококковой инфекции SAPIENS (Scientific Assessment of Pneumococcal Infection Epidemiology Networks) было проведено в Российской Федерации в 2016–2018 гг. при поддержке благотворительного фонда Ростроповича — Вишневской [9]. В нем приняли участие медицинские и научные центры шести городов: Смоленска, Санкт-Петербурга, Красноярска, Хабаровска, Ханты-Мансийска, Перми. Всего было обследовано здоровых организованных детей в количестве 4881 до 6 лет. В 36,9% случаев в назофарингеальных мазках обнаружена ДНК *S. pneumoniae*. Частота носительства существенно варьировала между центрами: от 27,3% в Санкт-Петербурге до 56,9% в Ханты-Мансийске

[9]. Полученные результаты обнаружили интерес к продолжению изучения данной проблемы.

Цель исследования: изучение серотипового пейзажа пневмококков в группе организованных детей г. Ханты-Мансийска.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 510 детей (возраст от 2 до 6 лет), посещающих детские сады в Ханты-Мансийске. Протокол исследования был утвержден этическим комитетом БУ «Окружная клиническая больница» (г. Ханты-Мансийск), протокол №3 от 08.04.2016 г. В исследование включались только те дети, официальные представители которых (родители) подписали добровольное информированное согласие на участие в данном исследовании. Дети были разделены на 2 группы: вакцинированные (n=50) и невакцинированные (n=460) против пневмококковой инфекции. Информация о вакцинальном статусе получена из карт профилактических прививок (форма 063/у) и историй развития ребенка (форма 112/у). Кроме этого, анализировали возраст, пол, гестационный возраст при рождении, отношение к вакцинации законных представителей, наличие хронической патологии.

Для профилактики пневмококковой инфекции была использована вакцина пневмококковая полисахаридная конъюгированная адсорбированная 13-валентная (ПКВ13)². Вакцина представляет собой капсулярные полисахариды 13 серотипов пневмококка: 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F, индивидуально конъюгированные с дифтерийным белком CRM₁₉₇ и адсорбированные на алюминия фосфате, вакцина предназначена для профилактики пневмококковых инфекций, включая инвазивные (в том числе менингит, бактериемия, сепсис, тяжелые пневмонии) и неинвазивные (внебольничные пневмонии, средние отиты) формы заболеваний, вызываемые *S. pneumoniae* серотипов 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F и 23F². В Российской Федерации в соответствии с национальным календарем профилактических прививок первичная иммунизация проводится в возрасте 2 и 4,5 мес. (интервал между введениями не менее 8 нед.), ревакцинация проводится однократно в возрасте 15 мес.³.

Для получения биологического материала у детей были взяты мазки из носоглотки с использованием транспортной

¹ Методические рекомендации «Эпидемиология и вакцинопрофилактика инфекции, вызываемой *Streptococcus pneumoniae*» (МР 3.3.1.0027-11). М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2011.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Превенар. М., 2023 (Электронный ресурс.) URL: https://medi.ru/instrukciya/prevenar-13_15117/ (дата обращения: 05.01.2022).

³ Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 6 декабря 2021 года № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок». (Электронный ресурс.) URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202112200070> (дата обращения: 20.12.2022).

системы eSwab (Coran, Италия). Лабораторное обследование проведено в бактериологической и биохимической лабораториях БУ «Окружная клиническая больница» (Ханты-Мансийск). Детекция нуклеиновых кислот *S. pneumoniae* методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) проводилась в жидкости из пробирки и образцах чистой культуры с использованием набора для экстракции нуклеиновых кислот AmpliSens® DNA-Sorb-B (InterLabService, Россия) в соответствии с инструкциями производителя. Ряд изолятов был определен на уровне серотипа (1, 2, 3, 4, 5, 10A, 10B, 14, 16F, 19A, 19F, 21, 23A, 23F, 27, 31, 34, 35F, 36, 39, 41A, 41F, 43), другие — только до уровня серогруппы (6A/B/C/D, 7A/F, 9A/V, 11A/D, 15A/F, 18A/B/C/F, 22A/F, 25A/F, 47A/F) или выше уровня серогруппы (7B/C/40, 12A/F/44/46, 33A/F/37, 35A/C/42). Изоляты или ДНК, которые не принадлежали ни к одному из упомянутых серотипов, были классифицированы как нетипируемые.

Статистическую обработку проводили при помощи пакета программ Statistica.10 и онлайн-сервиса <http://vassarstats.net/> (для расчета 95% доверительного интервала (ДИ) и отношения шансов (ОШ)). Предварительный расчет объема выборки не выполняли. Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных (%) частот. Количественные данные представлены в виде среднего арифметического и 95% ДИ. Для сравнения частот качественных признаков (в таблицах сопряженности 2×2) использовали критерий χ^2 с поправкой по Йейтсу. Для таблиц сопряженности 2×2 рассчитывалось ОШ и его 95% ДИ. Для сравнения количественных переменных использовался U-критерий Манна — Уитни. Разницу значений считали статистически значимой при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В 2016–2017 гг. было обследовано 510 детей в возрасте от 25 до 71 мес. (средний возраст 54,31 [53,46–55,16] мес.), посещающих организованные детские коллективы Ханты-Мансийска. Включенные в исследование дети родились в период с 2012 по 2015 г., поэтому 90,2% из них оказались непривитыми против пневмококковой инфекции, так как указанная вакцинация была введена в национальный календарь профилактических прививок Российской Федерации только в 2014 г. В связи с этим группа вакцинированных детей составила 50 человек, а невакцинированных — 460 человек. Кроме этого, указанный факт определил и некоторые другие межгрупповые различия. Так, средний возраст привитых от пневмококковой инфекции составил 48,36 [45,89–50,83] мес., в то время как у невакцинированных — 54,95 [54,07–55,84] мес. ($p < 0,01$). Продолжительность посещения дошкольных учреждений также была достоверно больше в группе непривитых детей (21,84 [20,90–22,77] мес. против 16,66 [13,77–19,55]) мес. ($p < 0,01$). Однако такие показатели, как удельный вес недоношенных детей и число пациентов с хроническими заболеваниями, не имели межгрупповых различий. Особо следует отметить, что в целом иммунизация без нарушения календаря прививок была отмечена у 60% вакцинированных и только у 42% непривитых против пневмококковой инфекции детей.

При сопоставлении результатов культурального и ПЦР-исследования, проведенных одновременно у каждого ребенка, было отмечено, что частота обнаружения *S. pneumoniae* зависела от метода обследования. Так, если

культуральным методом носительство пневмококка было выявлено всего у 9% обследованных детей, то с применением ПЦР — у 56% ($p < 0,05$). Из числа всех выявленных серотипов при этом 71,1% изолятов соответствовали составу ПКВ13. Чаще всего выявлялись серотипы 4 (27%), 19 F (13,3%), 23 F (3,6%) и серогруппа 6 (11,6%). Остальные 12,3% изолятов были отнесены к нетипируемым, еще 16,6% — к штаммам, не входящим в состав ПКВ13. Обращает на себя внимание тот факт, что средний возраст детей, у которых была выделена ДНК вакцинного штамма пневмококка, составил 47,37 [45,16–49,56] мес., что было существенно выше среднего возраста детей, у которых были обнаружены ДНК штаммов, не входящих в состав ПКВ13, — 40,18 [37,40–42,96] мес. ($p < 0,01$).

У детей, привитых от пневмококковой инфекции, ДНК *S. pneumoniae* была обнаружена в 64% случаев, среди невакцинированных — в 55%. При этом особо следует отметить, что анализ выявленных серотипов пневмококка показал, что у привитых детей 53,7% изолятов соответствовали составу ПКВ13, в то время как у непривитых — 73% (см. таблицу). Учитывая период проведения исследования и возраст обследованных, небольшой удельный вес привитых от пневмококковой инфекции и выявленное разнообразие серотипов *S. pneumoniae* среди здоровых организованных детей следует рассматривать как характеристику частоты носительства и серотиповый пейзаж в довакцинальный период.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ историй развития детей, включенных в исследование, показал, что 95,7% получали профилактические прививки в рамках национального календаря и только 4,3% законных представителей отказались от вакцинации детей. По данным Н.И. Брико и соавт. [10], только 63,5% родителей строго выполняют рекомендации врачей по вакцинации (сроки, вакцины, количество прививок для первичной иммунизации и ревакцинации и т. д.), определенные национальным календарем прививок. У 52,2% детей вакцинация проводилась с нарушением действующего календаря (позднее начало вакцинации, отсутствие вакцинации против гриппа, начало вакцинации от пневмококковой инфекции в старшем возрасте, недостаточное количество доз и др.). Прививки от пневмококковой инфекции в группе обследованных детей были выполнены лишь в 9,8% случаев. Данный факт, вероятно, можно объяснить периодом проведения исследования (2016–2017 гг.) и возрастом обследованных детей (2012–2015 года рождения). Дети, непривитые от пневмококковой инфекции, старше по возрасту ($p < 0,01$) и имеют более длительный период посещения дошкольного учреждения в сравнении с привитыми детьми ($p < 0,01$). В результате исследования впервые было показано, что 56% здоровых организованных детей из 510 обследованных являются носителями пневмококка. Известно, что именно носительство *S. pneumoniae* способствует распространению данного возбудителя в популяции и возникновению при определенных условиях как инвазивных, так и инвазивных форм пневмококковой инфекции [3, 4].

Анализ серотипового пейзажа выявленного *S. pneumoniae* показал, что 71,1% выявленных изолятов соответствовали составу ПКВ13. Особо следует отметить, что среди всех выявленных изолятов *S. pneumoniae* к вакцинным относились 53,7% у привитых детей и 73% — у непривитых.

Таблица. Серотипы *S. pneumoniae*, обнаруженные в мазках из носоглотки у детей, посещающих дошкольные детские организованные коллективы, число изолятов, n (%)

Table. Serotypes of *S. pneumoniae* detected in nasopharyngeal swabs of children attending preschooler's organized groups, number of isolates, n (%)

Серотипы пневмококка Serotypes of pneumococcus	Привитые от пневмококковой инфекции Vaccinated against pneumococcal infection	Непривитые от пневмококковой инфекции Non-vaccinated against pneumococcal infection
Вакцинные / Vaccine		
1	-	-
3	1 (2,4)	18 (4,8)
4	8 (19,5)	104 (27,8)
5	-	3 (0,8)
6ABC	4 (9,8)	44 (11,8)
7AF	-	3 (0,8)
9AV	2 (4,9)	10 (2,7)
14	1 (2,4)	10 (2,7)
18ABCF	3 (7,3)	13 (3,5)
19A	-	1 (0,3)
19F	3 (7,3)	52 (13,9)
23F	-	15 (4,0)
Итого	22 (53,7)	273 (73,0)
Невакцинные / Non-vaccine		
2	-	3 (0,8)
8	-	-
9 NV	-	-
10A	-	3 (0,8)
10B	-	-
10F	-	2 (0,5)
11AD	4 (9,8)	15 (4,0)
12F	3 (7,3)	5 (1,3)
15AF	-	1 (0,3)
15BC	-	-
17F	-	-
22F	-	6 (1,6)
23A	1 (2,4)	16 (4,3)
24ABF	-	-
33F	-	1 (0,3)
34	-	3 (0,8)
35AC/42	-	-
35F/47F	-	-
39F	-	-
31	-	6 (1,6)
Нетипируемые Untypable	11 (26,8)	40 (10,7)
Итого: / Total:	19 (46,3)* **	101 (27,0)
Всего изолятов Isolates, total	41	374

Примечание. * ОШ 2,33, 95% ДИ 1,21–4,49, ОР 1,72, 95% ДИ 1,19–2,48 привитых против непривитых. ** ОШ 0,43, 95% ДИ 0,22–0,82, ОР 0,74, 95% ДИ 0,55–0,98 непривитых против привитых.

Note. * OR 2.33, 95% CI 1.21–4.49, RR 1.72, 95% CI 1.19–2.48, vaccinated versus non-vaccinated. ** OR 0.43, 95% CI 0.22–0.82, RR 0.74, 95% CI 0.55–0.98, vaccinated versus non-vaccinated.

При этом у невакцинированных детей значительно реже выявлялись невакцинные или нетипируемые штаммы. Первое наблюдение логично объяснить эффективностью вакцины, второе — большим возрастом и продолжительностью посещения организованного коллектива у невак-

цинированных детей. Однако необходим дальнейший мониторинг частоты носительства пневмококка у здоровых детей Ханты-Мансийска с изучением изменений спектра выявляемых серотипов в связи с внедрением вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение частоты носительства *S. pneumoniae* у детей с возрастом и продолжительностью посещения организованных детских коллективов, наряду с преобладанием в популяции штаммов пневмококка, которые входят в состав вакцины, диктуют необходимость своевременной иммунизации от пневмококковой инфекции в соответствии с национальным календарем профилактических прививок (вакцинация в 2 и 4,5 мес., ревакцинация в 15 мес.). Участковым педиатрам следует объяснять родителям обоснованность своевременной вакцинации от пневмококковой инфекции, недопустимость переноса вакцинации на более старший возраст.

Литература

- Birgit S., Kari A., Helena K. et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(7):841–855. DOI: 10.1586/erv.12.53.
- Маянский Н.А., Алябьева Н.М., Лазарева А.В., Катосова Л.К. Серотиповое разнообразие и резистентность пневмококков. *Вестник РАМН*. 2014;7–8:38–45. DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1108.
- Streptococcus pneumoniae (Pneumococcal) infections*. In: Red Book: L.K. Pickering, ed. Report of the Committee on Infection Diseases, 32nd. N-Y.: American Academy of Pediatrics; 2021:717–727.
- Pelton S.I., Jacobs M.R. *Pneumococcal Infections*. In: Feigin and Cherry's textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed. 2014:1198–1246.
- Козлов Р.С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее. Смоленск: МакМАХ; 2010.
- Vives M., Garcia M.E., Saenz P. et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:852–858. DOI: 10.1097/00006454-199709000-00007.
- Лазарева М.А. Этиологическая роль *Streptococcus pneumoniae* при респираторных инфекциях, его носительство и чувствительность к антибиотикам у детей младшего возраста: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2015.
- Жаркова Л.П., Кречикова О.И., Чагарян А.Н., Козлов Р.С. Носительство *Streptococcus pneumoniae* среди организованных детей города Смоленска. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2020;2(22):149–153. DOI: 10.36488/смач.2020.2.149-153.
- Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y. et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(1):114914. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914.
- Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П. и др. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):8–18. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.

References

- Birgit S., Kari A., Helena K. et al. The fundamental link between pneumococcal carriage and disease. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(7):841–855. DOI: 10.1586/erv.12.53.
- Mayanskiy N.A., Alyabieva N.M., Lazareva A.V., Katosova L.K. Serotype Diversity and Antimicrobial Resistance of *Streptococcus pneumoniae*. *Vestn Ross Akad Med Nauk* 2014;7–8:38–45 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn.v69i7-8.1108.
- Streptococcus pneumoniae (Pneumococcal) infections*. In: Red Book: L.K. Pickering, ed. Report of the Committee on Infection Diseases, 32nd. N-Y.: American Academy of Pediatrics; 2021:717–727.
- Pelton S.I., Jacobs M.R. *Pneumococcal Infections*. In: Feigin and Cherry's textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. 2014:1198–1246.

5. Kozlov R.S. Pneumococci: lessons of the past — a look into the future. Smolensk: Makmakh; 2010 (in Russ.).
6. Vives M., Garcia M.E., Saenz P. et al. Nasopharyngeal colonization in Costa Rican children during the first year of life. *Pediatr Infect Dis J*. 1997;16:852–858. DOI: 10.1097/00006454-199709000-00007.
7. Lazareva M.A. Etiological role of *Streptococcus pneumoniae* in respiratory infections, its carrier and sensitivity to antibiotics in young children: thesis. Moscow, 2015 (in Russ.).
8. Zharkova L.P., Krechikova O.I., Chagaryan A.N., Kozlov R.S. Nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* in children from day-care centers in Smolensk. *Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2020;22(2):149–153 (in Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2020.2.149-153.
9. Sidorenko S., Rennert W., Lobzin Y. et al. Multicenter study of serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* nasopharyngeal isolates from healthy children in the Russian Federation after introduction of PCV13 into the National Vaccination Calendar. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2020;96(1):114914. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2019.114914.
10. Briko N.I., Mindlina A.Ya., Galina N.P. et al. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):8–18 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Петровский Федор Игоревич — д.м.н., профессор кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0003-1239-1021.

Петровская Юлия Аманжоловна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО

РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 18.12.2022.

Поступила после рецензирования 17.01.2023.

Принята в печать 09.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Asiya A. Girina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pharmacology, Pediatrics and Infectious Diseases, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Fyodor I. Petrovsky — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology, Pediatrics and Infectious Diseases, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1239-1021.

Yuliya A. Petrovskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pharmacology, Pediatrics and Infectious Diseases, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Professor of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Vice-rector for academic affairs, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 18.12.2022.

Revised 17.01.2023.

Accepted 09.02.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-169-174

Некоторые аспекты формирования рационов питания детей разных возрастных групп

Ю.В. Черненко, О.И. Гуменюк, И.А. Глушаков, В.Д. Глушак

ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение частоты и ассортимента продуктов, используемых в качестве перекуса, оценка влияния перекусов на состояние пищеварительного тракта у детей разных возрастных групп.

Материал и методы: проведено анкетирование 2250 родителей дошкольников (возраст 3–6 лет) и 2250 родителей школьников (возраст 7–17 лет) г. Саратова и Саратовской области. Выполнен анализ амбулаторных карт этих 4500 детей, в ходе которого изучали данные объективного осмотра врача-гастроэнтеролога, анамнез жизни и заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований состояния пищеварительной системы.

Результаты исследования: полноценный режим питания (завтрак, второй завтрак, обед, полдник, ужин) соблюдают 64% дошкольников и 36% школьников ($p < 0,05$). Большинство дошкольников и школьников пропускают второй завтрак. В большинстве случаев — 90% дошкольников и 78% школьников — дети перекусывают 1–3 раза в день. Наиболее часто и дошкольники, и школьники в качестве перекуса используют колбасные изделия — 35 и 40% опрошенных соответственно. На втором месте у дошкольников — фрукты (32%) тогда как у школьников — кондитерские изделия (22%). Каждый пятый дошкольник и каждый третий школьник употребляют колбасные изделия еженедельно. Дети, перекусывающие сладостями и ежедневно употребляющие колбасные изделия, статистически значимо чаще имеют гастроинтестинальные жалобы и состоят на учете «Д» у врача-гастроэнтеролога с диагнозами: гастрит, гастродуоденит, дискинезия желчевыводящих путей, хронический запор.

Заключение: наиболее часто дети дошкольного и школьного возраста в качестве дополнительного приема пищи получают колбасные и кондитерские изделия, что может привести к ряду проблем со здоровьем в дальнейшем. Для рационального формирования дополнительных рационов питания детей разных возрастных групп необходима регламентация данного вида питания, введение согласительных документов по частоте и оптимальному составу продуктов, используемых в качестве перекусов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: школьники, дошкольники, перекусы, питание, патология желудочно-кишечного тракта.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Черненко Ю.В., Гуменюк О.И., Глушаков И.А., Глушак В.Д. Некоторые аспекты формирования рационов питания детей разных возрастных групп. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):169–174. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-169-174.

Some aspects of developing diets for children of different age groups

Yu.V. Chernenkov, O.I. Gumenyuk, I.A. Glushakov, V.D. Glushakova

V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze the frequency of eating and the range of products used as snacks and to assess the impact of snacking on the digestive tract of children of different ages.

Patients and Methods: a questionnaire survey of 2250 parents of preschoolers (3–6 years old) and 2250 parents of schoolchildren in Saratov city and Saratov region was conducted. Outpatient medical records of 4500 children were analyzed to assess the findings of physical exam performed by gastroenterologist, child's life and medical history, and the results of laboratory and instrumental tests used for evaluating the gastrointestinal system.

Results: an adequate dietary pattern (breakfast, second breakfast, lunch, midday meal, dinner) was followed by 64% of preschoolers and 36% of schoolchildren ($p < 0,05$). The majority of preschool- and school-aged children missed the second breakfast. Most of them — 90% of preschoolers and 78% of schoolchildren had snacks 1–3 times a day. Most commonly both preschool- and school-aged children were eating sausage snacks: 35% and 40% of the interviewed individuals, respectively. Fruits (32%) and confectionery products (22%) were the second most popular snacks among the preschool- and school-aged children. Every 5th preschooler and every 3rd schoolchild consumed sausage products weekly. Children who were snacking with sweets and eating sausages daily had more gastrointestinal complaints and more frequently required regular medical check-ups (registered with Group “D”) by gastroenterologist with the diagnoses of gastritis, gastroduodenitis, biliary dyskinesia, and chronic constipation, and this difference was statistically significant.

Conclusion: preschool- and school-aged children most commonly get sausage and confectionery products as additional meals which may cause multiple health problems in the future. For the rational development of additional diets for children of different ages it is necessary to regulate such meals and to introduce consensus documents on the rate of consumption and the optimal formulations of food products used as snacks.

KEYWORDS: schoolchildren, preschoolers, snacking, nutrition, gastrointestinal disorders.

FOR CITATION: Chernenkov Yu.V., Gumenyuk O.I., Glushakov I.A., Glushakova V.D. Some aspects of developing diets for children of different age groups. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):169–174 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-169-174.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время активно изучаются вопросы раннего формирования правильных пищевых привычек, восприятия вкуса и влияния питания на здоровье детей различного возраста. Своевременно сформированное правильное пищевое поведение определяет пищевые привычки на протяжении всей жизни индивидуума [1–4]. Значительное влияние на формирование пищевого поведения и вкусовых предпочтений ребенка оказывает характер вскармливания на первом году жизни [2–4]. Рассматривается вопрос взаимосвязи различных вариантов рационов питания с маркерами здоровья, в частности пищеварительными (частота заболеваний пищеварительного тракта) и кардиометаболическими (липидный профиль и масса тела) [5, 6].

В последние годы изучается вопрос организации рационального, полезного снекинга как в терапевтической, так и педиатрической практике. Под снекингом (от англ. snacking, snack — закуска, перекус) подразумевается процесс использования продуктов между основными приемами пищи, т. е. перекусы. Традиционно термином «перекус» обозначают дополнительный прием пищи [7]. Исследования показывают, что распределение потребления энергии и питательных веществ на 4–5 приемов пищи в день благоприятно влияет на нутритивный статус. Включение 1–2 перекусов или дополнительных приемов пищи в ежедневный рацион может способствовать более легкому выполнению рекомендаций по употреблению некоторых групп продуктов. Состав и энергетическую плотность дополнительных приемов пищи необходимо регламентировать с учетом индивидуальных потребностей [8]. Во многих странах мира существует традиционный набор продуктов, предназначенных для употребления между основными приемами пищи. Особое внимание к формированию меню блюд перекусов уделяют в Японии. Бэнто (бен-то) — традиционный японский однопорционный набор продуктов. Бэнто включает в себя рис, рыбу, морепродукты, сыр, овощи, водоросли и активно используется школьниками для перекусов [6]. Во Франции обязательный дополнительный прием пищи (полдник) называется goûter, в Испании, Италии, Португалии, Бразилии, Марокко и на Филиппинах — меренда. Багет с кусочками горького шоколада и сок — традиционный полдник для французских детей; меренда традиционно состоит из фруктов, печенья, йогурта или молока [6].

Дополнительные приемы пищи могут способствовать насыщению и предупреждать избыточное потребление пищи [9]. Ежегодно начиная с 2019 г. компания Mondelez International проводит масштабные исследования "State of Snacking" среди респондентов в США, странах Азии, Европы, в том числе в России. Исследования показы-

вают, что более 50% опрошенных в качестве перекусов используют продукты растительного происхождения (цельнозерновые продукты, овощи, фрукты)¹. По данным исследования GfK «Тренды ЗОЖ в России и их влияние на покупательское поведение», в течение последних пяти лет отмечалась положительная тенденция — предпочтение «здоровых» продуктов как для основных приемов пищи, так и для дополнительных, особенно в питании детей². Доказаны врожденные предпочтения сладкого и соленого вкуса у человека, что объясняет стойкую приверженность детей к сладким и соленым продуктам. Открыты несколько генов, мутации в которых ответственны за потребность в повышенном потреблении рафинированных сахаров: *TAS1R3*, *FTO*, *GLUT2*. Рецепторы к этим генам обнаружены в языке и головном мозге [10]. Кроме того, изучен опиоидоподобный эффект и анальгезирующее действие сладкого вкуса [2]. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ и Роспотребнадзора, у детей в возрасте до 3 лет рекомендуется полное исключение рафинированного сахара из рациона питания. У детей старше 3 лет дневная норма потребления сахара не должна превышать 10% от необходимой суточной нормы калорий и составляет в возрасте от 3 до 10 лет не более трех чайных ложек в день, для детей в возрасте от 10 до 18 лет — не более шести чайных ложек рафинированного сахара в день³. В этой связи выбор продуктов со сниженным содержанием или полным отсутствием добавленного сахара и соли является общемировым трендом, особенно необходимым в питании детей².

Актуален вопрос потребления в детском возрасте колбасных изделий. Бутерброд с одним стандартным куском колбасы может содержать суточную норму соли для взрослого человека. Согласно рекомендациям ВОЗ (2021) употребление поваренной соли детьми до полутора лет не предусмотрено: в возрасте от полутора до 3 лет ограничивается 0,5 г в сутки; 3–6 лет — не более 1 г в сутки; 6–11 лет — не более 3 г в сутки; старше 11 лет — не более 5 г в сутки⁴. Производство колбасных изделий осуществляется на основании Межгосударственного стандарта ГОСТ 31498–2012 (с изм. от 30.07.2019) на варенные колбасные изделия для детского питания. Колбасные изделия (колбасы, сосиски, сардельки и т. д.) содержат переработанное красное мясо, соль, фиксаторы окраски (нитрит натрия). В рационе детей до 3 лет колбасные изделия не должны присутствовать, в возрасте от 3 до 7 лет их дотация составляет 10 г, от 7 лет — не более 25 г в сутки на 1 ребенка⁵.

Цель исследования: изучить частоту и ассортимент продуктов, используемых в качестве перекуса, оценить влияние перекусов на состояние пищеварительного тракта у детей разных возрастных групп.

¹ The fourth annual «State of snacking: 2022 Global consumer trends». (Electronic resource.) URL: https://www.mondelezinternational.com/-/media/Mondelez/stateofsnacking/2022/2022_MDLZ_stateofsnacking_report_GLOBAL_EN.pdf (access date: 07.04.2023).

² Исследование GfK: тренды ЗОЖ в России и их влияние на покупательское поведение. (Электронный ресурс.) URL: <https://adindex.ru/news/researches/2018/11/26/207013.phtml> (дата обращения: 07.04.2023).

³ Рекомендации гражданам: О рафинированном сахаре в детском питании. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/activities/recommendations/details.php?ELEMENT_ID=14899 (дата обращения: 07.04.2023).

⁴ WHO global sodium benchmarks for different food categories. World Health Organization 2021. (Electronic resource.) URL: https://nczd.ru/wp-content/uploads/2019/12/Met_rekom_1_god_.pdf (access date: 07.04.2023).

⁵ ГОСТ 31498-2012. Изделия колбасные вареные для детского питания. (Электронный ресурс.) URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200096901> (дата обращения: 07.04.2023).

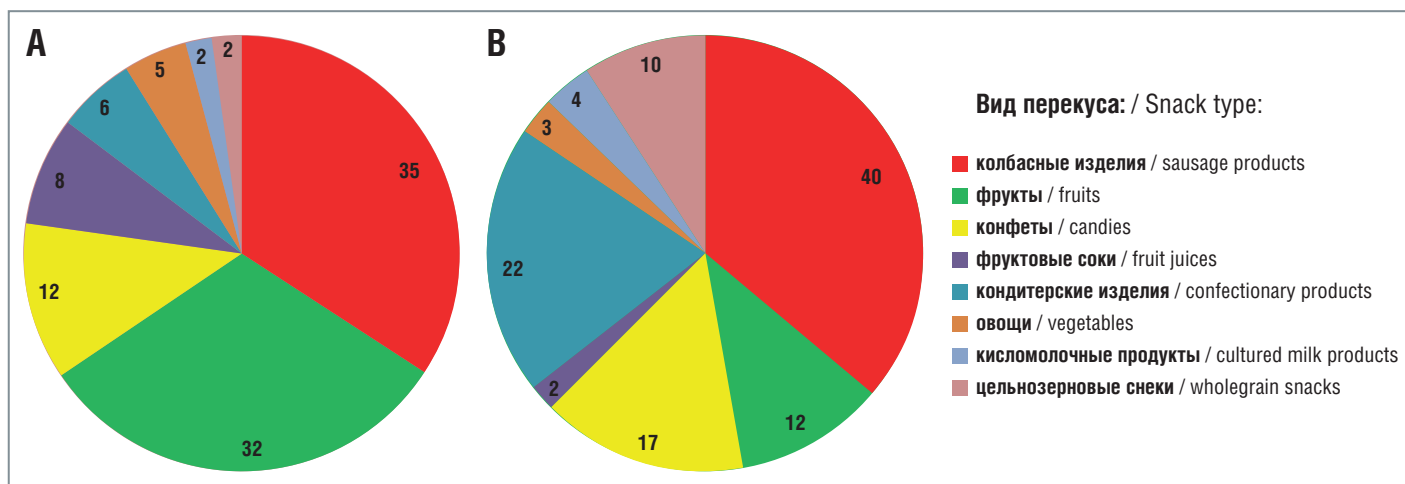


Рисунок. Структура (%) перекусов у детей дошкольного (А) и школьного (В) возраста
Figure. Structure (%) of snacks among preschool- (A) and school-aged (B) children

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках деятельности Саратовского отделения Российского общества развития школьной и университетской медицины и здоровья (РОШУМЗ) и регионального проекта «Школьная медицина» проведено контактное и онлайн-анкетирование 2250 родителей дошкольников (3–6 лет) и 2250 родителей школьников (7–17 лет) г. Саратова и области в течение 2022 г. после получения информированного добровольного согласия на анкетирование. Использована анкета⁶, дополненная вопросами о частоте и составе продуктов, используемых для дополнительного питания (перекусов). Проведен анализ амбулаторных карт 4500 детей с оценкой влияния частоты и состава перекусов на распространенность заболеваний пищеварительного тракта. При анализе амбулаторных карт изучали данные объективного осмотра врачом-гастроэнтерологом, анамнез жизни и заболевания, результаты лабораторных и инструментальных исследований состояния пищеварительной системы.

Статистический анализ полученных результатов проводился при помощи программы MS Excel 2010 и пакета программ SPSS 17.0 с использованием критерия Манна — Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ анкет показал, что полноценный режим питания (завтрак, второй завтрак, обед, полдник, ужин) соблюдают 64% дошкольников и 36% школьников ($p < 0,05$). Стоит отметить, что 7% дошкольников пропускают завтрак, 5% — обед и 3% — ужин. Среди школьников 8% пропускают завтрак, 7% — обед и 5% — ужин. Пропускают второй завтрак 21% дошкольников и 44% школьников ($p < 0,05$). У 79 и 90% дошкольников и школьников соответственно между приемами пищи присутствуют перекусы. Частота перекусов у дошкольников составляет: 1–3 раза в день (90%), 4–5 раз (7%), более 5 раз (3%). Иная ситуация у школьников: перекусывают 1–3 раза в день 78%, 4–5 раз — 12%, более 5 раз в сутки — 10%. У 47%

дошкольников перекусы присутствуют между обедом и ужином, у 30% — после ужина, у 16% — между завтраком и обедом и у 7% — между завтраком и вторым завтраком. Похожая ситуация отмечена у школьников: у 25% перекусы наблюдаются после ужина, у 14% — между завтраком и обедом и у 5% — между завтраком и вторым завтраком, у 56% школьников перекусы присутствуют между обедом и ужином.

При анализе структуры рационов дополнительного питания у дошкольников получены следующие результаты. Наиболее часто в качестве продукта для перекусов у детей используются колбасные изделия и фрукты, гораздо реже — конфеты, фруктовые соки, кондитерские изделия. Такие полезные продукты, как овощи, цельнозерновые снеки и кисломолочные продукты, присутствуют в рационе дошкольников менее чем в 5% случаев. У школьников также в качестве перекуса наиболее популярны колбасные изделия. Доля детей, употребляющих фрукты, меньше, однако в школьном возрасте увеличивается число детей, употребляющих для дополнительного питания кисломолочные продукты (10%) (см. рисунок).

Исследование частоты потребления детьми колбасных изделий показало следующее: 12% дошкольников употребляют колбасные изделия еженедельно (более 5 раз в неделю), 8% — ежедневно; 98% родителей дошкольников приобретают колбасные изделия с пометкой «детские». Около половины (45%) школьников употребляют колбасные изделия более 5 раз в неделю, 10% — ежедневно; лишь 2% родителей школьников покупают своим детям колбасные изделия с пометкой «детские».

При анализе амбулаторных карт установлено, что 45% дошкольников и 67% школьников состоят на диспансерном учете у врача-гастроэнтеролога с заболеваниями пищеварительной системы (гастрит и/или гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический запор). В группе детей дошкольного возраста, перекусывающих сладостями (конфеты, сладкие изделия из муки), колбасными изделиями 4–5 и более раз в неделю, заболевания пищеварительной системы встречались в 20% случаев. В группе детей

⁶ Методические рекомендации 2.3.0274-22 «Подготовка и проведение мониторинга питания обучающихся общеобразовательных организаций». (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/403581870/?ysclid=lhykviuf31635803807> (дата обращения: 07.04.2023).

дошкольного возраста, у которых перекусы отсутствовали в течение дня, патология пищеварительного тракта встречалась в 23% случаев. У дошкольников, употребляющих в качестве перекусов овощи, цельнозерновые снеки, кисломолочные продукты и фрукты, патология пищеварительной системы встречалась в 5% случаев, статистически значительно реже, чем у дошкольников, употребляющих в качестве перекусов колбасные, кондитерские изделия и конфеты ($p=0,002$). В группе детей школьного возраста, перекусывающих сладостями (конфеты, сладкие изделия из муки), колбасными изделиями 4–5 и более раз в неделю, заболевания пищеварительной системы встречались в 30% случаев. Патология пищеварительного тракта встречалась у 32% детей школьного возраста, у которых перекусы отсутствовали в течение дня. У школьников, употребляющих овощи, цельнозерновые снеки, кисломолочные продукты и фрукты, патология пищеварительной системы встречалась в 7% случаев, статистически значительно реже, чем у школьников, употребляющих в качестве перекусов колбасные, кондитерские изделия и конфеты ($p<0,001$).

По данным анкетирования родителей, среди продуктов, используемых в качестве дополнительных приемов пищи, встречаются продукты для питания детей раннего возраста, производимые АО «ПРОГРЕСС» под брендом «ФрутоНяня». Ассортимент продуктов, выпускаемых под брендом «ФрутоНяня», представлен не только всеми основными категориями прикорма, но и дополнительными так называемыми снековыми продуктами, разрешенными в питании детей раннего возраста: печеньем, мини-хлебцами, зерновыми батончиками, фруктовыми кусочками, кукурузными палочками и мультизлаковыми звездочками ФрутоПаффы®. Продукты данной марки выбирают родители для 78 и 29% дошкольников и школьников соответственно.

Мини-хлебцы, зерновые батончики, фруктовые кусочки, кукурузные палочки и ФрутоПаффы® изготавливаются без добавления дополнительного сахара, искусственных красителей и ароматизаторов.

В качестве дополнительного приема пищи для дошкольников используются следующие продукты марки «ФрутоНяня»: соки (85%), фруктовое пюре (79%), йогурты (48%), биотворог (36%), печенье (35%), кисели, морсы (24%), злаково-фруктовые батончики (21%).

Для дополнительных приемов пищи школьники употребляют следующие продукты марки «ФрутоНяня»: соки (68%), фруктовое пюре (39%), йогурты (31%), печенье (17%), биотворог (16%), кисели и морсы (7%).

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно результатам отечественных и зарубежных исследований рациональная организация рациона основного и дополнительного питания статистически значимо влияет как на состояние здоровья, так и на формирование правильных пищевых привычек детей разных возрастных групп [1–8].

Зарубежные исследования показали, что распределение потребления энергии и питательных веществ на 4–5 приемов пищи в день благоприятно сказывается на здоровье человека. Включение 1–2 перекусов в ежедневный режим снижает потенциальную пищеварительную и метаболическую перегрузку за счет меньшего количества высококалорийной пищи, содержащей рафинированные сахара, пищевые добавки и большое количество соли, способ-

ствует выполнению рекомендаций по группам продуктов (например, овощи, цельнозерновые изделия, фрукты, кисломолочные продукты) и питательным веществам, таким как клетчатка и витамины [6–8]. В работах J.M. Hess et al. [6, 7] показано, что рацион питания, состоящий из трех основных приемов пищи и двух перекусов из овощей, фруктов, цельнозерновых изделий и кисломолочных продуктов, улучшает липидный профиль и снижает риск сердечно-сосудистых заболеваний как у взрослых, так и у детей. В нашем исследовании получены сходные результаты: у дошкольников и школьников, имеющих перекусы и употребляющих полезные продукты (овощи, цельнозерновые снеки, кисломолочные продукты, фрукты), патология пищеварительной системы встречалась статистически значительно реже, чем у детей, не перекусывающих вовсе или перекусывающих кондитерскими и колбасными изделиями.

По данным анкетирования отмечается низкая приверженность употреблению кисломолочных продуктов как дошкольников, так и школьников. Похожие данные получены при анкетировании родителей чебоксарских школьников: кисломолочные продукты либо отсутствуют в рационе питания, либо употребляются не чаще 1 раза в неделю у половины детей [11].

Частое потребление колбасных изделий школьниками является значимым фактором риска заболеваний пищеварительной системы. В октябре 2015 г. (г. Лион, Франция) на заседании Международного агентства по изучению рака (IARC) были озвучены результаты оценки исследования канцерогенности потребления красного и переработанного мяса. Согласно заключению IARC, красное переработанное мясо (говядина, телятина, свинина, баранина, ягнятина, лошадиное мясо, мясо козы) относится к классу «А» (потенциальный канцероген) за счет содержания N-нитрозосоединений (нитрит натрия); 50 г ежедневного употребления красного мяса повышают риск развития колоректального рака на 18% [12–14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно данным проведенного нами анкетирования, наиболее часто используемым продуктом в качестве перекусов школьников являются колбасные изделия. Практически каждый второй ребенок школьного возраста употребляет колбасные изделия более пяти раз в неделю. Также у детей, потребляющих колбасные изделия в качестве перекусов, чаще всего были зафиксированы различные патологии пищеварительной системы.

Для рационального формирования дополнительных рационов питания детей разных возрастных групп, направленных на сохранение здоровья, необходима регламентация данного вида питания, введение согласительных документов по частоте и оптимальному составу продуктов, используемых в качестве перекусов. Осведомленность родителей о важности организации рационального питания, в том числе дополнительного, для здоровья детей — важная составляющая профилактической работы медицинских и образовательных учреждений, а также средств массовой информации. ▲

Литература

1. Захарова И.Н., Айсанова М.Р. Безопасность детского питания. Медицинский совет. 2019;2:38–46. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-38-46.

2. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б., Касьянова А.Н. Физиология вкусового восприятия: роль генетических и средовых факторов в формировании вкусовых предпочтений. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2018;63(4):23–29. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-23-29.
3. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б., Цуцаева А.Н. Вкусовые ощущения: история изучения, эволюционная целесообразность и стратегии формирования правильных вкусовых предпочтений у детей. Медицинский Совет. 2020;10:65–73. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-65-73.
4. Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Мачнева Е.Б. и др. Формирование вкусовых предпочтений: анатомические и генетические детерминанты, значимые факторы развития вкуса у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):119–125. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-119-125.
5. Черненко Ю.В., Глушаков И.А., Гаджикеримов Г.Э. и др. Взаимосвязь факторов риска в развитии патологии желудочно-кишечного тракта у детей школьного возраста. Саратовский научно-медицинский журнал. 2022;18(3):502–506.
6. Hess J.M., Jonnalagadda S.S., Slavin J.L. What Is a Snack, Why Do We Snack, and How Can We Choose Better Snacks? A Review of the Definitions of Snacking, Motivations to Snack, Contributions to Dietary Intake, and Recommendations for Improvement. Adv Nutr. 2016;7(3):466–475. DOI: 10.3945/an.115.009571.
7. Hess J.M., Slavin J.L. The benefits of defining "snacks". Physiol Behav. 2018;193(Pt B):284–287. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.04.019.
8. Marangoni F., Martini D., Scaglioni S. et al. Snacking in nutrition and health. Int J Food Sci Nutr. 2019;70(8):909–923. DOI: 10.1080/09637486.2019.1595543.
9. Njike V.Y., Smith T.M., Shuval O. et al. Snack Food, Satiety, and Weight. Adv Nutr. 2016;7(5):866–878. DOI: 10.3945/an.115.009340.
10. Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Семенова Н.Н. и др. Сахар и соль в питании ребенка раннего возраста: влияние на состояние здоровья. Вопросы современной педиатрии. 2016;15(6):596–603. DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1657.
11. Боровкова М.Г., Николаева Л.А. Анализ питания детей школьного возраста. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2021;66(4):148–154. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-148-154.
12. Bouvard V., Loomis D., Guyton K.Z. et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol. 2015;16(16):159–600. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1.
13. Rohrmann S., Linseisen J. Processed meat: the real villain? Proc Nutr Soc. 2016;75(3):233–241. DOI: 10.1017/S0029665115004255.
14. Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. J Intern Med. 2017;281(2):10–122. DOI: 10.1111/joim.12543.

References

1. Zakharova I.N., Aisanova M.R. Safety of child nutrition. Meditsinskiy sovet. 2019;2:38–46 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-2-38-46.
2. Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A., Machneva E.B., Kasyanova A.N. Physiology of taste perception: the role of genetic and environmental factors in the formation of taste preferences. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2018;63(4):23–29 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-4-23-29.
3. Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A., Machneva E.B., Tsutsaeva A.N. Taste sensations: history of study, evolutionary feasibility and strategies for forming correct taste preferences in children. Meditsinskiy sovet. 2020;10:65–73 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-65-73.
4. Zakharova I.N., Dmitriyeva Yu.A., Machneva E.B., Tsutsaeva A.N. The development of food preferences: anatomical and genetic determinants, important factors of taste development in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):119–125 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-119-125.

5. Chernenkov Yu.V., Glushakov I.A., Gadzhikerimov G.E. et al. The relationship of risk factors in the development of gastrointestinal tract pathology in schoolchildren. Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal. 2022;18(3):502–506 (in Russ.).
6. Hess J.M., Jonnalagadda S.S., Slavin J.L. What Is a Snack, Why Do We Snack, and How Can We Choose Better Snacks? A Review of the Definitions of Snacking, Motivations to Snack, Contributions to Dietary Intake, and Recommendations for Improvement. Adv Nutr. 2016;7(3):466–475. DOI: 10.3945/an.115.009571.
7. Hess J.M., Slavin J.L. The benefits of defining "snacks". Physiol Behav. 2018;193(Pt B):284–287. DOI: 10.1016/j.physbeh.2018.04.019.
8. Marangoni F., Martini D., Scaglioni S. et al. Snacking in nutrition and health. Int J Food Sci Nutr. 2019;70(8):909–923. DOI: 10.1080/09637486.2019.1595543.
9. Njike V.Y., Smith T.M., Shuval O. et al. Snack Food, Satiety, and Weight. Adv Nutr. 2016;7(5):866–878. DOI: 10.3945/an.115.009340.
10. Skvortsova V.A., Bоровик Т.Э., Семенова Н.Н. et al. Sugar and Salt in a Young Child's Diet: Effect on Health. Voprosy sovremennoi pediatrii. 2016;15(6):596–603 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v15i6.1657.
11. Bоровкова М.Г., Николаева Л.А. Nutritional analysis of school-age children. Ros Vestn Perinatol i Pediatr. 2021;66(4):148–154 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-4-148-154.
12. Bouvard V., Loomis D., Guyton K.Z. et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. Lancet Oncol. 2015;16(16):1599–1600. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1.
13. Rohrmann S., Linseisen J. Processed meat: the real villain? Proc Nutr Soc. 2016;75(3):233–241. DOI: 10.1017/S0029665115004255.
14. Wolk A. Potential health hazards of eating red meat. J Intern Med. 2017;281(2):10–122. DOI: 10.1111/joim.12543.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черненко Юрий Валентинович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-6896-7563.

Гуменюк Ольга Игоревна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0001-5736-9624.

Глушаков Игорь Алексеевич — студент ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0002-3075-9910.

Глушакова Виктория Дмитриевна — студентка ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России; 410012, Россия, г. Саратов, ул. Большая Казачья, д. 112; ORCID iD 0000-0003-4144-1550.

Контактная информация: Гуменюк Ольга Игоревна, e-mail: saroshum@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.03.2023.

Поступила после рецензирования 29.03.2023.

Принята в печать 21.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuri V. Chernenkov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6896-7563.

Olga I. Gumenyuk — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Pediatrics and Neonatology, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5736-9624.

Igor A. Glushakov — student, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3075-9910.

Victoria D. Glushakova — student, V.I. Razumovskiy Saratov State Medical University; 112, Bolshaya Kazach'ya str., Saratov, 410012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4144-1550.

Contact information: Olga I. Gumenyuk, e-mail: saroshum@mail.ru.

Financial Disclosure: the authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests.

Received 05.03.2023.

Revised 29.03.2023.

Accepted 21.04.2023.

Для детей старше
12 месяцев



Детские сладости «ФрутоНяня» без добавления сахара

✓ Прошли государственную регистрацию
для питания детей раннего возраста.



DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-175-183

Маски абдоминальной боли у детей дошкольного и раннего школьного возраста

Е.А. Медведева¹, А.И. Хавкин²¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия²Институт педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Боль в животе, являясь одной из самых распространенных жалоб на приеме у педиатра и гастроэнтеролога, представляет собой многофакторный синдром, нередко требующий от врача проведения сложной дифференциальной диагностики. Тщательный сбор анамнеза и физикальный осмотр являются лучшими инструментами для постановки диагноза, однако в ряде случаев требуется проведение лабораторно-инструментальных обследований. При некоторых патологиях поиск эффективного лечения боли в животе становится сложной задачей, требующей мультидисциплинарного подхода для разработки стратегии контроля симптомов. В статье представлен обзор литературы по острой и хронической боли в животе у детей, обобщены последние тенденции в обследовании и дифференциальной диагностике. Особое внимание уделено дифференциальной диагностике патологических состояний, чаще всего выступающих в качестве причин появления болей в животе, а также функциональных расстройств органов пищеварения в соответствии с Римскими критериями IV. Отражены современные терапевтические подходы к лечению болевого абдоминального синдрома с учетом патогенетических механизмов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, острая боль в животе, хроническая боль в животе, функциональные расстройства органов пищеварения, синдром раздраженного кишечника, функциональная диспепсия, абдоминальная мигрень, Римские критерии IV, тримебутин.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Медведева Е.А., Хавкин А.И. Маски абдоминальной боли у детей дошкольного и раннего школьного возраста. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):175–183. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-175-183.

Abdominal pain masqueraders in preschool and primary-school-age children

Е.А. Medvedeva¹, A.I. Khavkin²¹A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation²Yu.I. Veltishchev Research Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Abdominal pain, one of the most common complaints of patients visiting pediatrician and gastroenterologist, is a multifactorial syndrome. Thus, physicians often need to generate challenging differential diagnoses. Thorough gathering of the medical history and physical examination are the best tools for making diagnosis. However, in some cases it is necessary to use laboratory tests and instrumental methods. In some cases, the search for effective treatment of abdominal pain becomes a difficult task requiring a multidisciplinary approach for developing symptom management strategies. The article presents a literature review focused on the issues of acute and chronic abdominal pain in children and summarizes the latest trends in performing patient examination and making differential diagnosis. Emphasis is made on the differential diagnosis of conditions considered as the most common causes of abdominal pain and functional gastrointestinal disorders classified according to Rome IV Criteria. The article elucidates the latest therapeutic approaches to the management of pain abdominal syndrome and considers mechanisms that may be involved in its pathogenesis.

KEYWORDS: children, acute abdominal pain, chronic abdominal pain, functional gastrointestinal disorders, irritable bowel syndrome, functional dyspepsia, abdominal migraine, Rome IV Criteria, trimebutine.

FOR CITATION: Medvedeva E.A., Khavkin A.I. Abdominal pain masqueraders in preschool and primary-school-age children. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):175–183 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-175-183.

ВВЕДЕНИЕ

Боль в животе — чрезвычайно распространенная жалоба, с которой обращаются к врачу. Болевой абдоминальный синдром (БАС) — многофакторный синдром, подразумевающий проведение дифференцированной диагностики. С повторными эпизодами боли в животе сталкиваются 10–25% детей и подростков школьного возраста в течение

года. И лишь 2–4% обращаются за медицинской помощью [1]. Общепринятая классификация в зависимости от продолжительности боли подразделяет ее на острую и хроническую. Благодаря достижениям в области медицинских технологий и лучшему пониманию патофизиологии боли в животе все чаще появляется возможность поставить точный диагноз. При этом наиболее частой при-

чиной БАС у детей остаются функциональные заболевания (ФЗ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2].

Цель настоящего обзора: обобщить последние тенденции в обследовании и дифференциальной диагностике острой и хронической боли в животе у детей, отразить современные терапевтические подходы к лечению БАС.

Проанализирована литература, посвященная БАС, за период с марта 2007 г. по март 2023 г., представленная в базах PubMed, Scopus и Web of Science, предпочтение отдавалось научным обзорам и метаанализам.

ОСТРАЯ БОЛЬ В ЖИВОТЕ

Острая боль в животе у детей может представлять собой сложную жалобу для клинициста и требует быстрой диагностики и лечения, в том числе хирургического при необходимости. Наиболее распространенными причинами острой боли в животе у детей являются кишечные инфекции, хирургические или гастроэнтерологические заболевания (табл. 1) [3].

До 10% случаев БАС приходится на заболевания урогенитального тракта. Кроме того, иррадиация боли в живот возможна при патологии сердечно-сосудистой системы (перикардит), бронхолегочной системы (плеврит) [3]. Ряд аутоиммунных и эндокринных заболеваний (сахарный диабет, васкулиты) также может дебютировать в виде БАС [4, 5]. Однако до 60% эпизодов острой боли остаются этиологически не распознанными [3].

При выявлении причины и надлежащем лечении острая боль в животе обычно не приводит к неблагоприятным долгосрочным последствиям. Тем не менее существует ряд трудностей в ведении детей с БАС. Во-первых, боль у них часто является вторичной и требует проведения тщательного обследования. Во-вторых, как минимум у трети пациентов в исходе острого болевого синдрома формируется нарушение восприятия боли от гипо- до гипервисцеральной чувствительности, изменение микробиома и нарушение моторики ЖКТ [6]. Так, например, более чем у половины пациентов, перенесших экстренное хирургическое вмешательство, отсроченно возникает клиника функциональных расстройств органов пищеварения (ФРОП) с БАС [5], а в исходе кишечных инфекций — у 10–15% [7], что в свою очередь становится причиной жалоб на повторяющуюся или хроническую боль и/или резистентность к методам лечения, которые изначально были эффективными.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ В ЖИВОТЕ

Повторяющаяся боль в животе у детей определяется как минимум тремя эпизодами боли, которые возникают в течение как минимум 3 мес. и влияют на нормальную жизнедеятельность ребенка [8]. Под хронической болью в педиатрической практике принято понимать боль продолжительностью более 2 мес. [8–11], что согласуется с Римскими критериями IV (2016 г.) относительно продолжительности жалоб до постановки диагноза в течение как минимум 2 мес. [12].

Хронические, повторяющиеся боли в животе возникают у 9–15% детей и подростков. На данную жалобу приходится до 4% обращений к врачам звена первичной медицинской помощи и не менее 50% обращений к детским гастроэнтерологам [8, 11, 13].

После исключения анатомических, инфекционных, воспалительных или других метаболических причин в клинической практике наиболее распространенным диагнозом являются ФРОП. Органическая причина выявляется в 5–10% случаев [8, 9]. ФРОП, протекающие с болевым синдромом, обычно обусловлены одним ФЗ или их комбинацией: функциональной диспепсией (ФД), синдромом раздраженного кишечника (СРК), абдоминальной мигренью или синдромом функциональной абдоминальной боли (ФАБ) [8–10, 12, 14].

При проведении дифференциальной диагностики необходимо помнить также о заболеваниях ЖКТ, способных протекать под маской ФРОП.

МАСКИ ФРОП

Аллергические заболевания ЖКТ, или пищевая непереносимость, нередко скрываются под маской ФД и СРК. При этом сопутствующие аллергические заболевания в 3 раза увеличивают шанс возникновения ФРОП в подростковом возрасте (отношение шансов 3,2, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–6,6) [15]. В практике педиатра нередко наблюдается не-IgE-опосредованный вариант гастроэнтерологических нарушений ЖКТ. Подтвердить такой вариант аллергии можно, повторно задокументировав связь клинических проявлений с триггером (аллергеном) и по данным гистологического исследования (подсчет количества эозинофилов на 0,3 мм²), проведенного по биоптатам (не менее шести), взятым при эндоскопическом исследовании. Однако четкие гистологические критерии разработаны только для эозинофильного эзофагита и отсутствуют для определения эозинофильного гастроэнтерита и колита, также не установлены нормы для плотности тучных клеток слизистой оболочки, несмотря на доказанный их вклад в патогенез клинических проявлений [15–17].

Следует помнить о необходимости исключения *гельминтной и другой паразитарной инвазии*, особенно у пациентов с сочетанием болевого синдрома, нарушения характера стула и наличия сыпи на коже. Как правило, жалобы неспецифичны и могут сочетаться с периферической эозинофилией [17, 18].

Целиакия — это системное генетическое иммунное заболевание, ассоциированное с непереносимостью глютена. Распространенность целиакии в мире составляет около 1%. У ряда детей симптомы малоспецифичны и похожи на клинику ФРОП. Серологические тесты на целиакию следует проводить у пациентов с необъяснимой хронической или периодической диареей, с задержкой массовых показателей и полового развития, необъяснимой потерей массы тела, аменореей, трудно корректируемой железодефицитной анемией, тошнотой, рвотой, хроническими болями в животе, вздутием живота, хроническими запорами, рецидивирующим афтозным стоматитом и аномальным повышением уровня печеночных ферментов и у детей определенных групп риска [19].

Хроническая гастроинтестинальная ишемия (ХГИ) считается редким заболеванием. Большинству пациентов с ХГИ ставят диагноз только после длительного периода медленно прогрессирующих абдоминальных симптомов, в некоторых случаях с впечатляющей потерей массы тела. Нередко эти пациенты подвергаются повторным тщательным лабораторно-инструментальным обследованиям, не позволяющим, однако, поставить диагноз. Классическая триада симптомов, также известная как «абдоминальная стенокар-

Таблица 1. Частые патологии, протекающие с болью в животе (адаптировано по [3])**Table 1.** Common disorders associated with abdominal pain (adapted from [3])

Патология Disease	Жалобы Complaints	Физикальный осмотр Physical examination	«Красные флаги» / тревожный признак / "Red flags" / warning signs	Диагностика Diagnosis	Лечение Treatment
Острый аппендицит Acute appendicitis	Локальная болезненность в правой подвздошной области, лихорадка. Возможны тошнота, рвота, отказ от еды, нарушение характера и частоты стула / Local tenderness in the right iliac region, fever. Possible nausea and vomiting, food refusal, changes in the consistency and frequency of stool	Локальная болезненность при поверхностной пальпации, напряжение мышц передней брюшной стенки, симптомы раздражения брюшины. Отсутствие или уменьшение шумов в кишечнике Local tenderness during superficial palpation, tension of the anterior abdominal wall muscles, peritoneal irritation symptoms. The absence or reduction of bowel sounds	Высокая температура; симптомы раздражения брюшины; нарушение сознания High fever; peritoneal irritation symptoms; impairment of consciousness	Клинический анализ крови, УЗИ брюшной полости, диагностическая лапароскопия Complete blood count, abdominal ultrasound exam, diagnostic laparoscopy	Хирургическое (аппендэктомия) Surgery (appendectomy)
Инвагинация кишечника Intestinal invagination	Боль в животе, приступообразное беспокойство ребенка, рвота, нарушение отхождения газов и стула, гематоchezия, стул «малиновое желе», вялость, изменение ЧСС, АД Abdominal pain, paroxysmal anxiety episodes in child, vomiting, defecation and gas release disorder, hematochezia, "raspberry jelly" stool, fatigue, HR and BP changes	Асимметричное увеличение живота; пальпаторно определяемое образование в кишечнике; аускультативно — симптом Dance Asymmetric abdomen enlargement; abdominal mass identified by palpation; auscultation — "the Dance Sign"	Симптомы раздражения брюшины Peritoneal irritation symptoms	Обзорная рентгенограмма брюшной полости; клинический анализ крови; УЗИ брюшной полости Plain abdominal radiograph; total blood count; abdominal ultrasound exam	Хирургическое. Консервативное (пневматическая дезинвагинация) Surgery. Conservative treatment (pneumatic disinvagination)
Запор / каловый завал / Constipation / fecal impaction	Снижение дефекации; твердый комковатый стул, боли в животе; задержка стула, недержание кала Defecation reduction; firm lumpy stool; abdominal pains; delay in defecation; fecal incontinence	Перкуторно — тимпанит над частью или всей поверхностью кишечника, пальпаторно — наличие плотных каловых масс (фекалиты), иногда болезненная область нисходящих отделов и сигмы. Аускультативно — возможно замедление перистальтики над областью нисходящих отделов кишечника Percussion — tympanitis across a part or the whole intestine; palpation — the presence of firm fecal masses (fecaliths), sometimes painfulness of the descending and sigmoid colon. Auscultation — potentially decreased peristalsis over the descending colon	Задержка мекония в период новорожденности более 48 ч у доношенных и 72 ч у недоношенных. Периаанальные свищи, трещины или признаки жестокого обращения. Задержка МРП, немотивированное похудение, рвота Delayed passage of meconium in newborns: beyond 48 h in term infants and 72 h in preterm infants. Perianal fistulas, fissures, signs of abuse. Decrease in BMHR, non-motivated weight loss, vomiting	Клинический анализ крови, УЗИ брюшной полости, обзорная рентгенограмма брюшной полости по показаниям, соответствие руководящим принципам Римских критериев IV, отсутствие хирургической патологии Complete blood count; abdominal ultrasound exam; plain abdominal radiograph based on indications; compliance with Rome IV Criteria; the absence of surgical diseases	Консервативное: обучение пациентов и родителей, осмотические слабительные Conservative: training of patients and parents, osmotic laxatives
ОКИ / All	Боль в животе; тошнота, рвота; лихорадка; диарея. Возможно наличие патологических примесей в стуле Abdominal pain; nausea; vomiting; fever; diarrhea. Potential pathological admixtures in the stool	Признаки эксикоза, токсикоза. Аускультативно — ускорение перистальтики над областью кишечника. Перкуторно — несимметричный тимпанический звук Exicosis and toxicosis signs. Auscultation — increased peristalsis over the intestinal area. Percussion — asymmetric tympanic sound	Нарушение сознания, рвота с примесью крови или желчи, петехиальная сыпь, высокая температура, возраст менее 6 мес., иммуносупрессия, недавнее применение антибиотиков, диарея более 2 нед. Consciousness impairment, vomiting blood or bile, petechial rash, high fever, under 6 months of age, immunosuppression, recent use of antibiotics, diarrhea lasting over 2 weeks	Клинический анализ крови, этиологическая расшифровка Total blood count, identification of the etiology	Диетотерапия, регидратация, сорбенты, пробиотики, спазмолитики по показаниям Diet therapy, rehydration, sorbents, probiotics, spasmolytics based on indications

Окончание таблицы 1

Table 1 (continued)

Патология Disease	Жалобы Complaints	Физикальный осмотр Physical examination	«Красные флаги» / тревожный признак / "Red flags" / warning signs	Диагностика Diagnosis	Лечение Treatment
ИМВП / UTI	Лихорадка; боль в животе; снижение или отсутствие аппетита; тошнота, рвота; неприятный запах мочи и дискомфорт при мочеиспускании, олигурия; вялость, раздражительность Fever; abdominal pain; poor or lost appetite; nausea, vomiting; unpleasant urine odor and discomfort during urination; oliguria; fatigue, irritability	Бледность кожных покровов, тахикардия, симптомы дегидратации, симптом поколачивания Skin paleness, tachycardia, dehydration symptoms, CVA tenderness	Появление рвоты, сохранение лихорадки на фоне терапии; отеки; повышение артериального давления Onset of vomiting; persistent fever amid therapy; edema; elevated blood pressure	Клинический анализ крови; клинический анализ мочи; УЗИ почек и мочевого пузыря Total blood count; clinical urine test; Ultrasound exam of kidneys and urinary bladder	Консервативное: антибактериальная терапия, уросептики Conservative treatment: antimicrobial therapy, uroseptics

Примечание. ОКИ — острая кишечная инфекция, ИМВП — инфекция мочевыводящих путей, МРП — массо-ростовой показатель.

Note. All — acute intestinal infection, UTI — urinary tract infection, BMHR — body mass-height ratio.

дия», определяется как сочетание боли после приема пищи, потери массы тела из-за страха боли после еды и боли в животе во время медицинского осмотра, наблюдается не у всех пациентов и нередко сочетается с неспецифическими симптомами со стороны ЖКТ [11]. В рамках проведения дифференциальной диагностики клиницистам важно помнить о частном варианте ХГИ — синдроме Данбара, представляющем собой компрессионный стеноз чревного ствола (*median arcuate ligament syndrome* — MALS, синдром срединной дугообразной связки), — заболевании, возникающем вследствие сдавления чревного ствола срединной дугообразной связкой диафрагмы, ее внутренними ножками и нейрофиброзной тканью чревного сплетения [20]. Диагноз ХГИ удаётся поставить с помощью УЗИ с доплерографией или при проведении мультиспиральной компьютерной томографии с болюсным контрастным усилением или КТ-ангиографии [11, 20].

Хронический аппендицит — это диагноз, характеризующийся длительной болью в правом нижнем квадранте. Реже боль локализуется атипично — в околопупочной области. Боль имеет разную степень выраженности, может возникать при погрешности в диете. Нередко в анамнезе таких пациентов есть указания на повторные исключения острой хирургической патологии при осмотре хирурга или госпитализации в хирургическое отделение без проведения оперативного вмешательства. Трудности при постановке диагноза могут быть связаны с тем, что БАС нередко сопровождается тошнотой, рвотой и нарушением характера стула. Диагноз удаётся поставить на основании данных УЗИ органов брюшной полости и малого таза, с обязательной оценкой слепой кишки, червеобразного отростка и мезентериальных лимфатических узлов. Маркерами хронического аппендицита являются: скопление жидкости в правой подвздошной ямке (3–5 мл); наличие зоны пониженной эхогенности, увеличение регионарных лимфатических узлов; замедление/отсутствие перистальтики в червеобразном отростке, незначительная гипоэхогенность мышечного слоя, участки сужения (менее 4 мм) или расширения (более 6 мм), локальная болезненность при надавливании датчиком [11, 21].

Если ребенок получает какие-либо лекарственные препараты, необходимо оценить взаимосвязь приема препарата и клиники ФРОП. Так, например, ферропрепараты, препараты, содержащие кальций, цинк, антибактериальные, нестероидные противовоспалительные препараты и др. нередко приводят к нарушению моторики ЖКТ и микрофлоры кишечника, клинически проявляющемуся симптомами ФЗ ЖКТ.

Длительное сохранение жалоб, не поддающихся стандартной терапии, требует от врача исключения аномалии развития ЖКТ, генетических (в том числе аутовоспалительных) и наследственных заболеваний.

ДИАГНОСТИКА АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов с целью снижения количества ненужных исследований рекомендована этапность диагностики [2, 9, 10].

Первым шагом в диагностике являются сбор подробного анамнеза и тщательное физикальное обследование. Важно классифицировать БАС в зависимости от локализации, характера и типа боли, преобладающего симптома, связанного с болью (диспепсия, изолированная боль или нарушение функции кишечника). Оценить симптомы тревоги («красные флаги») и дифференцировать боль как органическую или функциональную (в соответствии с Римскими критериями IV) (табл. 2).

Среди симптомов («красные флаги»), требующих углубленного обследования пациента, выделяют [17]:

- ♦ замедление роста и развития ребенка;
- ♦ необъяснимую потерю массы тела или отсутствие должествующей прибавки в соответствии с возрастом;
- ♦ задержку полового созревания;
- ♦ повторные эпизоды рвоты, постоянную рвоту;
- ♦ дисфагию, одинофагию;
- ♦ гастроинтестинальное кровотечение;
- ♦ наличие ночной симптоматики: боли, приводящей к пробуждению ребенка или не дающей уснуть, ночной диарее;

Таблица 2. Дифференциальный диагноз органической и функциональной боли в животе [9]**Table 2.** Differential diagnosis of organic and functional abdominal pain [9]

Показатель Indicator	Органическая патология ЖКТ Organic GIT disorders	ФРОП FGID
Симптомы тревоги / Anxiety symptoms	Характерно/возможно / Common/possible	Не характерно / Uncommon
БАС / APS	Постоянный / Permanent	Изменчивый / Variable
Локализация боли / Pain location	Ограниченная / Limited location	Изменчивая, диффузная / Variable, diffuse
Связь жалоб со стрессом / Stress-associated complaints	Не характерна / возможна / Uncommon/possible	Характерна / Common
Наличие жалоб со стороны других органов ЖКТ Other GI organ complaints	Не характерна / возможна / Uncommon/possible	Характерно / Common
Наличие жалоб со стороны других органов вне ЖКТ Other non-GI organ complaints	Не характерна / возможна / Uncommon/possible	Характерно / Common
Изменения по лабораторным и инструментальным данным Changes in laboratory and instrumental findings	Характерны / Common	Не характерны / Uncommon

♦ наличие перианальной патологии (фистулы, свищи, параректальная боль и др.);

♦ системные симптомы, такие как необъяснимая лихорадка или артрит;

♦ органомегалию или ощутимое образование в брюшной полости;

♦ вентральную грыжу брюшной полости;

♦ наличие семейного анамнеза по воспалительным заболеваниям кишечника, целиакии, ранним злокачественным новообразованиям различных отделов ЖКТ.

Обнаружение «красных флагов» свидетельствует в пользу органической патологии ЖКТ и требует дальнейшего обследования пациента [17].

Вторым шагом является проведение соответствующих исследований, ограниченных простыми тестами при подозрении на функциональную боль (уровень I), и дополнительных исследований, если есть симптомы тревоги, а также в случае отсутствия ответа на адекватную терапию в течение 2 нед. Инвазивные исследования уровня II (эндоскопия) могут быть показаны пациентам с предполагаемой органической патологией. Потребность в проведении исследований уровня III, направленных на исключение более редких заболеваний, в том числе генетических и наследственных, возникает в небольшом проценте случаев [10, 22].

Наиболее часто педиатру приходится сталкиваться с ФЗ. Диагноз ФРОП ставится путем выявления характерных симптомов, определенных Римскими критериями IV, и исключения органических заболеваний ЖКТ, которые иначе могли бы объяснить эти симптомы [12].

Опубликованные Римские критерии IV (2016 г.) охватывают 20 функциональных расстройств у детей, часть из которых протекает с БАС [12]. Среди детей с функциональными болями в животе, получающих первичную медицинскую помощь, наиболее часто встречается ФАБ (53,8%), за которой следуют СРК (38,5%) и функциональная диспепсия (7,7%) [9, 12–16]. Несмотря на наличие четко определенных диагностических критериев, абдоминальная мигрень остается малоизвестным заболеванием и недооценивается как педиатрами, так и детскими гастроэнтерологами [13, 14].

Средняя продолжительность ФАБ у детей составляет 7,5 мес. (межквартильный диапазон 4,5–12 мес.), с большей продолжительностью у детей старшего возраста [6, 8]. На-

равне с этим ФАБ сохраняется у 29% детей (95% ДИ от 28,1 до 30,2%) в течение как минимум 5 лет [23]. Не менее трети (35%) пациентов, имеющих ФРОП с абдоминальной болью, продолжают наблюдаться с аналогичными жалобами специалистами взрослого терапевтического звена [12].

Ниже представлены Римские критерии IV наиболее часто встречающихся в практике ФРОП, протекающих с клиникой боли в животе у детей и подростков (по [12, 24]).

Синдром раздраженного кишечника:

♦ боль в животе, связанная по крайней мере с одним из следующих симптомов: дефекацией, изменением частоты стула, изменением формы стула;

♦ у детей с запором или диареей боль не должна исчезать с устранением запора/диареи.

Функциональная диспепсия:

♦ чувство сытости после приема пищи;

♦ раннее насыщение;

♦ боль или жжение в эпигастрии, не связанные с дефекацией.

Функциональная абдоминальная боль:

♦ эпизодическая или непрерывная боль в животе, которая не возникает во время физиологических событий (например, прием пищи, менструация);

♦ недостаточные критерии для СРК, функциональной диспепсии или абдоминальной мигрени.

Для постановки диагноза СРК, ФД и ФАБ вышеуказанные жалобы должны появляться не менее 4 раз в месяц в течение 2 мес., а боль не может быть объяснена другим заболеванием.

Абдоминальная мигрень:

♦ приступообразные эпизоды интенсивной, острой периабдоминальной, средней или диффузной боли в животе продолжительностью не менее 1 ч;

♦ эпизоды, разделенные неделями или месяцами;

♦ боль выводит из строя и мешает нормальной деятельности;

♦ стереотипная картина и симптомы у отдельного пациента;

♦ боль связана с двумя или более из следующих симптомов:

– анорексия;

– тошнота;

- рвота;
- головная боль;
- светобоязнь;
- бледность.

Для постановки диагноза необходимо подтвердить наличие не менее двух эпизодов жалоб из всех перечисленных выше в течение не менее 6 мес.

ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

Современные медицинские технологии позволяют врачу выявить не только органическую причину боли, но и лучше понять ее патофизиологию. Хотя полный обзор патогенеза рассматриваемых расстройств выходит за рамки этой статьи, мы кратко изложим предполагаемые физиологические основы заболевания, чтобы лучше понять используемые стратегии лечения.

Возникновение хронической боли в животе представляет собой сложный патофизиологический процесс, включающий взаимодействие биологических (генетика, нарушение моторики, висцеральная гиперчувствительность, воспаление, нарушения сна, изменение микробиома, изменения в эндокринной и иммунной системе), психологических (тревога, депрессия) и социальных (например, плохие отношения с родителями, сверстниками или учителями) факторов. Эти факторы становятся причинами возникновения или поддержания боли, обуславливая тяжесть, частоту и длительность симптомов ФРОП [15].

Таким образом, у пациентов без органической патологии ЖКТ висцеральная боль возникает вторично по отношению к различным раздражителям, приводящим к активации энтеральной нервной системы для передачи нервного импульса в спинной и головной мозг. Потенциальные механизмы, объясняющие возникновение функциональной боли в животе, основаны на нарушении работы этой системы в разных анатомических локусах. К ним относятся усиление передачи сигналов периферическими нервами, центральная сенсibilизация и нарушения центральной модуляции боли [8–10, 12, 18, 25].

Висцеральная гиперчувствительность относится к измененной периферической нервной сигнализации или возникновению ощущения боли при отсутствии реальных раздражителей. При этом следует помнить о возможном изменении энтеральной чувствительности в ответ на острое повреждение в ЖКТ (например, инфекции или хирургическое вмешательство), нередко не возвращающейся к исходному уровню после купирования воспаления [8, 12, 25].

Другим предполагаемым механизмом является *центральная сенсibilизация*, концепция, аналогичная периферическому усилению. В этом случае мозг гиперактивен в ответ на входящий раздражитель, поступающий от периферических нервов.

Нарушения центральной модуляции боли влияют на систему, ответственную за усиление или ограничение периферических сигналов. Центральные механизмы связаны с психосоциальными стрессорами, а не с остаточными эффектами местных вредных раздражителей [8, 12].

ЛЕЧЕНИЕ АБДОМИНАЛЬНОЙ БОЛИ

На сегодняшний день предусмотрен индивидуальный подход к каждому пациенту, основанный на сопутствующих физических и психологических симптомах. Стратегии лечения включают как немедикаментозные, так и фар-

макологические варианты терапии. основополагающим условием является устранение причины, вызвавшей боль, и обеспечение удовлетворительного качества жизни ребенка. Первым компонентом терапии принято считать диетотерапию, модуляцию образа жизни и биопсихосоциальный подход (консультирование родителей, установление доверительных отношений как с ребенком, так и с его семьей, создание психологического комфорта у ребенка). Вторым компонентом является купирование болевого синдрома и симптомов, сопутствующих боли [1–5, 8–12, 25].

Наиболее частой причиной боли в животе выступает спазм и нарушение моторики, в связи с чем основной терапией будут спазмолитические средства, которые непосредственно воздействуют на гладкие мышцы ЖКТ [8, 9]. Большинство лекарственных препаратов, используемых для купирования болевого синдрома в животе при ФРОП, не имеют доказательной базы по эффективности в педиатрической практике. Это обусловлено не только малочисленностью исследований, но и значительной вариабельностью используемых методов диагностики и оценки эффективности в исследованиях. Решение о наиболее подходящем фармакологическом лечении в каждом конкретном случае необходимо принимать на основании доказательств, полученных в ходе исследований. В нескольких метаанализах (по данным рандомизированных клинических исследований) показана эффективность применения таких спазмолитических средств, как препарат масла мяты перечной (не имеющих разрешения к применению в России), тримебутин малеат и дротаверин [16, 26, 27].

Дротаверин — неселективный миотропный спазмолитик, ингибитор фосфодиэстеразы 4 (ФДЭ-4), входящий в стандарты лечения болезней органов пищеварения у детей [2]. Спазмолитический механизм действия обусловлен подавлением сократительной активности гладкой мускулатуры вследствие уменьшения поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки, опосредованного блокадой распада циклического аденозинмонофосфата (цАМФ). Кроме кишечника, значительное содержание ФДЭ-4 отмечается в желче- и мочевыводящих путях, матке; в меньшем количестве ФДЭ-4 находится в бронхолегочной и сердечно-сосудистой системе. Так, например, накопление цАМФ в мышцах бронхов вызывает их расслабление — бронходилатацию, в миокарде увеличивает число сердечных сокращений, в юкстагломерулярных клетках почек увеличивает продукцию ренина. Поэтому применение неселективных ингибиторов ФДЭ-4 ограничено большим числом лекарственных взаимодействий и узким диапазоном терапевтических доз, наличием возможных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы и ЖКТ [28].

M. Narang et al. [28] оценили эффективность 4-недельной терапии дротаверином в сравнении с плацебо у пациентов старше 4 лет с рецидивирующими болями в животе (n=132). Несмотря на снижение частоты эпизодов возникновения боли, количество дней без боли в месяц в группах было сопоставимо (17,4±8,2 дня в группе вмешательства и 15,6±8,7 дня в группе плацебо, p=0,234). При назначении дротаверина следует помнить о его системном действии и отсутствии риска на таблетках. При выборе различных лекарственных средств не менее важными являются возрастные ограничения назначения препарата. Для дротаверина (таблетки) это 6 лет и старше.

Таким образом, купирование БАС при использовании дротаверина будет достигнуто в случае гиперкине-

ческих дискинезий ЖКТ. Следует помнить, что в педиатрической практике врач сталкивается не только с гипер-, но и с гипокинетическими нарушениями функции ЖКТ, а также нередкой сменой этих состояний у ребенка в течение года. Кроме того, неуклонно растет количество пациентов, БАС у которых обусловлен, прежде всего, наличием висцеральной гиперчувствительности, что требует подбора терапии, влияющей на энтеральную нервную систему, в том числе за счет энкефалинергической модуляции.

Наиболее часто используемым в педиатрической практике спазмолитиком, разрешенным с 3-летнего возраста, является тримебутина малеат, который широко применяется с конца 1960-х годов для лечения ФРОП, протекающих с абдоминальной болью. Он отнесен к классу спазмолитических средств, но по факту является многофункциональным препаратом. Эффективность в облегчении боли в животе была продемонстрирована в различных клинических исследованиях с различными протоколами лечения. Сначала считалось, что основной эффект обусловлен только его антиспастической активностью, но дальнейшие исследования его применения расширили знания о фармакологических эффектах. Так, было показано, что действие тримебутина опосредовано его действием как агониста на периферические δ -, μ - и κ -опиатные рецепторы и модуляции высвобождения пептидов ЖКТ. Конечные моторные эффекты на ЖКТ сводятся к ускорению опорожнения желудка, индукции преждевременной фазы III мигрирующего моторного комплекса в тонкой кишке и модуляции сократительной активности толстой кишки. Кроме того, было установлено, что тримебутина малеат играет определенную роль в регулировании висцеральной чувствительности, а также является модулятором работы ионных каналов в кишечнике. В доклинических исследованиях обнаружено, что тримебутин изменяет работу кальциевого насоса в зависимости от концентрации кальция в клетках гладкой мускулатуры подвздошной кишки, также определена способность к блокаде натриевых каналов в сенсорных нейронах ганглиев спинного мозга крысы, что обеспечивало местный анестезирующий эффект препарата в кишечнике, активность которого была в 17 раз сильнее, чем у лидокаина [29]. Его функция на различных уровнях, от моторики до контроля боли, делает этот препарат уникальным, а его спектр действия может быть использован для лечения как гипермоторики, так и гипомоторики [28–32], что особенно актуально при перекресте ФЗ (overlap-синдроме) [26–35]. Тримебутина малеат безопасен, в том числе в комбинации с другими лекарственными препаратами [26–33]. Таким образом, одним из возможных патогенетических методов терапии, рекомендованных Российским обществом детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов, является использование тримебутина малеата, который действует на энкефалинергическую систему, координирует работу кишечника, нормализует моторику и снижает висцеральную чувствительность [9].

Клинически доказано, что тримебутина малеат эффективен при лечении как острой, так и хронической боли в животе у детей, в том числе с ФЗ, особенно с СРК [29, 31–36].

G.S. Karabulut et al. [34] оценили эффективность терапии тримебутина малеатом в течение 3 нед. в сравнении с плацебо у пациентов 4–18 лет с СРК и ФД. Установлена статистически значимая ($p < 0,0001$) разница в частоте клинического выздоровления — 94,9 и 20,5% в группе тримебутина малеата и группе плацебо соответственно.

O. Bekem et al. [36] оценили эффективность терапии тримебутина малеатом в течение 6 мес. в сравнении с плацебо у пациентов старше 3 лет ($n=21$) с замедлением моторики на уровне желудка и снижением аппетита. В конце лечения показатели стандартного отклонения массы тела и роста значительно улучшились ($-1,0 \pm 0,6$ против $-0,8 \pm 0,7$, $p=0,008$ и $-1,1 \pm 1,0$ против $-0,8 \pm 0,9$, $p=0,003$ соответственно) и уровень дефицита массы снизился с 81 до 66,7%. Улучшение опорожнения желудка было показано у 11 из 16 детей. Показатели аппетита по визуальной аналоговой шкале значительно улучшились при терапии ($7,5 \pm 1,3$ против $5,3 \pm 2,0$, $p=0,012$).

Одним из препаратов, содержащих тримебутина малеат, разрешенных к применению у детей в России, является безрецептурный препарат Необутин®. В педиатрической практике при выборе лекарственного препарата важно учитывать форму лекарственного средства и удобство применения. С 2023 г. на российском рынке представлена новая форма выпуска препарата Необутин® в виде гранул для приготовления суспензии в порционных пакетиках². Преимуществом новой формы выпуска является стандартизированная дозировка препарата: 1 пакетик (25 мг) = 1 доза для ребенка 3–5 лет. Гранулы для приготовления суспензии разводятся непосредственно перед приемом в стакане воды (100 мл) и имеют приятный апельсиновый вкус, который нравится детям, что облегчает прием препарата. Форма выпуска в виде порционных пакетиков исключает возможность микробной контаминации препарата в процессе использования.

Препарат Необутин® доступен в педиатрической практике в трех дозировках и двух лекарственных формах: таблетки 100 мг, таблетки 200 мг, гранулы для приготовления суспензии 25 мг. Это позволяет подобрать оптимальный вариант для детей разного возраста:

- ♦ детям 3–5 лет: по 25 мг (1/4 таблетки или 1 пакетик гранул для приготовления суспензии) 3 р/день;
- ♦ детям 5–12 лет: по 50 мг (1/2 таблетки или 2 пакетика гранул для приготовления суспензии) 3 р/день;
- ♦ детям старше 12 лет и взрослым: по 100/200 мг 3 р/день [31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Боль в животе является распространенным симптомом у детей. Дифференциальная диагностика боли в животе обширна и нередко требует мультидисциплинарного подхода. Однако у подавляющего большинства пациентов в конечном итоге чаще всего диагностируют ФРОП. Сбор подробного анамнеза, тщательный физикальный осмотр и лабораторно-инструментальная диагностика позволяют установить верный диагноз. Современные стратегии персонализированного лечения включают как немедикаментоз-

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Необутин®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=32aee573-5fa0-430d-80bf-d6177f576742 (дата обращения: 12.02.2023).

² Листок-вкладыш— информация для пациента. Необутин® 25 мг, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь, Необутин® 100 мг, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3bd0509f-cf61-4b0b-b959-182dfa3ef155 (дата обращения: 12.02.2023).

ные, так и фармакологические варианты терапии. Лечебная тактика направлена на купирование болевого синдрома за счет устранения причины, вызвавшей боль, и применения спазмолитических препаратов. Арсенал спазмолитических средств в педиатрии ограничен рядом факторов: возрастные ограничения, форма выпуска, органолептические свойства, соотношение эффективности и безопасности препарата. Препаратом выбора для купирования абдоминальной боли у детей, после исключения ее органической природы, в педиатрической практике является тримебутина малеат (Необутин®) — наиболее изученный спазмолитический препарат, обладающий прокинети́ческим действием, который может быть рекомендован для лечения острой нехирургической и хронической боли в ЖКТ, обусловленной нарушением моторики и висцеральной гиперчувствительностью. ▲

Литература

- Yarger E., Sandberg K. Updates in diagnosis and management of chronic abdominal pain. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020;50(8):100840. DOI: 10.1016/j.cppeds.2020.100840.
- Бельмер С.В., Волицев Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 1. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(4):150–161. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-150-161.
- Raymond M., Marsicovetere P., DeShaney K. Diagnosing and managing acute abdominal pain in children. *JAAPA*. 2022;35(1):16–20. DOI: 10.1097/01.JAA.0000803624.08871.5f.
- Aldossari K.K., Shubair M.M., Al-Zahrani J. et al. Association between Chronic Pain and Diabetes/Prediabetes: A Population-Based Cross-Sectional Survey in Saudi Arabia. *Pain Res Manag*. 2020;2020:8239474. DOI: 10.1155/2020/8239474.
- Tolstrup M.B., Thorup T., Gögenur I. Chronic Pain, Quality of Life and Functional Impairment After Emergency Laparotomy. *World J Surg*. 2019;43(1):161–168. DOI: 10.1007/s00268-018-4778-4.
- Weijenborg P.T., Gardien K., Toorenvliet B.R. et al. Acute abdominal pain in women at an emergency department: predictors of chronicity. *Eur J Pain*. 2010;14(2):183–188. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.04.005.
- Saps M., Pensabene L., Di Martino L. et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr*. 2008;152(6):812–816. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.11.042.
- Reust C.E., Williams A. Recurrent Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician*. 2018;97(12):785–793. PMID: 30216016.
- Бельмер С.В., Хавкин А.И., Печуров Д.В. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей (в свете Римских критериев IV): метод, пособие для врачей. М.: Ремдер; 2016.
- Хавкин А.И., Гурова М.М., Новикова В.П. Функциональная абдоминальная боль у детей. Вопросы детской диетологии. 2021;19(2):62–75. DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-62-75.
- Khvorostov I., Sinitsyn A., Snigur G. et al. Clinical, Morphological, and Immunohistochemical Justification of Surgery for Chronic Appendicitis in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2021;31(12):1397–1401. DOI: 10.1089/lap.2021.0348.
- Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
- Mani J., Madani S. Pediatric abdominal migraine: current perspectives on a lesser known entity. *Pediatric Health Med Ther*. 2018;9:47–58. DOI: 10.2147/PHMT.S127210.
- Carson L., Lewis D., Tsou M. et al. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache*. 2011;51(5):707–712. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01855.x.
- Siajunboriboon S., Tanpowpong P., Empremsilapa S. et al. Prevalence of functional abdominal pain disorders and functional constipation in adolescents. *J Paediatr Child Health*. 2022;58(7):1209–1214. DOI: 10.1111/jpc.15950.
- Rexwinkel R., Vlioger A.M., Saps M. et al. A therapeutic guide on pediatric irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified. *Eur J Pediatr*. 2022;181(7):2603–2617. DOI: 10.1007/s00431-022-04459-y.
- Friesen C., Colombo J.M., Deacy A., Schurman J.V. An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. *Pediatric Health Med Ther*. 2021;12:373–393. DOI: 10.2147/PHMT.S287719.

- Mehta P., Furuta G.T. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015;35(3):413–437. DOI: 10.1016/j.iac.2015.04.003.
- Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr*. 2021;10(4):53–71. DOI: 10.5409/wjcp.v10.i4.53.
- Зайнулладидов Р.А., Разумовский А.Ю., Хавкин А.И. Хроническая абдоминальная боль как проявление врожденного компрессионного стеноза чревного ствола у детей: мировой и собственный опыт. Вопросы практической педиатрии. 2020;15(4):62–68. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-62-68.
- Смирнов А., Дронов А., Поддубный И. и др. Хронический аппендицит как первопричина длительных рецидивирующих болей в животе у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(1):24–28.
- Krajicek E., Hansel S. An acute care approach to functional abdominal pain. *JAAPA*. 2017;30(10):17–21. DOI: 10.1097/01.JAA.0000524711.32966.57.
- Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1527–1537. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
- Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Childhood gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology*. 2016;150(6):1456–1468. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
- Chumpitazi B.P., Kearns G.L., Shulman R.J. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(6):738–752. DOI: 10.1111/apt.14519.
- Saps M., Miranda A. *Gastrointestinal Pharmacology*. *Handb Exp Pharmacol*. 2017;239:147–176. DOI: 10.1007/164_2016_119.
- Shi Y.Z., Tao Q.F., Qin D. et al. Acupuncture vs. antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome: An adjusted indirect treatment comparison meta-analysis. *Front Physiol*. 2022;13:1001978. DOI: 10.3389/fphys.2022.1001978.
- Narang M., Shah D., Akhtar H. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in children with recurrent abdominal pain: a randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr*. 2015;52(10):847–851. DOI: 10.1007/s13312-015-0730-y.
- Roman F.J., Lanet S., Hamon J. et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;289:1391–1397. PMID: 10336531.
- Сайфутдинов Р.Г. Спазмолитики в гастроэнтерологии. *Вестник современной клинической медицины*. 2010;3(2):99–103.
- Ипатов А.А., Ипатова М.Г. Коррекция функциональных гастроинтестинальных расстройств у детей. Фокус на восстановлении микроэкологии и моторики кишечника. *Медицинский совет*. 2021;(1):125–132. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-125-132.
- Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res*. 1997;25(5):225–246. DOI: 10.1177/030006059702500501.
- Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietyl*. 2019;65(3):229–238. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02567-4.
- Karabulut G.S., Beşer O.F., Erginöz E. et al. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil*. 2013;19(1):90–93. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.90.
- Нижевич А.А., Валева Д.С., Сагаев В.У. и др. Современные подходы к лечению функциональной диспепсии в детском возрасте. *Вопросы детской диетологии*. 2017;15(3):5–11. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-5-11.
- Bekem O., Buyukgebiz B., Aydin A. et al. Prokinetic agents in children with poor appetite. *Acta Gastroenterol Belg*. 2005;68(4):416–418. PMID: 16432992.

References

- Yarger E., Sandberg K. Updates in diagnosis and management of chronic abdominal pain. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2020;50(8):100840. DOI: 10.1016/j.cppeds.2020.100840.
- Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. et al. Functional digestive disorders in children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterologists, Hepatologists and Nutritionists. Part 1. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2020;65(4):150–161 (in Russ.). DOI: 10.21508/10274065-2020-65-4-150-161.
- Raymond M., Marsicovetere P., DeShaney K. Diagnosing and managing acute abdominal pain in children. *JAAPA*. 2022;35(1):16–20. DOI: 10.1097/01.JAA.0000803624.08871.5f.
- Aldossari K.K., Shubair M.M., Al-Zahrani J. et al. Association between Chronic Pain and Diabetes/Prediabetes: A Population-Based Cross-Sectional Survey in Saudi Arabia. *Pain Res Manag*. 2020;2020:8239474. DOI: 10.1155/2020/8239474.

5. Tolstrup M.B., Thorup T., Gögenur I. Chronic Pain, Quality of Life and Functional Impairment After Emergency Laparotomy. *World J Surg.* 2019;43(1):161–168. DOI: 10.1007/s00268-018-4778-4.
6. Weijenberg P.T., Gardien K., Toorenvliet B.R. et al. Acute abdominal pain in women at an emergency department: predictors of chronicity. *Eur J Pain.* 2010;14(2):183–188. DOI: 10.1016/j.ejpain.2009.04.005.
7. Saps M., Pensabene L., Di Martino L. et al. Post-infectious functional gastrointestinal disorders in children. *J Pediatr.* 2008;152(6):812–816. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.11.042.
8. Reust C.E., Williams A. Recurrent Abdominal Pain in Children. *Am Fam Physician.* 2018;97(12):785–793. PMID: 30216016.
9. Belmer S.V., Havkin A.I., Pechkurov D.V. Functional disorders of digestive organs in children (in light of Roman criteria IV): methodical manual for doctors. M.: Remder; 2016 (in Russ.).
10. Khavkin A.I., Gurova M.M., Novikova V.P. Functional abdominal pain in children. *Vopr de. dietol. (Pediatric Nutrition).* 2021;19(2):62–75 (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2021-2-62-75.
11. Khvorostov I., Sinitsyn A., Snigur G. et al. Clinical, Morphological, and Immunohistochemical Justification of Surgery for Chronic Appendicitis in Children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2021;31(12):1397–1401. DOI: 10.1089/lap.2021.0348.
12. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV — Functional GI disorders: disorders of Gut-Brain interaction. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1257–1261. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.03.035.
13. Mani J., Madani S. Pediatric abdominal migraine: current perspectives on a lesser known entity. *Pediatric Health Med Ther.* 2018;9:47–58. DOI: 10.2147/PHMT.S127210.
14. Carson L., Lewis D., Tsou M. et al. Abdominal migraine: an under-diagnosed cause of recurrent abdominal pain in children. *Headache.* 2011;51(5):707–712. DOI: 10.1111/j.1526-4610.2011.01855.x.
15. Sijajunboriboon S., Tanpowong P., Emprensilapa S. et al. Prevalence of functional abdominal pain disorders and functional constipation in adolescents. *J Paediatr Child Health.* 2022;58(7):1209–1214. DOI: 10.1111/jpc.15950.
16. Rexwinkel R., Vlieger A.M., Saps M. et al. A therapeutic guide on pediatric irritable bowel syndrome and functional abdominal pain-not otherwise specified. *Eur J Pediatr.* 2022;181(7):2603–2617. DOI: 10.1007/s00431-022-04459-y.
17. Friesen C., Colombo J.M., Deacy A., Schurman J.V. An Update on the Assessment and Management of Pediatric Abdominal Pain. *Pediatric Health Med Ther.* 2021;12:373–393. DOI: 10.2147/PHMT.S287719.
18. Mehta P., Furuta G.T. Eosinophils in Gastrointestinal Disorders: Eosinophilic Gastrointestinal Diseases, Celiac Disease, Inflammatory Bowel Diseases, and Parasitic Infections. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2015;35(3):413–437. DOI: 10.1016/j.iac.2015.04.003.
19. Sahin Y. Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.* 2021;10(4):53–71. DOI: 10.5409/wjcp.v10.i4.53.
20. Zainulabidov R.A., Razumovsky A.Yu., Khavkin A.I. Chronic abdominal pain as a manifestation of congenital compressional stenosis of the celiac trunk in children: world and own experience. *Vopr prakt pediatr. (Clinical Practice in Pediatrics.)* 2020;15(4):62–68. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-4-62-68.
21. Smirnov A., Dronov A., Poddubny I. et al. Chronic appendicitis as an underlying cause of chronic recurrent abdominal pain in children. *Current Pediatrics.* 2007;6(1):24–28.
22. Krajicek E., Hansel S. An acute care approach to functional abdominal pain. *JAAPA.* 2017;30(10):17–21. DOI: 10.1097/01.JAA.0000524711.32966.57.
23. Rasquin A., Di Lorenzo C., Forbes D. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2006;130(5):1527–1537. DOI: 10.1053/j.gastro.2005.08.063.
24. Hyams J.S., Di Lorenzo C., Saps M. et al. Childhood gastrointestinal disorders: child/adolescent. *Gastroenterology.* 2016;150(6):1456–1468. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
25. Chumpitazi B.P., Kearns G.L., Shulman R.J. Review article: the physiological effects and safety of peppermint oil and its efficacy in irritable bowel syndrome and other functional disorders. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47(6):738–752. DOI: 10.1111/apt.14519.
26. Saps M., Miranda A. Gastrointestinal Pharmacology. *Handb Exp Pharmacol.* 2017;239:147–176. DOI: 10.1007/164_2016_119.
27. Shi Y.Z., Tao Q.F., Qin D. et al. Acupuncture vs. antispasmodics in the treatment of irritable bowel syndrome: An adjusted indirect treatment comparison meta-analysis. *Front Physiol.* 2022;13:1001978. DOI: 10.3389/fphys.2022.1001978.
28. Narang M., Shah D., Akhtar H. Efficacy and safety of drotaverine hydrochloride in children with recurrent abdominal pain: a randomized placebo controlled trial. *Indian Pediatr.* 2015;52(10):847–851. DOI: 10.1007/s13312-015-0730-y.
29. Roman F.J., Lanet S., Hamon J. et al. Pharmacological properties of trimebutine and N-monodesmethyltrimebutine. *J Pharmacol Exp Ther.* 1999;289:1391–1397. PMID: 10336531.
30. Saifutdinov R.G. Spasmolytics in gastroenterology. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2010;3(2):99–103 (in Russ.).
31. Ipatov A.A., Ipatova M.G. Management of functional gastrointestinal disorders in children. Focus on restoring intestinal microenvironment and motility. *Medical Council.* 2021;1(1):125–132 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-1-125-132.
32. Delvaux M., Wingate D. Trimebutine: mechanism of action, effects on gastrointestinal function and clinical results. *J Int Med Res.* 1997;25(5):225–246. DOI: 10.1177/030006059702500501.
33. Salvioli B. Trimebutine: a state-of-the-art review. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2019;65(3):229–238. DOI: 10.23736/S1121-421X.19.02567-4.
34. Karabulut G.S., Beşer O.F., Erginöz E. et al. The Incidence of Irritable Bowel Syndrome in Children Using the Rome III Criteria and the Effect of Trimebutine Treatment. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013;19(1):90–93. DOI: 10.5056/jnm.2013.19.1.90.
35. Nizhevich A.A., Valeeva D.S., Sataev V.U. et al. Current approaches to treatment of functional dyspepsia in childhood. *Vopr det dietol. (Pediatric Nutrition.)* 2017;15(3):5–11 (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2017-3-5-11.
36. Bekem O., Buyukgebiz B., Aydin A. et al. Prokinetic agents in children with poor appetite. *Acta Gastroenterol Belg.* 2005;68(4):416–418. PMID: 16432992.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Медведева Евгения Александровна — к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Деlegatesкая, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-7786-3777.

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., профессор, главный научный сотрудник отдела гастроэнтерологии Института педиатрии им. Ю.Е. Вельтищева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-7308-7280.

Контактная информация: Медведева Евгения Александровна, e-mail: evgeniya0103med@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.03.2023.

Поступила после рецензирования 04.04.2023.

Принята в печать 27.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeniya A. Medvedeva — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Propaedeutics of Internal Diseases and gastroenterology, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 20/1, Delegateskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7786-3777.

Anatoliy I. Khavkin — Dr. Sc. (Med.), Professor, chief researcher of the Gastroenterology Department, Yu.I. Veltishchev Research Institute for Pediatrics of the Pirogov Russian National Research Medical University; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7308-7280.

Contact information: Evgeniya A. Medvedeva, e-mail: evgeniya0103med@yandex.ru.

Financial Disclosure: the authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 10.03.2023.

Revised 04.04.2023.

Accepted 27.04.2023.

Необутин®

СПАЗМОЛИТИК С ПРОКИНЕТИЧЕСКИМ ЭФФЕКТОМ

РАБОТАЕТ ТОЛЬКО В ЖКТ*

И НА ВСЕМ ЕГО ПРОТЯЖЕНИИ

НОВИНКА



ГРАНУЛЫ ДЛЯ
ПРИГОТОВЛЕНИЯ СУСПЕНЗИИ



Удобно принимать¹
1 пакетик = 1 доза



Приятный
апельсиновый вкус



Удобно хранить
и брать с собой

ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ В КАЖДОМ ПАКЕТИКЕ

→ **Спазмолитическое**

Помогает устранить спазм, действуя только на рецепторы ЖКТ

1

→ **Обезболивающее**

Помогает устранить боль в животе через 20 минут после приема²

2

→ **Регулирующее моторику**

Оказывает действие на всем протяжении ЖКТ, нормализует моторику кишечника и стул

3

*желудочно-кишечный тракт

1. Листок-вкладыш препарата Необутин® гранулы для приготовления суспензии РУ-001370.

2. Трухан Д.И., Гришечкина И.А., Быховцев Н.А. Тримебутин в лечении синдрома раздраженного кишечника. Медицинский совет 2016; 19: 82-86.

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191

Пробиотики и противоиnфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности

Е.В. Каннер¹, А.А. Заплатников², И.Д. Каннер³, И.М. Фарбер⁴¹ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия²ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия³МГУ имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия⁴ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы педиатры и эпидемиологи отмечают появление некоторых неблагоприятных тенденций в состоянии здоровья детского населения, а именно: рост числа аллергических, аутоиммунных заболеваний, ожирения, хронических неспецифических заболеваний кишечника. Среди факторов риска изменения в составе кишечной микробиоты занимают одно из первых мест. В данном обзоре обсуждаются механизмы, позволяющие объяснить, как бактерии кишечника могут быть взаимосвязаны с иммунитетом или развитием различных заболеваний. Подробно описаны различные стратегии, используемые для управления микробиотой кишечника в целях профилактики и лечения заболеваний. Описана роль пробиотических штаммов микроорганизмов и их влияние на различные звенья иммунного ответа. Представлены данные исследований по изучению влияния пробиотических препаратов на обеспечение иммунологической резистентности организма человека. Понимание механизмов взаимодействия хозяина и микробиоты и их регуляции позволит определить индивидуальные терапевтические возможности для лечения многих заболеваний. Обсуждаются преимущества двух штаммов лактобактерий *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316, оказывающих всестороннее воздействие на кишечную микробиоту.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микробиота, желудочно-кишечный тракт, врожденный иммунитет, комменсалы, пробиотики, лактобациллы, витамины.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Каннер Е.В., Заплатников А.А., Каннер И.Д., Фарбер И.М. Пробиотики и противоиnфекционная резистентность: современные представления и новые терапевтические возможности. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(2):184–191. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191.

Probiotics and anti-infective resistance: modern concepts and new therapeutic possibilities

E.V. Kanner¹, A.A. Zaplatnikov², I.D. Kanner³, I.M. Farber⁴¹Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being, Moscow, Russian Federation²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation³Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation⁴I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent years, pediatricians and epidemiologists have noted the emergence of some unfavorable trends in the child population health, namely: an increase in the number of allergic pathologies, autoimmune diseases, obesity, chronic nonspecific bowel diseases. Among the risk factors, changes in the composition of the intestinal microbiota occupy one of the first places. This review discusses numerous mechanisms to explain how gut bacteria can be interconnected with immunity or the development of concomitant diseases. The article describes in detail various strategies used to manage the gut microbiota for the prevention and treatment of diseases. The role of probiotic strains and their influence on various parts of the immune response are also described. Besides, the article presents the study data concerning the influence of probiotic drugs on the provision of immunological resistance in the human body. Understanding the mechanisms of interaction between the host and the microbiota and their regulation will allow us to determine individual therapeutic possibilities for the treatment of many diseases. The benefits of two strains — *Lactobacillus plantarum* СЕСТ 7315 and СЕСТ 7316 — which have a comprehensive effect on the intestinal microbiota and having well-expressed immunomodulatory properties are discussed.

KEYWORDS: microbiota, gastrointestinal tract, innate immunity, commensals, probiotics, lactobacilli, vitamins.

FOR CITATION: Kanner E.V., Zaplatnikov A.A., Kanner I.D., Farber I.M. Probiotics and anti-infective resistance: modern concepts and new therapeutic possibilities. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(2):184–191 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-184-191.

ВВЕДЕНИЕ

Последние два десятилетия ознаменовались бурным ростом числа исследований, посвященных изучению влияния динамического взаимодействия микробиоты кишечника и различных органов и систем организма на состояние здоровья и развитие патологических состояний. Анализ результатов этих исследований позволил установить роль микробиоты кишечника в патогенезе целого ряда заболеваний. Расшифровка ключевых моментов формирования нормальной микробиоты, а также механизмов полезного взаимодействия между хозяином и микробиотой имеет огромное биомедицинское значение. Однако наши знания о конкретных представителях микробиоты, которые опосредуют эти эффекты, и механизмах, лежащих в основе этих взаимодействий, все еще являются довольно поверхностными. Нехватка информации о природе благоприятных взаимодействий между хозяином и микробиотой, а также о факторах, которые приводят к дисгармонии этих отношений, препятствует разработке и реализации эффективной терапевтической коррекции микробиотических нарушений.

Функциональное значение микробиоты еще не до конца изучено, хотя становится все более очевидным, что дисбиоз — потеря баланса в сложных взаимоотношениях микробной колонизации в кишечнике — вовлечен в патогенез различных заболеваний человека. Микробиота участвует во многих физиологических процессах хозяина,

включая метаболические и пищевые процессы, созревание и регуляцию иммунной системы, процессы регулирования деятельности мозга и поведения. Взаимодействия микробиота — хозяин и микробиота — микробиота опосредуются прямым контактом клеток и метаболитами, которые либо непосредственно вырабатываются бактериями, либо производятся хозяином или окружающей средой и метаболизируются бактериями [1–4].

Проведенные к настоящему времени исследования микробиоты показали, что взаимодействие микроба и хозяина реализуется не только внутри органа. Так, было показано, что микробиота кишечника участвует в регуляции гомеостаза во многих органах, включая желудочно-кишечный тракт — локально, а также легкие и мозг — системно. Более того, дисбиоз кишечника играет роль в развитии многих заболеваний через наиболее важные межорганные связи, такие как ось кишечник — легкие и ось кишечник — мозг (рис. 1) [1].

РОЛЬ КИШЕЧНОЙ МИКРОБИОТЫ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУНИТЕТА

Из всех органов кишечник содержит наибольшее количество иммунных клеток. Исследования на структурном и клеточном уровнях показали, что у гнотобиологических моделей животных развивается иммунодефицит.

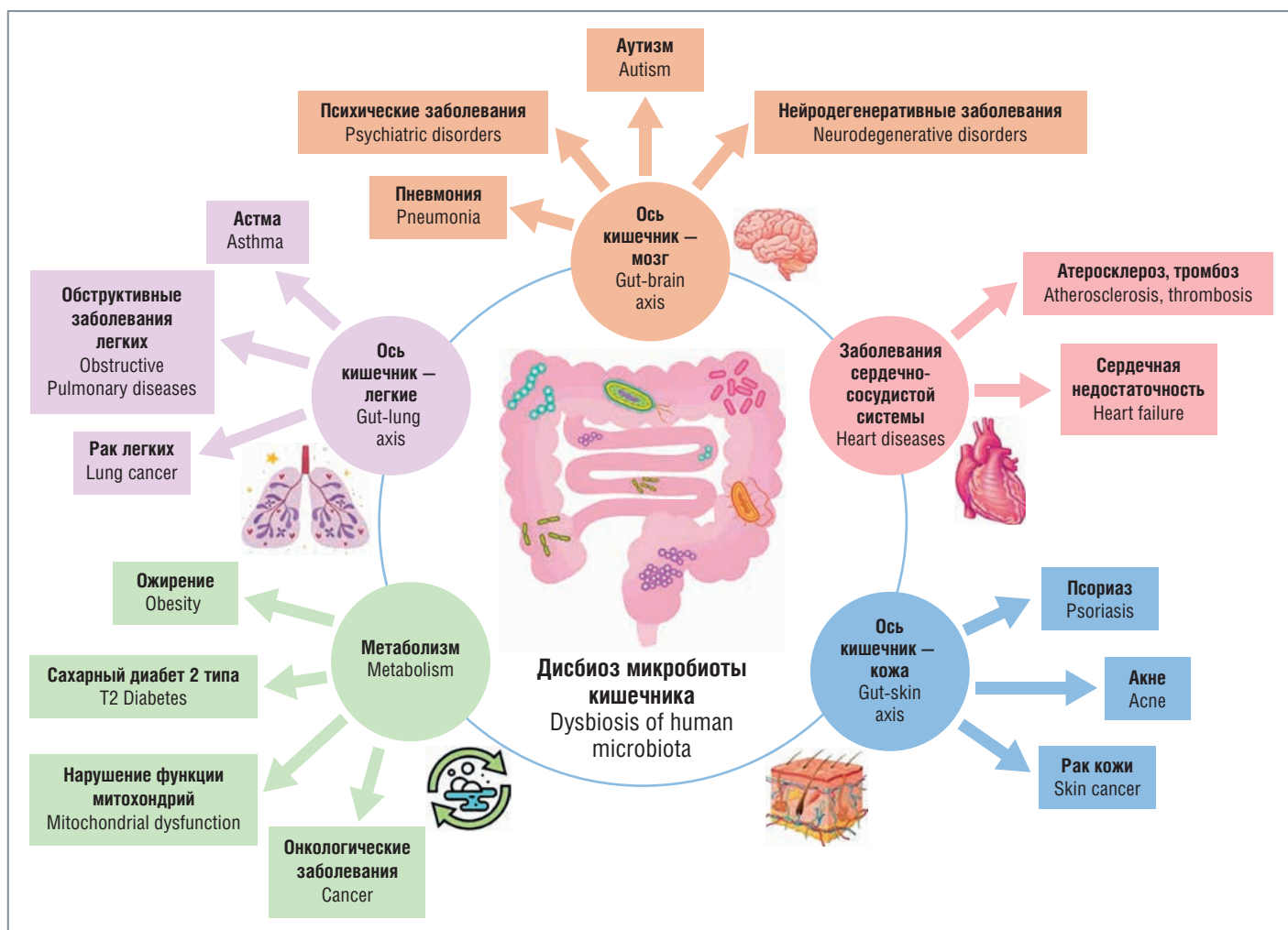


Рис. 1. Заболевания, ассоциированные с нарушением состава микробиоты кишечника [1]

Fig. 1. Diseases associated with a disorder in the intestinal microbiota composition [1]

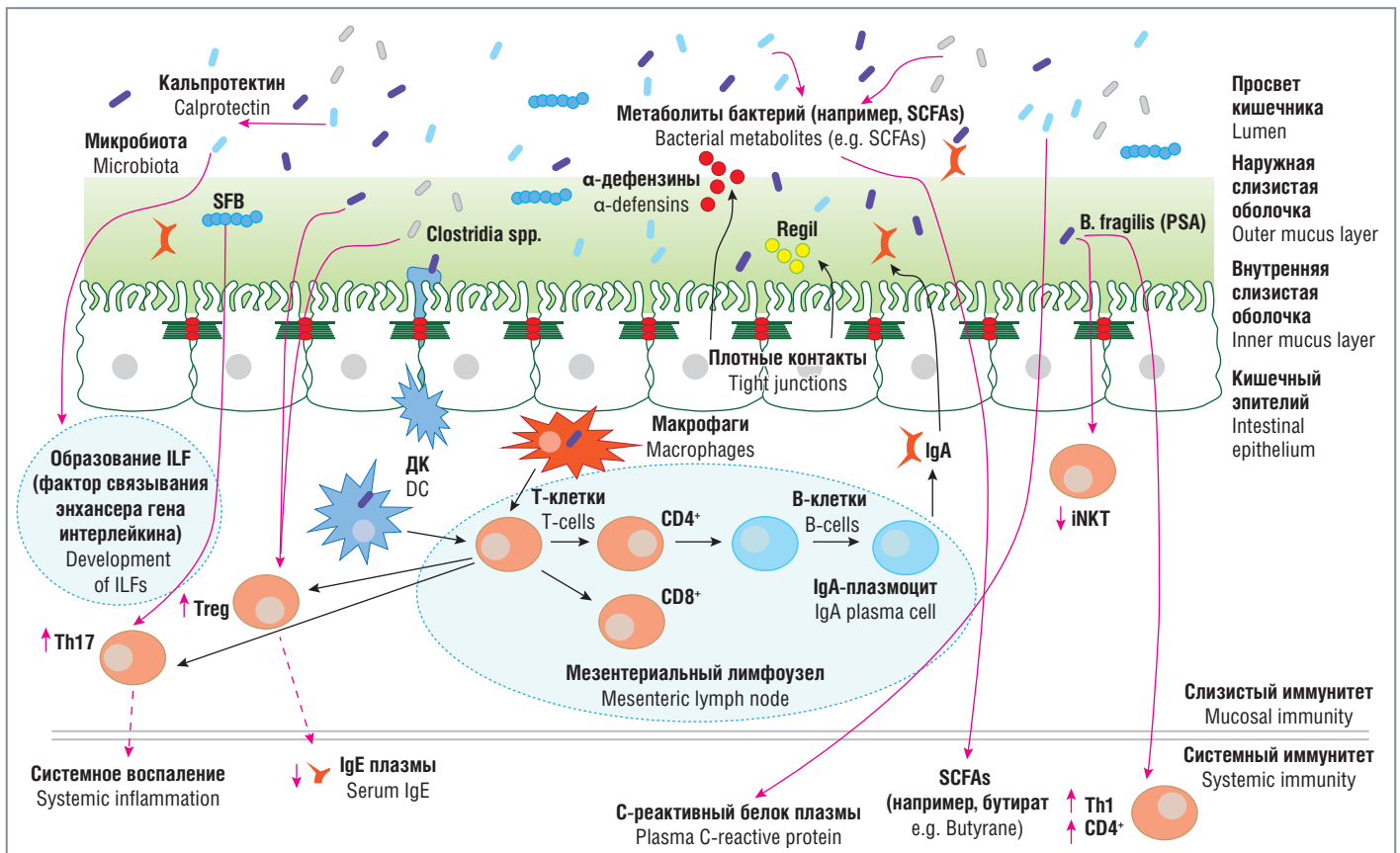


Рис. 2. Взаимодействие между иммунной системой и кишечной микробиотой [6, 7].

ILF — изолированный лимфоидный фолликул, iNKT — инвариантный природный киллер T, ДК — дендритные клетки, PSA — полисахарид А, SFB — сегментированные нитевидные бактерии, Treg — регуляторная T-клетка, SCFAs — короткоцепочечные жирные кислоты

Fig. 2. The immune system–gut microbiota crosstalk [6, 7].

ILF — isolated lymphoid follicle, iNKT — invariant natural killer T, DC — dendritic cells, PSA — polysaccharide A, SFB — segmented filamentous bacteria, Treg — regulatory T cell, SCFAs — short chain fatty acids

В этих случаях снижается уровень секреторного IgA (sIgA), количество T-helper 17 (Th17), CD4⁺ и CD8⁺ иммунных клеток [5].

Взаимодействие между клетками хозяина, микробными антигенами и микробными метаболитами происходит через один слой эпителиальных клеток (рис. 2) [6, 7]. Эпителиальные клетки толстой кишки при этом не только выступают в роли защитников, но и передают ключевые сигналы другим клеткам организма. При этом гармоничное межклеточное взаимодействие позитивно влияет на формирование адекватных иммунных реакций, а при дисбалансе становится одним из факторов риска развития патологических состояний [8–10].

Кишечный барьер содержит предположительно самый большой пул иммунных клеток в организме человека, известный как кишечно-ассоциированная лимфоидная ткань (GALT, gut-associated lymphoid tissue). Подсчитано, что у людей до 70% иммунных клеток связаны с GALT, что свидетельствует о ее важности. В сущности, это ожидаемо, поскольку GALT — это место встречи с огромным сообществом микробов, токсинов, метаболитов и пищевых компонентов [8, 10–12]. Поэтому функционирование кишечного барьера подлежит жесткой регуляции, чтобы и обеспечить эффективное поглощение питательных веществ, и предотвратить проникновение чужеродных антигенов, микроорганизмов и их токсинов [13]. Таким образом, контроль кишечного барьера со стороны иммунной

системы и микробиоты, находящейся в тесном взаимодействии, обеспечивает правильную дифференцировку вредных и безвредных антигенов и формирование адекватного иммунного ответа [8, 10, 14].

Врожденный иммунитет позволяет клеткам слизистой оболочки кишечника различать патогенные и комменсальные бактерии, распознавая связанные с микробами молекулярные паттерны (MAMPs), такие как липополисахариды (LPS), пептидогликаны или флагеллин, через рецепторы распознавания паттернов (PRRs). PRRs включают два класса распознающих молекул: цитоплазматические NOD-подобные рецепторы (NLRs) и мембраносвязанные толл-подобные рецепторы (TLRs). TLRs в основном, но не исключительно связаны с иммунными и эпителиальными клетками, включая макрофаги, T-лимфоциты, дендритные и кишечные эпителиальные клетки [10].

Комменсальная микробиота играет центральную роль, укрепляя иммунный барьер и защищая свою собственную экологическую нишу от оппортунистических патогенов [15, 16]. Среди наиболее важных продуктов метаболизма олигосахаридов кишечными бактериями являются короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат и бутират), причем бутират выступает в роли защитного эпителиального барьера: эпителиальные клетки толстой кишки используют микробный бутират в качестве источника энергии; бутират индуцирует в толстой кишке дифференцировку регуляторных T-клеток (Tregs), которые являются ключевым

звеном, поддерживающим толерантность комменсалов благодаря своим иммуносупрессивным свойствам, а именно экспрессии интерлейкина 10 (IL-10) [17–19]. Помимо индукции Tregs, обсуждается роль комменсальной микробиоты в развитии кишечных Th-клеток — Th1, Th2 и Th17, а также эффекторных CD4⁺ T-клеток, которые выделяют широкий спектр цитокинов (например, IL-17 и интерферон γ (IFN- γ)), играющих важную роль в защите организма от различных типов инфекционных патогенов и вовлеченных в различные типы повреждения тканей при иммунологических заболеваниях [10, 20, 21]. С другой стороны, иммунная система влияет на состав микробиоты кишечника [8, 14].

Несмотря на огромную плотность микробных клеток в кишечнике, комменсальные бактерии нередко нарушают кишечный барьер, что позволяет избежать воспаления тканей и микробной транслокации и поддерживать взаимовыгодные отношения между хозяином и микробиотой кишечника. Гомеостаз поддерживается несколькими уровнями защиты от микробной транслокации. На первом уровне высвобождение иммунных медиаторов ограничивает прямой контакт комменсалов с поверхностью эпителиальных клеток и их проникновение, что позволяет избежать дальнейшей иммунной активации и воспаления. Второй уровень иммунной защиты включает в себя обнаружение и уничтожение бактерий, проникших в эпителий. Наконец, третий уровень уменьшает воздействие комменсальных микробов на системную иммунную систему, вызывая адаптивные иммунные реакции с целью удержания бактерий в люминальном или мукозальном отделах [15, 22]. Представленные уровни защиты включают несколько структурных и иммунологических компонентов [10, 15]. Помимо энтероцитов, другие специализированные эпителиальные клетки, бокаловидные клетки, отвечают за секрецию муциновых гликопротеинов, важных компонентов слизистого слоя [10]. Слой слизи покрывает эпителий толстой кишки и защищает клетки от механических, химических и биологических воздействий. Эта жизненно важная роль в гомеостазе кишечника становится очевидной, если посмотреть на постоянную секрецию слизи, достигающую впечатляющего объема — 10 л в день [23]. Антимикробные пептиды (например, регенерирующий островковый белок III-гамма (RegIII γ) и α -дефенсины), секретируемые всеми линиями эпителиальных клеток кишечника, смешиваются со слизью и выполняют антимикробные функции, предотвращая прямой контакт комменсальных микробов с эпителием [23]. Кроме того, IgA постоянно секретируется плазматическими клетками в *lamina propria* и переносится через эпителий. В просвете кишечника IgA связывается с микробами и препятствует их прикреплению к эпителиальной поверхности, что не позволяет преодолеть им кишечный барьер [10, 15]. Однако некоторые комменсальные микробы могут преодолеть первый барьер и достигать эпителиальной поверхности базолатерального слоя. В нормальных условиях эти микробы быстро фагоцитируются и уничтожаются макрофагами, которые обитают в субэпителиальной пластинке слизистой оболочки. Примечательно, что в отличие от макрофагов, расположенных в других тканях, кишечные макрофаги не вызывают сильного провоспалительного ответа после распознавания бактерий. Вероятно, это происходит для того, чтобы избежать повреждения тканей, вызванного провоспалительным (и чрезмерным) ответом на сообщество комменсальных микроорганизмов в нормальных условиях. Тем не менее патогенные виды бактерий,

которые обычно способны выживать и размножаться в тканях хозяина (например, *Salmonella spp.*), могут уклоняться от фагоцитарного уничтожения путем снижения биоцидных механизмов макрофагов. Наконец, механизм, опосредованный дендритными клетками и брыжеечными лимфатическими узлами, ограничивает воздействие комменсальных микробов на системную иммунную систему, тем самым сдерживая индукцию мукозального иммунитета. Дендритные клетки, выбравшие комменсальные микробы, могут попасть в брыжеечные лимфатические узлы и вызвать местный иммунный ответ, но не могут проникнуть дальше и достичь центральных системных лимфоидных структур [10]. Таким образом, нормальная микробиота формирует иммунитет, препятствует адгезии патогенов, стимулирует выработку sIgA и слизи, синтез окклюдина, поддерживает активность иммунной системы и обеспечивает иммунологическую толерантность.

В то же время при качественных и/или количественных нарушениях кишечной микробиоты создаются условия для разбалансировки процессов адекватного иммунного регулирования, что может привести к нарушению пролиферации T-клеток, усилению воспаления, потере или дисбалансу бактериальных метаболитов. Все это может негативно сказаться на функционировании системного иммунитета и состоянии организма в целом (рис. 3).

ЗНАЧЕНИЕ ПРОБИОТИКОВ В ПОДДЕРЖАНИИ АКТИВНОСТИ КЛЕТОК КИШЕЧНОЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Более века назад лауреат Нобелевской премии Илья Ильич Мечников провел серию опытов, показавших, что добавление в пищевые продукты бактерий, вырабатывающих молочную кислоту, позитивно влияет на течение заболевания органов пищеварения и дыхания [24, 25]. И если поначалу это открытие было встречено с определенной долей скепсиса, то на современном этапе принципиальная возможность коррекции и профилактики иммунных расстройств за счет потребления живых симбиотных микробов не вызывает сомнений. Так, установлено, что пробиотики оказывают ряд полезных для здоровья хозяина эффектов посредством нескольких механизмов, на уровне как местного (поддерживая благополучие кишечника и целостность кишечной стенки), так и системного (создавая гармоничный баланс между процессами активации и торможения различных звеньев иммунной системы) иммунитета (рис. 4). При этом показано, что применение пробиотиков эффективно при целом ряде инфекционно-воспалительных заболеваний, в том числе и вирусной этиологии [27]. Пробиотики модулируют врожденную иммунную систему хозяина, усиливая фагоцитарную активность, увеличивая количество лейкоцитов (полиморфно-ядерных и моноцитов), экспрессию некоторых рецепторов (CR1, CR3, FccRI и FcaR), связанных с фагоцитозом, и повышая бактерицидную функцию нейтрофилов [28]. Кроме того, установлено, что при назначении пробиотиков в крови значительно повышается количество и активность естественных клеток-киллеров (NK) [29]. В свою очередь, активация TLR, отмечаемая при использовании пробиотиков, оказывает позитивное влияние на сохранение гомеостаза кишечника хозяина путем усиления барьерной функции кишечника и гармонизации функционирования местного иммунитета [30].

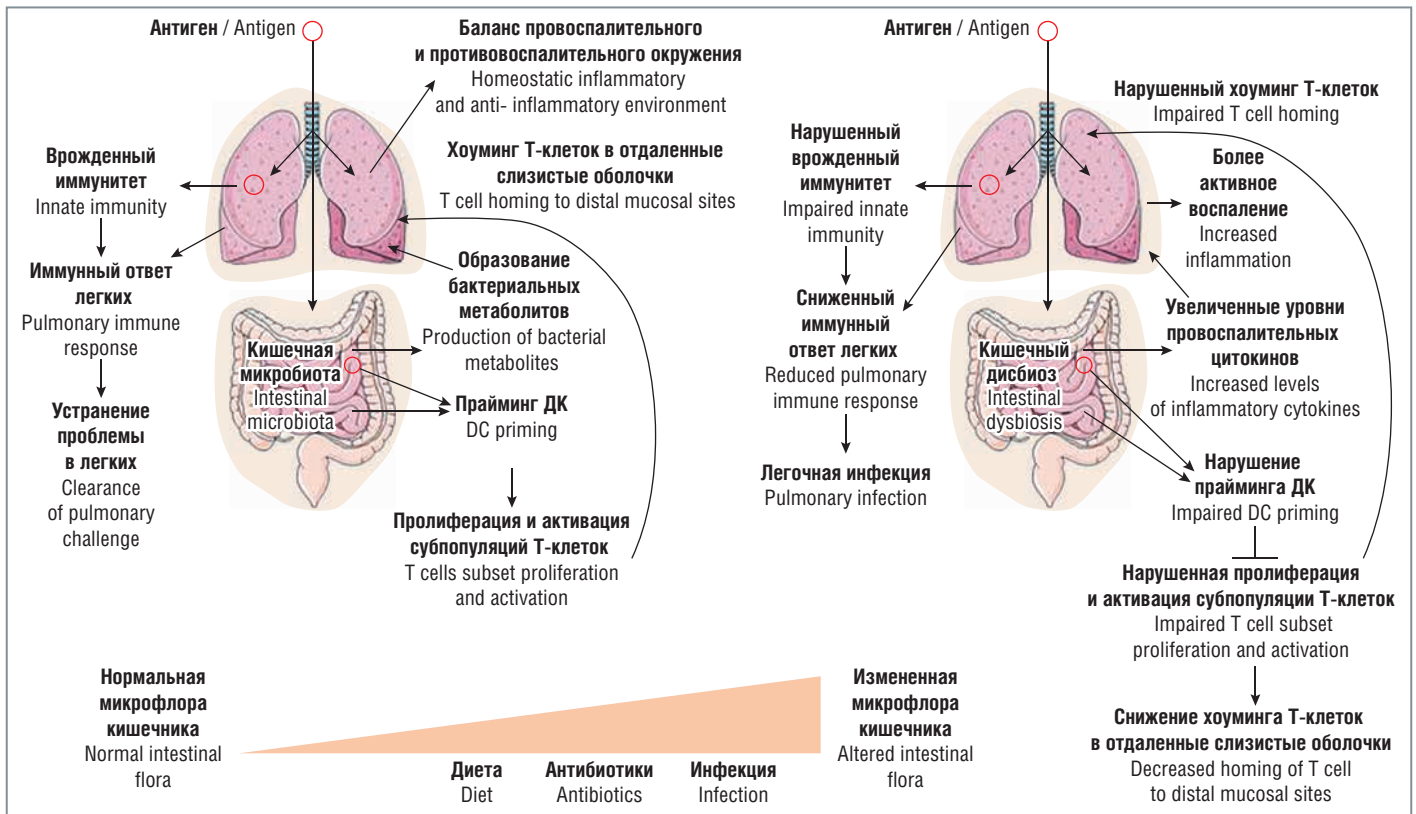


Рис. 3. Влияние дисбиоза кишечника на системные иммунные реакции [6].

ДК — дендритные клетки

Fig. 3. The effect of gut dysbiosis on systemic immune responses [6].

DC — dendritic cell

Особо следует отметить, что результаты целой серии экспериментальных и клинических исследований позволили сделать очень важный вывод — различные пробиотические микроорганизмы существенно различаются не только по способности влиять на кишечную микрофлору, но и по иммунотропной активности. При этом, кроме указанных особенностей микроорганизмов, входящих в состав лекарственных средств, на лечебно-профилактическую эффективность препаратов влияют степень их защиты от агрессивных желудочных и дуоденальных факторов, а также наличие дополнительных ингредиентов, обеспечивающих эффективную реализацию биологических воздействий.

ПРОБИОТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА *LACTOBACILLUS PLANTARUM* СЕСТ 7315 И СЕСТ 7316

Среди тех микроорганизмов, которые широко представлены в современных пробиотических препаратах, следует особо отметить один из видов лактобактерий — *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*). При этом установлено, что из огромного числа штаммов *L. plantarum*, известных на сегодняшний день, лишь некоторые обладают хорошо выраженными иммуномодулирующими свойствами. Так, штаммы *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 были идентифицированы как пробиотики в результате масштабных исследований различных бактериальных штаммов, выделенных от детей 0–5 лет, питающихся преимущественно овощами [31]. Следует отметить, что происхождение пробиотических штаммов из организма человека может повысить вероятность успеха, поскольку пробиотический

штамм может лучше функционировать в среде, схожей с той, из которой он был первоначально выделен.

M. Bosch et al. [32] подчеркнули, что *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 показали высокую способность выживать в условиях желудочно-кишечного тракта и адгезии к эпителиальным клеткам кишечника, а также высокую ингибирующую активность в отношении широкого спектра энтеропатогенов и способность индуцировать выработку противовоспалительного цитокина IL-10. Была подтверждена способность штаммов *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 выживать в условиях низких значений pH и при воздействии лизоцима и желчи в концентрациях, аналогичных тем, что присутствуют соответственно в ротовой полости и кишечнике. При этом интересно отметить, что *L. plantarum* СЕСТ 7315 обладает лучшей способностью выживания под воздействием лизоцима, тогда как *L. plantarum* СЕСТ 7316 лучше выживал в кислой среде и при добавлении желчи [32]. Кроме этого, установлено, что оба штамма обладают адгезивной способностью относительно клеток кишечной стенки. Эти результаты, по-видимому, указывают на различные и независимые механизмы устойчивости к обсуждаемым неблагоприятным условиям. С другой стороны, адгезия к эпителиальным клеткам кишечника обеспечивает взаимодействие с поверхностью слизистой оболочки, облегчая контакт с ассоциированной с кишечником лимфоидной тканью, опосредующей местные и системные иммунные эффекты, и обеспечивает конкурентное исключение патогенных бактерий из кишечника.

Особо следует подчеркнуть, что *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 показали высокую способность подавлять широкий спектр энтеральных патогенов, включая грамотри-

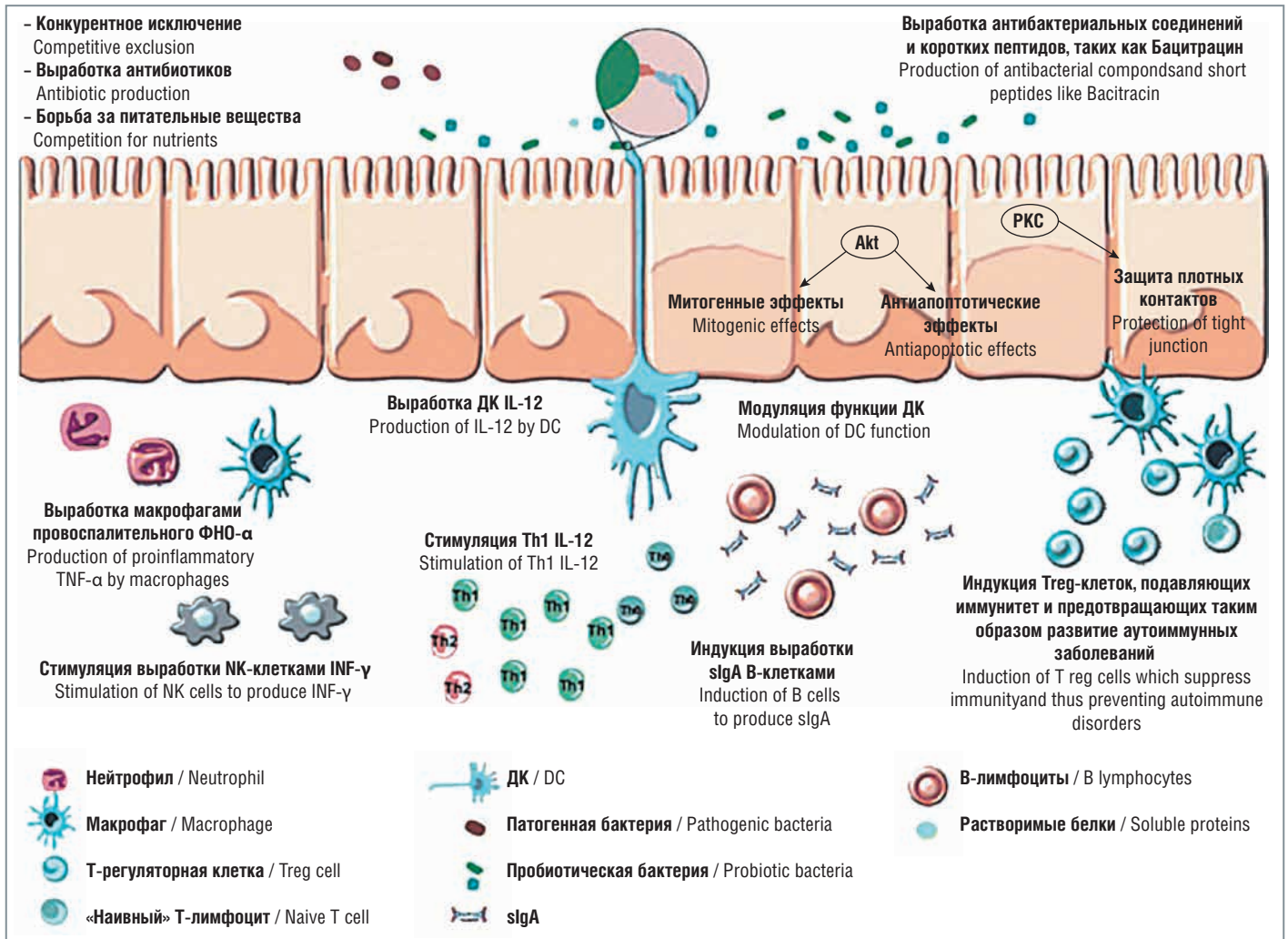


Рис. 4. Модуляция иммунной системы хозяина пробиотиками и их производными [26].

PKC — протеинкиназа C, ФНО-α — фактор некроза опухоли, NK-клетки — естественные клетки-киллеры, ДК — дендритные клетки

Fig. 4. Modulation of the host immune response by probiotics and their derivatives [32].

PKC — protein kinase C, TNF-α — tumor necrosis factor α, NK cells — natural killer cells, DC — dendritic cell

цательные, такие как *E. coli*, *S. enterica* и *Y. enterocolitica*, и грамположительные патогены, такие как *B. subtilis* и *Cl. botulinum*. При этом было отмечено, что ингибирующая активность *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 была даже выше, чем у штамма *L. rhamnosus* GG. Высказывается предположение, что антагонистическая активность *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 может быть связана с выработкой низкомолекулярных метаболитов (таких как перекись водорода, молочная и уксусная кислота), а не с продукцией бактериоцинов, которые обычно проявляют ингибирующий эффект только против близкородственных видов. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить механизм, посредством которого *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 оказывают свое широкое ингибирующее действие.

Нельзя не отметить и тот факт, что оба пробиотических штамма *L. plantarum* (СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316) индуцируют выработку противовоспалительных цитокинов (IL-10), особенно при их совместном применении. IL-10 обладает плеiotропными эффектами в иммуномодуляции и воспалении, являясь важным иммунорегулятором. Так, он подавляет синтез провоспалительных цитокинов и уменьшает активность антигенпрезентирующих клеток. С другой стороны, IL-10 повышает выживаемость, пролиферацию

В-клеток и выработку ими антител. Результаты исследования J. Mañé et al. [33] свидетельствуют о том, что применение комбинации *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 приводит к увеличению количества В-лимфоцитов (CD19⁺), NK (CD56⁺CD16⁺) и антигенпрезентирующих клеток (HLA-DR⁺) в дополнение к усилению активации CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток.

Иммуномодулирующий эффект пробиотика, содержащего комбинацию *L. plantarum* СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316, также был продемонстрирован в исследовании под руководством М. Bosch, в котором изучали его влияние на особенности иммунитета у пожилых людей в ответ на вакцинацию против гриппа [34]. Все волонтеры были привиты трехвалентной гриппозной вакциной (A/Wisconsin/67/2005 NYMC X161B (H3N2), A/Solomon Islands/3/2006 (H1N1) и B/Malaysia/2506/2004) в рамках кампании по вакцинопрофилактике, проводившейся в Испании в 2006–2007 гг. Добровольцы были рандомизированы на три группы: в одной из них пробиотик назначали из расчета 5×10⁹ КОЕ/сут, в другой — 5×10⁸ КОЕ/сут в 20 г сухого обезжиренного молока. Группу контроля составили пациенты, которые получали плацебо (20 г сухого обезжиренного молока). Продолжительность приема указанных препаратов составила 3 мес. Проанализировав полученные результаты, авторы пришли к выводу, что употребление

L. plantarum СЕСТ 7315/7316 в течение 3 мес. после вакцинации стимулирует выработку гриппо-специфических антител всех классов: IgM, IgA и IgG.

В настоящее время в арсенале врачей-педиатров появился новый витаминно-минеральный комплекс Бифистим® Иммуно, в состав которого включены два штамма лактобактерий *L. plantarum* — СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316, а также витамины А, С, группы В, цинк и селен, которые обеспечивают комплексный подход к иммунной защите с клинически подтвержденным позитивным эффектом. Препарат разрешен для использования у детей 7 лет и старше. Применение Бифистим® Иммуно может способствовать поддержанию иммунной системы и позволит эффективно предупреждать у детей развитие инфекционно-воспалительных заболеваний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время активно изучается роль микроорганизмов в иммунной регуляции, ведется поиск новых иммуномодулирующих видов микроорганизмов, определение их ключевых эффекторных молекул и их влияния на иммунную систему хозяина. Это обусловило возможность поиска средств коррекции иммунных расстройств среди пробиотиков. Соблюдение разработчиками и производителями требований контроля эффективности и безопасности способствует появлению на рынке безопасных пробиотиков, которые могут служить действенным инструментом для укрепления противоинфекционной защиты. ▲

Литература / References

- Gebrayel P., Nicco C., Al Khodor S. et al. Microbiota medicine: towards clinical revolution. *J Transl Med.* 2022;20(1):111. DOI: 10.1186/s12967-022-03296-9.
- Ahern P.P., Maloy K.J. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology.* 2020;159(1):4–14. DOI: 10.1111/imm.13150.
- Hertli S., Zimmermann P. Molecular interactions between the intestinal microbiota and the host. *Mol Microbiol.* 2022;117(6):1297–1307. DOI: 10.1111/mmi.14905.
- Agus A., Planchais J., Sokol H. Gut Microbiota Regulation of Tryptophan Metabolism in Health and Disease. *Cell Host Microbe.* 2018;23(6):716–724. DOI: 10.1016/j.chom.2018.05.003.
- Asadi A., Shadab Mehr N., Mohamadi M.H. et al. Obesity and gut-microbiota-brain axis: A narrative review. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24420. DOI: 10.1002/jcla.24420.
- Samuelson D.R., Welsh D.A., Shellito J.E. Regulation of lung immunity and host defense by the intestinal microbiota. *Front Microbiol.* 2015;6:1085. DOI: 10.3389/fmicb.2015.01085.
- Calder P.C., Ortega E.F., Meydani S.N. et al. Nutrition, Immunosenescence, and Infectious Disease: An Overview of the Scientific Evidence on Micronutrients and on Modulation of the Gut Microbiota. *Adv Nutr.* 2022;13(5):S1–S26. DOI: 10.1093/advances/nmac052.
- Cani P.D. Human gut microbiome: Hopes, threats and promises. *Gut.* 2018;67:1716–1725. DOI: 10.1136/gutjnl-2018-316723.
- Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:341–352. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
- Espírito Santo C., Caseiro C., Martins M.J. et al. Gut Microbiota, in the Halfway between Nutrition and Lung Function. *Nutrients.* 2021;13(5):1716. DOI: 10.3390/nu13051716.
- Mowat A.M., Agace W.W. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:667–685. DOI: 10.1038/nri3738.
- Bain C.C., Mowat A.M. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunol Rev.* 2014;260:102–117. DOI: 10.1111/imr.12192.
- Groschwitz K.R., Hogan S.P. Intestinal barrier function: Molecular regulation and disease pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:3–20. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.038. quiz 21–2.
- Hooper L.V., MacPherson A.J. Immune adaptations that maintain homeostasis with the intestinal microbiota. *Nat Rev Immunol.* 2010;10:159–169. DOI: 10.1038/nri2710.
- Belkaid Y., Hand T.W. Role of the Microbiota in Immunity and Inflammation. *Cell.* 2014;157:121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- Tsolis R.M., Bäuml A.J. Gastrointestinal host-pathogen interaction in the age of microbiome research. *Curr Opin Microbiol.* 2020;53:78–89. DOI: 10.1016/j.mib.2020.03.002.
- Zheng L., Kelly C.J., Battista K.D. et al. Microbial-Derived Butyrate Promotes Epithelial Barrier Function through IL-10 Receptor-Dependent Repression of Claudin-2. *J Immunol.* 2017;199:2976–2984. DOI: 10.4049/jimmunol.1700105.
- Furusawa Y., Obata Y., Fukuda S. et al. Commensal microbe-derived butyrate induces the differentiation of colonic regulatory T cells. *Nature.* 2013;504:446–450. DOI: 10.1038/nature12721.
- Smith P.M., Howitt M.R., Panikov N. et al. The Microbial Metabolites, Short-Chain Fatty Acids, Regulate Colonic Treg Cell Homeostasis. *Science.* 2013;341:569–573. DOI: 10.1126/science.1241165.
- Pandiyani P., Bhaskaran N., Zou M. et al. Microbiome Dependent Regulation of Tregs and Th17 Cells in Mucosa. *Front Immunol.* 2019;10:426. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00426.
- Lee N., Kim W.-U. Microbiota in T-cell homeostasis and inflammatory diseases. *Exp Mol Med.* 2017;49:e340. DOI: 10.1038/emm.2017.36.
- König J., Wells J., Cani P. et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7:e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54.
- Paone P., Cani P.D. Mucus barrier, mucins and gut microbiota: The expected slimy partners? *Gut.* 2020;69:2232–2243. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-322260.
- Sundararaman A., Ray M., Ravindra P.V., Halami P.M. Role of probiotics to combat viral infections with emphasis on COVID-19. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2020;104(19):8089–8104. DOI: 10.1007/s00253-020-10832-4.
- Gordon S. Elie Metchnikoff: father of natural immunity. *Eur J Immunol.* 2008;38:3257–3264. DOI: 10.1002/eji.200838855.
- Yadav M.K., Kumari I., Singh B. et al. Probiotics, prebiotics and synbiotics: Safe options for next-generation therapeutics. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2022;106(2):505–521. DOI: 10.1007/s00253-021-11646-8.
- Kanauchi O., Andoh A., AbuBakar S., Yamamoto N. Probiotics and paraprobiotics in viral infection: clinical application and effects on the innate and acquired immune systems. *Curr Pharm Des.* 2018;24:710–717. DOI: 10.2174/1381612824666180116163411.
- Hao Q., Lu Z., Dong B.R. et al. Probiotics for preventing acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;9:CD006895. DOI: 10.1002/14651858.CD006895.pub2.
- Grudzien M., Rapak A. Effects of natural compounds on NK cell activation. *J Immunol Res.* 2018;2018:4868417–4868411. DOI: 10.1155/2018/4868417.
- Belkaid Y., Hand T. Role of the Microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014;157:121–141. DOI: 10.1016/j.cell.2014.03.011.
- Martinez V., López Q., Gassull M.A. et al. Strains of *Lactobacillus plantarum* as probiotics. *European Patent.* 2007; 07121817.6.
- Bosch M., Rodríguez M., García F. et al. Probiotic properties of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 isolated from faeces of healthy children. *Lett Appl Microbiol.* 2012;54(3):240–246. DOI: 10.1111/j.1472-765X.2011.03199.x.
- Mañé J., Pedrosa E., Lorén V. et al. A mixture of *Lactobacillus plantarum* CECT 7315 and CECT 7316 enhances systemic immunity in elderly subjects. A dose-response, double-blind, placebo-controlled, randomized pilot trial. *Nutr Hosp.* 2011;26(1):228–235. PMID: 21519752.
- Bosch M., Méndez M., Pérez M. et al. *Lactobacillus plantarum* CECT7315 and CECT7316 stimulate immunoglobulin production after influenza vaccination in elderly. *Nutr Hosp.* 2012;27(2):504–509. DOI: 10.1590/S0212-16112012000200023.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Каннер Екатерина Валерьевна — д.м.н., старший научный сотрудник клинического отдела инфекционной патологии ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора; 111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 3А; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Каннер Илья Дмитриевич — студент 5-го курса МГУ имени М.В. Ломоносова; 119991, Россия, г. Москва, Ленинские горы, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Фарбер Ирина Михайловна — к.м.н., ассистент кафедры детских болезней клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6919-6732.

Контактная информация: Каннер Екатерина Валерьевна, e-mail: ekanner@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.03.2023.

Поступила после рецензирования 27.03.2023.

Принята в печать 19.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Ekaterina V. Kanner — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Clinical Department of Infectious Diseases, Central Research Institute of Epidemiology of the Russian Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-Being; 3A, Novogireevskaya str., Moscow, 111123, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3204-1846.

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-chancellor for Instructional Work, Head of the Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, professor of the Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Il'ya D. Kanner — 5th-grade student, Lomonosov Moscow State University; 1, Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4632-0547.

Irina M. Farber — C. Sc. (Med.), Assistant of the Department of Children's Diseases, N.F. Filatov Children's City Clinical Hospital, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6919-6732.

Contact information: Ekaterina V. Kanner, e-mail: ekanner@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 02.03.2023.

Revised 27.03.2023.

Accepted 19.04.2023.

Бифистим®

Иммуно

УНИКАЛЬНЫЙ¹ ИММУНОБИОТИК²

для активного иммунного ответа



Пробиотик с **Lactobacillus plantarum**
СЕСТ 7315 и СЕСТ 7316 – эффективными
штаммами в стимуляции иммунитета,
что подтверждено клинически³

- 📌 Витамины и микроэлементы дополнительно для поддержания активного иммунного ответа:
 - А • В6 • В9 • В12 • С
 - сульфат цинка • селенит натрия

📌 Удобный прием – 1 капсула в день⁴

📌 Разрешен к применению детям с 7 лет

Реклама

СоГР № АМ,01,07,01,003,Р,000558,10,21

1. Среди продуктов ООО «АнвиЛаб»

2. Пробиотический комплекс для поддержания иммунитета

3. Chong HX, Yusoff NAA, Hor YJ, Lew LC, Jaafar MH, Choi SB, Yusoff MSB, Wahid N, Abdullah MFIL, Zakaria N, Ong KL, Park YH, Liong MT Lactobacillus plantarum DR7 improved upper respiratory tract infections via enhancing immune and inflammatory parameters: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Dairy Sci. 2019 Jun;102(6):4783-4797.

4. Продолжительность приема – 1 месяц

ANVI
LABORATOIRE

БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНАЯ ДОБАВКА К ПИЩЕ.
НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-192-198

Поствакцинальная гипертермия у детей: современный взгляд на старую проблему

А.Л. Заплатников¹, А.А. Гирина², И.В. Леписева³, В.И. Свинцицкая¹,
М.В. Лешик¹, А.В. Фурсова¹

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»,
Ханты-Мансийск, Россия

³ГБУЗ «ДРБ», Петрозаводск, Россия

РЕЗЮМЕ

Вакцинация рассматривается Всемирной организацией здравоохранения в качестве одного из основных компонентов права человека на здоровье. Однако успехи вакцинопрофилактики могут быть нивелированы широко распространенным в настоящее время прививочным нигилизмом. Отказу от иммунизации способствуют ложные представления о высокой частоте вакцинальных осложнений и значительная переоценка роли прививочных реакций в развитии различных патологических состояний. Особую тревогу при этом вызывают вероятное повышение температуры тела у ребенка в ответ на иммунизацию и риск возможного развития в этих ситуациях фебрильных судорог. Статья посвящена вопросам профилактики и лечения гипертермии, возникающей в поствакцинальный период. При этом на основе анализа научных данных делается вывод о том, что профилактическое назначение анальгетиков-антипиретиков (ацетаминофен, ибупрофен) при вакцинации не предупреждает развитие фебрильных судорог. В то же время при развившейся поствакцинальной гипертермии применение указанных лекарственных препаратов оправданно и характеризуется высокой терапевтической эффективностью. Особо подчеркивается, что раннее назначение анальгетиков-антипиретиков при поствакцинальном повышении температуры тела может быть рекомендовано детям с фебрильными судорогами в анамнезе. Представлены данные современной научной литературы, свидетельствующие о том, что профилактическое применение при иммунизации антипиретиков может сопровождаться негативным влиянием на формирование прививочного иммунитета и не должно быть рекомендовано для широкого использования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: антипиретики, ацетаминофен, вакцинальные реакции, вакцинация, дети, ибупрофен, иммунизация, парацетамол, поствакцинальная гипертермия, фебрильные судороги.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Заплатников А.Л., Гирина А.А., Леписева И.В. и др. Поствакцинальная гипертермия у детей: современный взгляд на старую проблему. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):192–198. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-192-198.

Post-vaccination hyperthermia in children: a current view of the old problem

A.L. Zaplatnikov¹, A.A. Girina², I.V. Lepiseva³, V.I. Svintsitskaya¹, M.V. Leshik¹, A.V. Fursova¹

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow,
Russian Federation

²Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

³Children's Republican Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation

ABSTRACT

According to the World Health Organization, “immunization is recognized as a core component of the human right to health.” However, the successes of vaccine prophylaxis could be nullified by the currently common vaccine hesitancy. The reasons behind immunization refusal encompass misconceptions related to a high rate of vaccination complications and a considerable overestimation of the role of vaccine adverse events in the development of various pathological conditions. In this context, particular concerns are caused by the potential occurrence of fever in children after an immunization and the risk of febrile seizures that may develop under such circumstances. The article is focused on the prevention and treatment of hyperthermia occurring after an immunization. However, based on the analysis of research findings a conclusion has been made that the administration of antipyretic analgesics (acetaminophen, ibuprofen) before vaccination does not prevent the onset of febrile seizures. At the same time, the use of mentioned drugs during the developed post-vaccination hyperthermia is justified and characterized by a high therapeutic efficacy. As emphasized, the early administration of antipyretic analgesics to control fever after vaccination could be recommended to children with febrile seizures in the medical history. The authors present the latest data of scientific literature demonstrating that the prophylactic antipyretic administration before an immunization may affect the vaccine-induced immunity and should not be recommended for a common use.

KEYWORDS: antipyretics, acetaminophen, vaccine adverse events, vaccination, children, ibuprofen, immunization, paracetamol, post-vaccination hyperthermia, febrile seizures.

FOR CITATION: Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lepiseva I.V. et al. Post-vaccination hyperthermia in children: a current view of the old problem. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):192–198 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-192-198.

ВВЕДЕНИЕ

Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний — приоритетная задача современного здравоохранения. Активная специфическая иммунопрофилактика является одним из ключевых методов эффективного предупреждения инфекционных заболеваний. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время ежегодно в мире предотвращается 3,5–5,0 млн случаев смерти благодаря прививкам против дифтерии, столбняка, коклюша, гриппа и кори. При этом эксперты ВОЗ особо подчеркивают, что с точки зрения затрат иммунизация относится к самым эффективным профилактическим мероприятиям в области общественного здравоохранения и одним из наиболее продуктивных видов инвестирования в охрану здоровья людей. Кроме этого, прививки лежат в основе глобальной безопасности в области здравоохранения и будут оставаться жизненно важным инструментом в борьбе с устойчивостью патогенных микроорганизмов к противомикробным препаратам. Учитывая чрезвычайную важность вакцинации, ВОЗ призывает признать иммунизацию одним из основных компонентов права человека на здоровье^{1,2}.

Особо следует отметить, что в Российской Федерации, где проводится планомерная и последовательная работа по вакцинопрофилактике инфекционных заболеваний, достигнуты колоссальные успехи^{3,4,5}. Так, в 2002 г. Российской Федерации был выдан сертификат ВОЗ о ликвидации полиомиелита, и благодаря системно проводимым мероприятиям, в том числе по иммунизации детей, до настоящего времени поддерживается статус страны, свободной от полиомиелита. С 2017 г. Российская Федерация признана Европейским региональным бюро ВОЗ территорией, свободной от эндемичной краснухи⁴. Особо следует подчеркнуть, что в целом благодаря иммунизации в Российской Федерации значительно снижена не только заболеваемость всеми вакциноуправляемыми инфекциями, но и количество смертельных случаев⁵.

Однако успехи вакцинопрофилактики могут быть нивелированы широко распространенным в Российской Федерации в настоящее время прививочным нигилизмом [1–5]. При этом одними из факторов, способствующих откату населения от иммунизации, являются ложные представления о высокой частоте вакцинальных осложнений и значительная переоценка роли прививочных реакций в развитии различных патологических состояний [5, 6]. Особую тревогу у родителей при этом вызывает возможное повышение температуры тела у ребенка в ответ на вакцинацию [6, 7]. Несмотря на то, что современные вакцинные препараты имеют значительно меньшую реактогенность по сравнению с используемыми ранее вакцинами, в ряде случаев при иммунизации действительно возможно повышение температуры тела в ответ на прививку [6–9]. Принимая во внимание обеспокоенность этим фактом родителей, а также учитывая, что гипертермия при вакцинации может стать триггером фебрильных судорог, был проведен целый ряд клинических исследований, направ-

ленных на изучение эффективности и безопасности профилактического применения анальгетиков-антипиретиков для снижения риска развития лихорадки при иммунизации детей. Детальный анализ результатов этих исследований представлен ниже.

ПОСТВАКЦИНАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕРМИЯ: ВОПРОСЫ И ОТВЕТЫ

ПОВЫШЕНИЕ ТЕМПЕРАТУРЫ ТЕЛА В ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ПЕРИОД: РЕАКЦИЯ НА ПРИВИВКУ ИЛИ ПРОЯВЛЕНИЕ ИНТЕРКУРРЕНТНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ?

Следует помнить, что гипертермия после вакцинации не всегда непосредственно связана с прививкой или является ее следствием, она может быть случайным по времени совпадением с развитием самостоятельного заболевания, чаще всего инфекционной этиологии. Поэтому для уточнения генеза лихорадки, возникшей на фоне прививки, целесообразно рассматривать весь перечень возможных причин: непосредственно иммунизацию, спровоцированное вакцинацией обострение хронических заболеваний, а также интеркуррентные инфекции. Для этого в каждом конкретном случае, когда у ребенка в поствакцинальном периоде имеет место повышение температуры тела, детализируют все клинические особенности, а также уточняют время манифестации гипертермии и ее продолжительность.

Установлено, что повышение температуры тела, развившееся в результате вакцинации, как правило, кратковременное (не более 48 ч) и не сопровождается другими клиническими проявлениями. Кроме этого, необходимо обратить внимание на хронологическую связь вакцинации и гипертермии. При этом отмечено, что время манифестации гипертермии зависит от типа применяемой вакцины. Так, при использовании инактивированных вакцин повышение температуры тела возможно в первые 48 ч после иммунизации. В тех же случаях, когда после иммунизации инактивированной вакциной гипертермия развивается через 48 ч и более, то вероятность, что прививка является причиной повышения температуры тела, очень низкая. В свою очередь, для живых вакцин возможное развитие лихорадочной реакции характеризуется другими временными интервалами. При использовании живых вакцин гипертермия, обусловленная прививкой, манифестирует в период с 5-го по 15-й день после иммунизации [6]. Следовательно, в тех ситуациях, когда при введении живой вакцины гипертермия развивается в первые 4 дня или после 15 дней с момента прививки, нельзя связывать ее с иммунизацией, необходимо искать другую причину повышения температуры тела. При этом особо следует отметить, что даже в тех случаях, когда лихорадка развивается в регламентируемые сроки поствакцинального периода, но сохраняется более 2–3 сут и при этом имеются патологические проявления, отличительные от ожидаемых побочных явлений (см. таблицу), причинная связь гипертермии с прививкой также маловероятна. В этих случаях, как пра-

¹ WHO. The Sixty-fifth World Health, 26 May 2012. Agenda item 13.12 Assembly Global vaccine action plan.

² WHO. Vaccines and immunization. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 (access date: 02.03.2023).

³ Сертификация ликвидации полиомиелита. Пятнадцатое совещание Европейской региональной комиссии по сертификации. Копенгаген, 2002.

⁴ Measles and rubella elimination country profile: Russian Federation. (Electronic resource.) URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/346511> (access date: 02.03.2023).

⁵ Распоряжение Правительства РФ от 18 сентября 2020 г. № 2390-р «Об утверждении Стратегии развития иммунопрофилактики инфекционных болезней на период до 2035 года». (Электронный ресурс.) URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/74591684/> (дата обращения: 02.03.2023).

Таблица. Ключевые критерии для уточнения причинной связи гипертермии с прививкой
Table. Key criteria for verifying causal relationship between hyperthermia and immunization

Тип вакцин Vaccine type	Период возможного развития гипертермии / Timeframe of possible hyperthermia development		Наличие, кроме лихорадки, других симптомов Presence of other symptoms in addition to fever
	первые 48 ч после прививки First 48 h after vaccination	5–15 сут после прививки Days 5–15 after vaccinations	
Инактивированные Inactivated	+	-	Отсутствуют / None
Живые Live	-	+	<p>Вакцинация против кори с 6 до 18 сут после прививки может сопровождаться не только повышением температуры тела, но и легким недомоганием, гиперемией небных миндалин и задней стенки глотки, ринитом, конъюнктивитом и кореподобной сыпью⁶ / Vaccination against measles may be followed not only by fever but also by mild distress, hyperemia of the faucial tonsils and posterior pharyngeal wall, rhinitis, conjunctivitis and measles-like rash⁶</p> <p>Вакцинация против краснухи с 5 до 21 сут после прививки может сопровождаться не только повышением температуры тела, но и легкими катаральными симптомами, увеличением лимфатических узлов (преимущественно затылочных и заднешейных), конъюнктивитом и не обильной кожной сыпью, тромбоцитопенической пурпурой⁷ / Rubella vaccine from day 5 to day 21 after the immunization may cause not only fever, but also mild catarrhal symptoms, enlargement in lymph nodes (predominantly occipital and posterior cervical lymph nodes), conjunctivitis and scanty skin rash, thrombocytopenic purpura⁷</p> <p>Вакцинация против эпидемического паротита с 5 до 15 сут может сопровождаться не только повышением температуры тела, но и легкими катаральными симптомами. Кроме этого, до 42 сут после прививки возможно незначительное увеличение околоушных слюнных желез, продолжающееся 2–3 сут, а у мальчиков — кратковременный болезненный отек яичек⁸ / Vaccination against epidemic parotitis from day 5 to day 15 may be followed not only by fever but also by mild catarrhal symptoms. In addition, up to day 42 after vaccination, the parotid salivary glands may be slightly enlarged for 2–3 days and boys may develop a short-term testicular swelling and pain⁸</p> <p>Симптомы других заболеваний отсутствуют / There are no symptoms of other diseases</p>

вило, повышение температуры тела у ребенка обусловлено переносимым интеркуррентным заболеванием, чаще всего инфекционного генеза [6].

С ЧЕМ СВЯЗАНО РАЗВИТИЕ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕРМИИ?

Анализ результатов исследований, направленных на поиск причин повышения температуры тела после проведенной иммунизации, позволил сделать вывод о том, что в основе развития прививочной лихорадки могут лежать как особенности самой вакцины, так и особенности реактивности организма вакцинируемого ребенка [6, 8, 9]. Так, установлено, что наибольшей реактогенностью обладают инактивированные корпускулярные вакцины. Кроме того, отмечено, что риск поствакцинальной гипертермии и развития на этом фоне фебрильных судорог повышается при использовании некоторых комбинированных вакцин, по сравнению с применением отдельных их компонентов. Установлено, что введение вакцины против кори, краснухи и эпидемического паротита одновременно с вакциной против ветряной оспы, а также примене-

ние четырехкомпонентной комбинированной вакцины (корь, краснуха, эпидемический паротит, ветряная оспа) характеризуются большей частотой фебрильных судорог, чем их раздельное использование [10].

Особо следует отметить, что развитие гипертермии после прививки и степень ее выраженности зависит не только от типа вакцинных препаратов и их состава, но также и от индивидуальных особенностей ребенка. Последнее находит все больше доказательств при верификации генеза фебрильных судорог, которые развились на фоне поствакцинальной лихорадки [11–13]. Так, при проведении полногеномного секвенирования, проведенного у 929 детей с фебрильными судорогами, развившимися в результате вакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита, была установлена связь изучаемого явления с локусами, содержащими интерферон-стимулируемый ген *IF144L* [11]. В то же время указанные генетические особенности отсутствовали в группах сравнения (1070 детей с фебрильными судорогами, не связанными с прививкой) и контроля (4118 детей без фебрильных судорог). Следует особо отметить, что у детей с вакцино-ассоциированными

⁶ Вакцина коревая культуральная живая. Инструкция по медицинскому применению. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=Вакцина+коревая+культуральная+живая&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 02.03.2023).

⁷ Вакцина против краснухи живая аттенуированная. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=вакцина+против+краснухи+живая+аттенуированная&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 02.03.2023).

⁸ Вакцина паротитная культуральная живая. (Электронный ресурс.) URL: <https://grls.minzdrav.gov.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=&If=&TradeNmR=%d0%b2%d0%b0%d0%ba%d1%86%d0%b8%d0%bd%d0%b0+%d0%bf%d0%b0%d1%80%d0%be%d1%82%d0%b8%d1%82%d0%bd%d0%b0%d1%8f+%d0%ba%d1%83%d0%bb%d1%8c%d1%82%d1%83%d1%80%d0%b0%bb%d1%8c%d0%bd%d0%b0%d1%8f+%d0%b6%d0%b8%d0%b2%d0%b0%d1%8f&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0®type=1%2c6&pageSize=10&order=Registered&orderType=desc&pageNum=1> (дата обращения: 02.03.2023).

ми фебрильными судорогами, по сравнению с контрольной группой, была также выявлена связь фебрильных пароксизмов с локусом, содержащим ген рецептора CD46. Кроме этого, у всех детей с фебрильными судорогами, независимо от этиологии пароксизмов, были выявлены особенности генов *SCN1A*, *SCN2A* и *ANO3*, регулирующих работу различных ионных каналов [11]. В свою очередь, у детей с синдромом Драве (рефрактерный эпилептический синдром, первым триггером которого в 50% случаев является поствакцинальное повышение температуры тела, а в дальнейшем — гипертермия независимо от ее этиологии), по сравнению с контрольной группой, были установлены особенности цитокинового профиля в ответ на прививку [12]. Отмечено, что вектор продукции цитокинов мононуклеарами периферической крови у детей с синдромом Драве после вакцинации существенно смещается в провоспалительном направлении, в отличие от контроля, и характеризуется повышением продукции интерлейкина (ИЛ) 1 β , ИЛ-6 и фактора некроза опухоли α при одновременном снижении продукции противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [12]. Выявленные у детей с фебрильными судорогами генетические, а также иммунологические особенности позволяют объяснить тот факт, что в их семейном анамнезе припадки на фоне гипертермии наблюдаются в 5,2 раза чаще, чем у лиц с неотягощенной наследственностью [6]. Таким образом, гипертермия после прививки и развитие на этом фоне фебрильных судорог определяются не только характеристиками вакцинного препарата (реактогенность, состав и др.), но и индивидуальными особенностями самого ребенка [6, 8–10, 11–13].

МОЖЕТ ЛИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИЙ ПРИЕМ АНТИПИРЕТИКОВ ПРЕДУПРЕДИТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНУЮ ГИПЕРТЕРМИЮ И ФЕБРИЛЬНЫЕ СУДОРОГИ БЕЗ УЩЕРБА ДЛЯ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОГО ОТВЕТА НА ПРИВИВКУ?

Высокая частота поствакцинальной лихорадки, имевшая место в предшествующие десятилетия, когда использовались более реактогенные вакцины (наиболее наглядный пример — комбинированная вакцина против коклюша, столбняка и дифтерии, в составе которой присутствовал цельноклеточный коклюшный компонент), явилась причиной профилактического назначения антипиретиков. При этом жаропонижающие при вакцинации назначались не только для уменьшения частоты и выраженности гипертермии, но и для снижения риска фебрильных судорог [14–16]. Антипиретик при этом назначали в момент иммунизации и продолжали прием с интервалом в 6–8 ч на протяжении последующих 48–72 ч. При этом в качестве антипиретика было рекомендовано использовать ацетаминофен (парацетамол). Внедрение превентивного применения ацетаминофена при вакцинации в повседневную практику действительно сопровождалось уменьшением частоты развития выраженной гипертермии. В то же время некоторые исследователи при этом высказывали мнение, что рутинное использование антипиретиков у детей во время вакцинации может оказать негативное влияние на иммунный ответ [15]. Действительно, клинические исследования, проведенные в последующие годы, подтвердили высказанные ранее опасения — оказалось, что напряженность поствакцинального иммунитета у детей, профилактически принимавших парацетамол при иммунизации, была ниже, чем у детей, не использовавших при этом антипиретики [17–21].

Следует особо отметить работу R. Prymula et al. [17], в которой представлены наиболее показательные результаты, свидетельствующие о том, что профилактическое использование ацетаминофена во время иммунизации неблагоприятно влияет на формирование вакцинального иммунитета. Так, были проведены две последовательных (первичных и бустерных) рандомизированных контролируемых открытых исследования по изучению влияния профилактического применения парацетамола при вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В, полиомиелита, гриппа, пневмококковой, гемофильной инфекции и ротавирусной инфекции на частоту и выраженность лихорадки, а также на формирование иммунитета к вакцинным антигенам у 459 здоровых детей первого года жизни [17]. При этом дети основной группы (n=226) профилактически принимали парацетамол каждые 6–8 ч в течение первых 24 ч после прививки. Группу контроля составили 233 здоровых ребенка аналогичного возраста, которым парацетамол при вакцинации не назначался. Анализ результатов проведенных исследований показал, что процент детей с повышением температуры тела более 38 °C был существенно ниже в основной группе. В то же время именно у детей, которым профилактически во время иммунизации назначали парацетамол, среднегеометрический титр антител к большинству вакцинных антигенов был значительно ниже по сравнению с группой контроля (как при первичной, так и при бустерной иммунизации). При обсуждении результатов исследования высказываются следующие ключевые положения: несмотря на то, что частота выраженных лихорадочных реакций при использовании парацетамола значительно уменьшилась, профилактическое его введение во время вакцинации не следует рутинно рекомендовать, так как гуморальные иммунные реакции на некоторые вакцинные антигены были снижены. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что исследования, направленные на поиск оптимальной тактики по предупреждению значимой гипертермии при иммунизации, но сохранении при этом адекватного иммунного ответа на прививку, должны быть продолжены [17].

Учитывая сохраняющуюся актуальность рассматриваемой проблемы, в последующие годы клинические исследования по изучению эффективности антипиретиков и оценке их влияния на формирование иммунного ответа были продолжены [22–24]. При этом в настоящее время имеются результаты законченных клинических исследований, в которых в качестве антипиретика при вакцинации использовали ибупрофен, разрешенный для применения у детей, начиная с трехмесячного возраста. Ибупрофен относится к нестероидным противовоспалительным препаратам, в основе механизма действия которых лежит ингибирование циклооксигеназы, благодаря чему угнетается синтез простагландинов и достигается противовоспалительный эффект. Кроме этого, ибупрофен обратимо ингибирует агрегацию тромбоцитов и обладает обезболивающим эффектом. При этом анальгезирующее действие ибупрофена максимально проявляется в тех случаях, когда в основе болевого синдрома лежит воспаление [25, 26]. Результаты систематического обзора и метаанализа, проведенного M. Tan et al. [26] на основании изучения 19 клинических исследований (из них 11 рандомизированных), посвященных безопасности и эффективности ацетаминофена и ибупрофена при лихорадке и/или боли у детей в возрасте до 2 лет (n=241 138), показали, что ибупрофен

характеризуется более быстрым антипиретическим действием при одинаковом с ацетаминофеном профиле безопасности.

Одним из наиболее хорошо зарекомендовавших себя препаратов ибупрофена по эффективности и безопасности в педиатрической практике является Нурофен® для детей. Препарат с успехом используется для купирования гипертермии и болевого синдрома при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях. В отечественной педиатрической практике, как и во всем мире, Нурофен® для детей применяют в качестве одного из препаратов выбора при лихорадке различной этиологии, в том числе и при вакцино-ассоциированном повышении температуры тела. Так, анализ результатов исследования О.В. Шамшевой и соавт. [27] свидетельствует о том, что применение препарата Нурофен® для детей почти в 2 раза снижает риск развития вакцинальных осложнений. При этом все исследователи отмечают хорошую переносимость и высокую клиническую эффективность препарата.

Отдельно необходимо обсудить вопросы, связанные с возможным применением ибупрофена для предупреждения и лечения поствакцинальной гипертермии. Результаты рандомизированного контролируемого исследования по изучению влияния профилактического назначения ибупрофена и парацетамола на формирование прививочного иммунитета к пневмококку, дифтерии, столбняку, коклюшу, полиомиелиту, папилломавирусной и гемофильной (тип В) инфекции изучали у 895 детей первого года жизни [23]. На основании полученных в данном исследовании результатов авторы делают вывод о том, что профилактическое назначение антипиретиков при иммунизации оказывает отрицательное воздействие на иммунный ответ. При этом установлено, что у детей первого года жизни парацетамол оказывает негативное влияние на формирование иммунитета на антигены пневмококка, а ибупрофен может снижать иммунный ответ на антигены коклюша и столбняка. В связи с этим использование жаропонижающих средств для профилактики лихорадки во время вакцинации младенцев требует исключительно индивидуального подхода [23].

Систематический обзор, подготовленный E. Koufoglou et al. [24] на основе изучения пяти рандомизированных контролируемых исследований (2775 детей), посвященных изучению влияния парацетамола и ибупрофена на формирование прививочного иммунитета, также свидетельствует о том, что профилактическое назначение антипиретиков при вакцинации негативно влияет на иммунный ответ. Авторы в связи с этим делают вывод о том, что использование антипиретиков для профилактики вакцинальной гипертермии заслуживает тщательного рассмотрения в каждом конкретном случае и не должно стать рутинной практикой.

Считаем целесообразным подчеркнуть, что в последние годы были внесены также изменения в подходы профилактики фебрильных судорог, связанных с вакцинацией. Если в предшествующие десятилетия существовала установка, что все дети с фебрильными судорогами в анамнезе должны обязательно профилактически принимать антипиретики до и во время иммунизации, то в настоящее время использование жаропонижающих рекомендуется только в тех случаях, когда прививка сопровождается повышением температуры тела. Это связано с тем, что получены убедительные данные о том, что фебрильные судороги, возникающие в результате вакцинации, нельзя предупредить превентивным назначением антипиретиков [28, 29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты представленных выше исследований стали основанием для пересмотра тактики применения антипиретиков (парацетамол, ибупрофен) при вакцинации. Учитывая риск неблагоприятного влияния профилактического назначения жаропонижающих на формирование прививочного иммунитета и отсутствие эффекта по предупреждению вакцино-ассоциированных фебрильных судорог, в настоящее время рекомендуется использовать жаропонижающие только в случаях развития гипертермии. При этом препаратами выбора для купирования лихорадки у детей являются ацетаминофен (парацетамол) и ибупрофен. ▲

Литература

1. Мац А.Н. Современные истоки антипрививочных измышлений и идеологии. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2013;3(70):90–97.
2. Мац А.Н., Чепрасова Е.В. Антипрививочный скепсис как социально-психологический феномен. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014;5(78):111–117.
3. Куличенко Т.В., Дымшиц М.Н., Лазарева М.А. и др. Нарушение календаря вакцинопрофилактики детей: взгляд врачей и родителей на проблему. Педиатрическая фармакология. 2015;12(3):330–334. DOI: 10.15690/pf.v12i3.1361.
4. Larson H.J., de Figueiredo A., Xiahong Z. et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *EbioMedicine*. 2016;12:295–301. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
5. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П. и др. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(4):8–18. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
6. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2020: справочник. 14-е изд., доп. М.: ПедиатрЪ; 2020.
7. Zikmund-Fisher B.J., Wittenberg E., Lieu T.A. Parental weighting of seizure risks vs. fever risks in vaccination tradeoff decisions. *Vaccine*. 2016;34(50):6123–6125. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.030 2.
8. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. Краткое издание. Под ред. Зверева В.В., Хаитова Р.М. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
9. Plotkin's vaccines. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.
10. Pruna D., Balestri P., Zamponi N. et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia*. 2013;54 Suppl 7:13–22. DOI: 10.1111/epi.12306.
11. Feenstra B., Pasternak B., Geller F. et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet*. 2014;46(12):1274–1282. DOI: 10.1038/ng.3129.
12. Auvin S., Jeljeli M., Desnoux B. et al. Altered vaccine-induced immunity in children with Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2018;59(4):45–50. DOI: 10.1111/epi.14038.
13. Белоусова Е.Д. Вакцинация у детей, фебрильные судороги и эпилепсия. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2018;118(10-2):67–71. DOI: 10.17116/jnevro201811810267.
14. Ipp M.M., Gold R., Greenberg S. et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 1987;6:721–725. DOI: 10.1097/00006454-198708000-00005.
15. Lewis K., Cherry J.D., Sachs M.H. et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Child*. 1988;142(1):62–65. DOI: 10.1001/archpedi.1988.02150010072025.
16. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 1997;46(RR-7):1–25.
17. Prymula R., Siegrist C.A., Chlibek R. et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. 2009;374(9698):1339–1350. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61208-3.

18. Homme J.H., Fischer P.R. Randomised controlled trial: Prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever but also reduces antibody response. *Evid Based Med.* 2010;15(2):50–51. DOI: 10.1136/ebm1049.
19. Cuestas E. Acetaminophen may decrease antibody response in infants being immunized. *J Pediatr.* 2010;156(5):857–858. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.054.
20. Yalçın S.S. Prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever, but also reduces antibody response. *Evid Based Nurs.* 2010;13(3):76–77. DOI: 10.1136/ebn1057.
21. Chen R.T., Clark T.A., Halperin S.A. The yin and yang of paracetamol and paediatric immunisations. *Lancet.* 2009;374(9698):1305–1306. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61802-X.
22. Falup-Pecurariu O., Man S.C., Neamtu M.L. et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(3):649–660. DOI: 10.1080/21645515.2016.1223001.
23. Wysocki J., Center K.J., Brzostek J. et al. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine.* 2017;35(15):1926–1935. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.035.
24. Koufoglou E., Kourlaba G., Michos A. Effect of prophylactic administration of antipyretics on the immune response to pneumococcal conjugate vaccines in children: a systematic review. *Pneumonia (Nathan).* 2021;13(1):7. DOI: 10.1186/s41479-021-00085-8.
25. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of Ibuprofen compared paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2207–2222. DOI: 10.1185/03007990903116255.
26. Tan E., Braithwaite I., McKinlay C.J.D. et al. Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022398. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398.
27. Шамшева О.В., Федина М.В. Вакцинальные реакции и меры по их предупреждению. *Детские инфекции.* 2011;4:35–39.
28. Rosenbloom E., Finkelstein Y., Adams-Webber T., Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(6):585–588. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.04.008.
29. Hashimoto R., Suto M., Tsuji M. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180(4):987–997. DOI: 10.1007/s00431-020-03845-8.
10. Pruna D., Balestri P., Zamponi N. et al. Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. *Epilepsia.* 2013;54 Suppl 7:13–22. DOI: 10.1111/epi.12306.
11. Feenstra B., Pasternak B., Geller F. et al. Common variants associated with general and MMR vaccine-related febrile seizures. *Nat Genet.* 2014;46(12):1274–1282. DOI: 10.1038/ng.3129.
12. Auvin S., Jeljeli M., Desnoux B. et al. Altered vaccine-induced immunity in children with Dravet syndrome. *Epilepsia.* 2018;59(4):45–50. DOI: 10.1111/epi.14038.
13. Belousova E.D. Vaccination, febrile seizures and epilepsy. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(10-2):67–71 (in Russ.). DOI: 10.17116/jnevro201811810267.
14. Ipp M.M., Gold R., Greenberg S. et al. Acetaminophen prophylaxis of adverse reactions following vaccination of infants with diphtheria-pertussis-tetanus toxoids-polio vaccine. *Pediatr Infect Dis J.* 1987;6:721–725. DOI: 10.1097/00006454-198708000-00005.
15. Lewis K., Cherry J.D., Sachs M.H. et al. The effect of prophylactic acetaminophen administration on reactions to DTP vaccination. *Am J Dis Child.* 1988;142(1):62–65. DOI: 10.1001/archpedi.1988.02150010072025.
16. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 1997;46(RR-7):1–25.
17. Prymula R., Siegrist C.A., Chlibek R. et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet.* 2009;374(9698):1339–1350. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61208-3.
18. Homme J.H., Fischer P.R. Randomised controlled trial: Prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever but also reduces antibody response. *Evid Based Med.* 2010;15(2):50–51. DOI: 10.1136/ebm1049.
19. Cuestas E. Acetaminophen may decrease antibody response in infants being immunized. *J Pediatr.* 2010;156(5):857–858. DOI: 10.1016/j.jpeds.2010.02.054.
20. Yalçın S.S. Prophylactic paracetamol at the time of infant vaccination reduces the risk of fever, but also reduces antibody response. *Evid Based Nurs.* 2010;13(3):76–77. DOI: 10.1136/ebn1057.
21. Chen R.T., Clark T.A., Halperin S.A. The yin and yang of paracetamol and paediatric immunisations. *Lancet.* 2009;374(9698):1305–1306. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)61802-X.
22. Falup-Pecurariu O., Man S.C., Neamtu M.L. et al. Effects of prophylactic ibuprofen and paracetamol administration on the immunogenicity and reactogenicity of the 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein D conjugated vaccine (PHiD-CV) co-administered with DTPa-combined vaccines in children: an open-label, randomized, controlled, non-inferiority trial. *Hum Vaccin Immunother.* 2017;13(3):649–660. DOI: 10.1080/21645515.2016.1223001.
23. Wysocki J., Center K.J., Brzostek J. et al. A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine.* 2017;35(15):1926–1935. DOI: 10.1016/j.vaccine.2017.02.035.
24. Koufoglou E., Kourlaba G., Michos A. Effect of prophylactic administration of antipyretics on the immune response to pneumococcal conjugate vaccines in children: a systematic review. *Pneumonia (Nathan).* 2021;13(1):7. DOI: 10.1186/s41479-021-00085-8.
25. Southey E.R., Soares-Weiser K., Kleijnen J. Systematic review and meta-analysis of the clinical safety and tolerability of Ibuprofen compared paracetamol in paediatric pain and fever. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(9):2207–2222. DOI: 10.1185/03007990903116255.
26. Tan E., Braithwaite I., McKinlay C.J.D. et al. Comparison of Acetaminophen (Paracetamol) With Ibuprofen for Treatment of Fever or Pain in Children Younger Than 2 Years A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020;3(10):e2022398. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.22398.
27. Shamsheva O.V., Fedina M.V. Vaccination reactions and measures of their prevention. *Detskie Infektsii.* 2011;4:35–39 (in Russ.).
28. Rosenbloom E., Finkelstein Y., Adams-Webber T., Kozer E. Do antipyretics prevent the recurrence of febrile seizures in children? A systematic review of randomized controlled trials and meta-analysis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2013;17(6):585–588. DOI: 10.1016/j.ejpn.2013.04.008.
29. Hashimoto R., Suto M., Tsuji M. Use of antipyretics for preventing febrile seizure recurrence in children: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr.* 2021;180(4):987–997. DOI: 10.1007/s00431-020-03845-8.

References

1. Matz A.N. The Modern Origins of Anti-Vaccination Insinuations and Ideology. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2013;3(70):90–97 (in Russ.).
2. Mats A.N., Cheprasova Ye.V. Anti-vaccination skepticism as a socio-psychological phenomenon. *Epidemiologiya i vaktsinoprofilaktika.* 2014;5(78):111–117 (in Russ.).
3. Kulichenko T.V., Dymshits M.N., Lazareva M.A. et al. Violation of the child vaccination calendar: the attitudes of doctors and parents. *Pediatricheskaya farmakologiya.* 2015;12(3):330–334 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v12i3.1361.
4. Larson H.J., de Figueiredo A., Xiaohong Z. et al. The State of Vaccine Confidence 2016: Global insights through a 67-country survey. *EbioMedicine.* 2016;12:295–301. DOI: 10.1016/j.ebiom.2016.08.042.
5. Briko N.L., Mindlina A.Ya., Galina N.P. et al. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(4):8–18 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
6. Tatochenko V.K., Ozeretskovskiy N.A. Immunoprophylaxis 2020: a handbook. 14th ed., revised. M.: *Pediatr*; 2020 (in Russ.).
7. Zikmund-Fisher B.J., Wittenberg E., Lieu T.A. Parental weighting of seizure risks vs. fever risks in vaccination tradeoff decisions. *Vaccine.* 2016;34(50):6123–6125. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.10.030 2.
8. Vaccines and Vaccination: A National Guide. Zverev V.V., Khaitov R.M., eds. M.: GEOTAR-Media; 2014 (in Russ.).
9. Plotkin's vaccines. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., eds. 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2018.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Леписева Инга Владимировна — главный врач ГБУЗ «ДРБ»; 185000, Россия, г. Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Свиницкая Виктория Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Лешик Мария Владимировна — ассистент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9331-1419.

Фурсова Анна Дмитриевна — ординатор кафедры неонатологии имени профессора В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.03.2023.

Поступила после рецензирования 27.03.2023.

Принята в печать 17.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Professor of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Asiya A. Girina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pharmacology, Pediatrics and Infectious Diseases, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Inga V. Lepiseva — Chief Physician, Children's Republican Hospital; 58, Parkovaya str., Petrozavodsk, 185000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Victoria I. Svintsitskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Maria V. Leshik — assistant of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9331-1419.

Anna D. Fursova — resident of the Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 03.03.2023.

Revised 27.03.2023.

Accepted 17.04.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-199-205

Функционирование системы гемостаза у новорожденных в норме и на фоне преэклампсии (обзор литературы)

Е.Ю. Юпатов^{1,2}, Т.Е. Курманбаев³, И.Г. Мустафин⁴, Р.М. Набиуллина⁴, Н.А. Сафина⁴,
Е.В. Фредерикс⁵, М.Д. Леонова⁵, А.Т. Хаертдинов², Н.И. Фаттахова², В.Д. Старикова⁴

¹КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

²ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия

⁴ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

⁵СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Преэклампсия входит в число так называемых «больших» акушерских синдромов и является причиной материнской и неонатальной заболеваемости и смертности во всем мире. Помимо этого, преэклампсия увеличивает риск развития патологии сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных заболеваний у матери и новорожденного в дальнейшем. Во время беременности в организме матери происходят важные изменения функционирования всех систем органов, направленные на вынашивание плода. Присоединение преэклампсии способно вызвать дисфункцию органов и систем, в том числе системы гемостаза. С ее дисфункцией связаны наиболее значимые неблагоприятные тромбогеморрагические осложнения (преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы, эмболии, кровотечения). Важным является понимание взаимосвязи между функционированием системы гемостаза у матери и плода. Функционирование системы гемостаза у плода и новорожденного имеет свои особенности, проявляющиеся не только в количественном составе и степени активности ее основных звеньев, но и в их качественном составе, а также в отличных от взрослого организма механизмах функционирования. Именно эти особенности позволяют достигать важного равновесия в функционировании системы гемостаза. Наличие преэклампсии, а также сопутствующих ей состояний и осложнений способно нарушить существующее равновесие в функционировании системы гемостаза у плода и новорожденного с развитием тромбогеморрагических событий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: система гемостаза, новорожденные, преэклампсия, особенности функционирования, недоношенные новорожденные, беременность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Мустафин И.Г. и др. Функционирование системы гемостаза у новорожденных в норме и на фоне преэклампсии (обзор литературы). *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(2):199–205. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-199-205.

Hemostasis functioning in neonates: normal condition and condition in preeclampsia (literature review)

Е.Yu. Yupatov^{1,2}, T.E. Kurmanbaev³, I.G. Mustafin⁴, R.M. Nabiullina⁴, N.A. Safina⁴,
E.V. Frederiks⁵, M.D. Leonova⁵, A.T. Khaertdinov², N.I. Fattakhova², V.D. Starikova⁴

¹Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

²Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russian Federation

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

⁵Maternity Hospital No. 13, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Preeclampsia is one of the so-called major obstetrical syndromes and a cause of maternal and neonatal morbidity worldwide. In addition, preeclampsia increases the risk of maternal and neonatal cardiovascular disorders and cerebrovascular diseases in the future. During pregnancy, the pregnant mother undergoes significant changes in the functions of various organ systems to accommodate the developing fetus. The onset of preeclampsia can cause dysfunction of multiple organs and systems, including the homeostasis system. Its dysfunction is associated with the most serious thrombohemorrhagic complications (premature detachment of normally situated placenta, thrombosis, embolism, and bleeding). It is important to understand the relationship between the maternal and fetal homeostasis system functioning. The homeostasis system functioning in the fetus and newborn infant has specific characteristics expressed not only in the quantitative composition and the level of activity of its main links, but also in the qualitative composition, as well as in the functioning mechanisms which differ from those in adults. The above specific characteristics help to achieve an important balance in the homeostasis system functioning. Preeclampsia, associated conditions and complications can disturb the existing balance and homeostasis system functioning in the fetus and newborn infant with the development of thrombohemorrhagic complications.

KEYWORDS: homeostasis system, newborn infants, preeclampsia, specific characteristics of functioning, preterm newborn infants, pregnancy.

FOR CITATION: Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E., Mustafin I.G. et al. Hemostasis functioning in neonates: normal condition and condition in preeclampsia (literature review). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(2):199–205 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-199-205.

ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия — полисистемное осложнение беременности, развивающееся после 20 нед. гестации, характеризующееся гипертензией, протеинурией (более 0,3 г/л) и/или отеками¹ [1, 2]. Ежегодно в мире преэклампсия осложняет от 5 до 7% всех беременностей и является причиной более 70 тыс. случаев материнских смертей и 500 тыс. случаев антенатальной гибели плода. Кроме того, преэклампсия является основной причиной тяжелой материнской заболеваемости, госпитализаций в реанимационное отделение, кесарева сечения и недоношенности [1, 2]. Как правило, после родов наступает полная реверсия симптоматики, однако преэклампсия может впервые развиться и в послеродовом периоде. При этом, по данным различных авторов, послеродовая преэклампсия является ведущей причиной перинатальной заболеваемости в США [1]. Кроме того, преэклампсия — важный фактор риска сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний в послеродовом периоде не только у матери, но и у новорожденного [1–3]. В патогенезе преэклампсии, одного из «больших» акушерских синдромов, выделяют несколько важных звеньев, таких как системное повреждение эндотелия, оксидантный стресс и системный воспалительный ответ [1–3]. Каждое из звеньев патогенеза способствует нарушению функционирования системы гемостаза. При этом именно нарушения в функционировании системы гемостаза являются важной причиной неблагоприятных тромбогеморрагических исходов беременности, таких, например, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, тромбозы и эмболии. Важным является вопрос взаимосвязи изменений в системе гемостаза у матери и плода при преэклампсии [4, 5]. Есть данные о взаимосвязи аномальной плацентации с дефектами в сердечно-сосудистой системе новорожденных [6]. Однако количество публикаций, посвященных данной проблеме, ограничено. При написании данного обзора мы поставили цель провести поиск данных литературы для подтверждения гипотезы о влиянии преэклампсии у матери на состояние системы гемостаза у новорожденных.

Проведен анализ опубликованных полнотекстовых научных обзорных и оригинальных статей на иностранном (английском) и русском языках с использованием баз данных eLibrary, Google Scholar и PubMed за период 1989–2022 гг. Приоритет отдавался оригинальным статьям, посвященным исследованиям состояния системы гемостаза у новорожденных, а также его изменения при преэклампсии у матери.

Для поиска были использованы следующие ключевые слова: первичный гемостаз у новорожденных, вторичный гемостаз у новорожденных, функция эндотелия у новорожденных, преэклампсия и гемостаз у новорожденных, система фибринолиза у новорожденных, противосвертывающая система у новорожденных.

Система гемостаза — сложная равновесная структура, задачами которой является, с одной стороны, борьба с кровотечением, с другой — поддержание жидкого состояния крови. Принято различать первичный, или сосудисто-тромбоцитарный, гемостаз и вторичный, или плазменный, гемостаз. Плазменный гемостаз включает в себя систему

свертывания (коагуляции), противосвертывающую (антикоагулянтную) систему и систему фибринолиза [7, 8].

Первичный гемостаз осуществляется в результате взаимодействия между тромбоцитами и сосудистой стенкой, а также адгезивными белками, что приводит к образованию первичной «тромбоцитарной пробки». Неповрежденный эндотелий обладает антитромботическими свойствами, которые поддерживаются благодаря множеству факторов. Субэндотелиальный слой же обладает выраженными тромбогенными свойствами [7, 9].

Задачами вторичного гемостаза является образование фибрина для укрепления образовавшегося первичного тромба, с последующим его лизисом, а также контролем за системой плазменной коагуляции. Факторы системы коагуляции плазменного гемостаза являются зимогенами, т. е. предшественниками протеолитических ферментов, и циркулируют в кровотоке в неактивном состоянии. Большинство из них синтезируется в печени (за исключением III, IV и VIII факторов), где они проходят посттрансляционную модификацию под влиянием витамина К (витамин К-зависимое γ -карбоксилирование остатков глутаминовой кислоты), что позволяет им связывать ионы кальция и другие двухвалентные катионы и участвовать в процессе коагуляции [7, 9, 10]. Задачей антикоагулянтной системы является инактивация плазменных факторов системы коагуляции с целью локализации тромбообразования. Основными представителями антикоагулянтной системы являются антитромбин III, TFPI ((Tissue factor pathway inhibitor), элементы пути протеина С (протеин С, тромбомодулин, эндотелиальный рецептор протеина С), протеин Z-ингибитор протромбиназы (X фактора свертывания) [10]. Задачами системы фибринолиза, помимо растворения образовавшегося сгустка, является ограничение его размера. Лизис сгустка — ферментативный процесс, протекающий под влиянием плазмина, в результате которого происходит фрагментация фибрина с образованием продуктов его деградации, в частности D-димера. Плазмин синтезируется в печени в виде неактивного предшественника плазминогена, активируется при участии урокиназного (u-PA) или тканевого (t-PA) активатора плазминогена [11]. Следует отметить, что все три звена плазменного гемостаза активируются одновременно, однако скорость активации у них различна [7, 8].

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ПЕРВИЧНОГО ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Как указывалось выше, участниками первичного гемостаза являются тромбоциты, сосудистая стенка, а также адгезивные белки. Количество тромбоцитов у доношенных новорожденных не отличается от показателей у взрослых [12–14]. В исследовании S.E. Wiedmeier et al. [15] установлено, что во внеутробном периоде у новорожденных наблюдается два пика уровня тромбоцитов в периферической крови: через 2–3 нед. и 6–7 нед. после рождения. Установлено, что у здорового плода и новорожденного увеличено количество предшественников мегакариоцитов и их зрелых форм, однако их отличают меньший размер, низкая плоидность и низкая скорость образования протромбоцитов по сравнению со взрослыми. Средний

¹ Клинические рекомендации. Преэклампсия. Эклампсия. Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. 2021. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/637_1 (дата обращения: 24.06.2022).

объем тромбоцитов находится в пределах 7,0–9,0 фл и не отличается от уровня у взрослых. Уровень тромбопоэтина также не отличается от уровня у взрослых (в среднем 140 пг/мл) [12–15].

При ультраструктурном анализе установлено, что количество рецепторов к адгезивным белкам, таким как коллаген (GPIa/IIa), фактор фон Виллебранда (GPIb/IX/V), фибриноген, фибронектин (GPIIb/IIIa), не отличается от количества у взрослых, однако обнаружено, что среди циркулирующих тромбоцитов могут встречаться незрелые формы [12]. В одном исследовании было описано, что тромбоциты новорожденных имеют менее развитую структуру микротрубочек, меньшее количество ложноножек и α -гранул [16]. В исследовании N.T. Novgesen et al. [13] показано, что плотность расположения рецепторов GPIIb и GPIX у недоношенных новорожденных значительно ниже, чем у доношенных.

Установлено, что тромбоциты новорожденного имеют меньшее количество α_2 -адренорецепторов (примерно в 2 раза), однако к 2 мес. внеутробной жизни их количество соответствует уровню у взрослых [12, 17].

Количество рецепторов к тромбоксану, а также их аффинность не отличаются между недоношенными и доношенными новорожденными, а также взрослыми. Однако обнаружено снижение ответа тромбоцитов новорожденных на стимуляцию тромбоксаном и его аналогами. Запасы специфических гранул, богатых АДФ, АТФ и серотонином, сопоставимы с таковыми у взрослых, однако обнаружено снижение скорости высвобождения активных гранул тромбоцитами [12].

При исследовании агрегационной способности тромбоцитов установлено, что ответ на стимуляцию активаторов адгезии, таких как АДФ, адреналин, коллаген, тромбин и аналоги тромбоксана, был ниже, чем у взрослых, особенно у недоношенных новорожденных [12, 13]. Ответ на стимуляцию ристоцитином значительно выше, чем у взрослых, что связано с повышением количества и функциональной активности фактора фон Виллебранда у новорожденных [12, 18].

Также установлено, что в результате стимуляции активаторами адгезии на поверхности тромбоцитов снижено количество маркеров адгезии, что создает некоторую гипореактивность тромбоцитов новорожденных по сравнению со взрослыми. Длительность состояния гипореактивности, по данным разных авторов, различная: от 10 дней до 2 мес. Также установлено, что гипореактивность тромбоцитов не зависит от способа родоразрешения [19].

При исследовании адгезивной активности тромбоцитов установлено, что адгезия к коллагеновым субстратам не отличается от таковой у взрослых, а адгезия на белках внеклеточного матрикса — значительно выше. Последний факт объясняется изменением строения фактора фон Виллебранда у новорожденных [12, 18].

Вышеописанные изменения агрегационной и адгезивной активности тромбоцитов у новорожденных связаны с изменением передачи сигнала с рецепторов: тромбоксановые рецепторы на поверхности тромбоцитов связаны с фосфолипазой С через гетеротримерный белок G-Gq. В результате активации фосфолипазы С увеличивается количество вторичных передатчиков сигнала инозиттрифосфата и диацилглицерина, которые активируют поток ионов кальция в клетку и протеинкиназу С, в результате чего происходит высвобождение активных гранул [20, 21].

Установлено, что в тромбоцитах новорожденных процесс передачи сигнала нарушен, что связано со снижением активности ГТФазы. Последний факт объясняет уменьшение количества высвобожденных активных гранул тромбоцитов [21]. Снижение агрегации в ответ на адреналин связано с уменьшением количества α_2 -адренорецепторов, а снижение ответа на тромбин — со снижением экспрессии рецепторов PAR-1 и PAR-4 [22].

Онтогенетически различия в реактивности тромбоцитов у новорожденных и взрослых связаны с предотвращением тромбозов во время родов, когда наблюдается повреждение тканей и выброс адреналина [12, 23].

Прокоагулянтная активность тромбоцитов имеет некоторые особенности: количество микровезикул, богатых фосфатидилсеринном, а также его экспрессия на поверхности тромбоцитов выше, чем у взрослых, что создает прокоагулянтную среду, однако генерация тромбина значительно ниже, чем у взрослых [23, 24].

Фактор фон Виллебранда представляет собой гликопротеин, присутствующий в плазме крови, а также в эндотелии, мегакариоцитах и субэндотелиальной соединительной ткани. Его основная задача — активация адгезии тромбоцитов к субэндотелиальной поверхности, также он является белком-носителем коагулянтной активности фактора VIII [7, 18]. У новорожденных количество и активность фактора фон Виллебранда превышают значения у взрослых, эти изменения нормализуются к 6 мес. внеутробной жизни; активность металлопротеиназы ADAMTS-13 ниже по сравнению со взрослыми примерно на 50% [18].

Таким образом, у новорожденных наблюдается увеличение уровня и активности фактора фон Виллебранда и снижение — металлопротеиназы ADAMTS-13, которая вызывает его деградацию. Данный механизм считается физиологической реакцией на процесс родов, при этом тромбозы у здоровых новорожденных не развиваются. Однако если в процессе родов развивается внутриутробная гипоксия либо сепсис, то это увеличивает риск развития тромбозов [18].

Функция эндотелия у новорожденных также имеет свои особенности. Эндотелиальные клетки, выделенные из пуповинной крови на сроке гестации до 22 нед., слабо экспрессируют Р-селектин, важный маркер адгезии, его внутриклеточные запасы также снижены в зависимости от срока гестации. Установлена дифференцированная экспрессия селектинов: на ранних сроках гестации (примерно с 11 нед.) наблюдается экспрессия Р-селектина, а затем, к 32 нед. гестации, — Е-селектина [23–28]. Вышеописанные изменения снижают адгезивные свойства эндотелия. Также установлено, что эндотелиальные клетки новорожденных имеют высокую способность к экспрессии активных форм кислорода (АФК) и низкую — супероксиддисмутазы-2 (SOD2) и каталазы, которые являются основными инактиваторами образующихся АФК [29].

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ВТОРИЧНОГО ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ

Факторы свертывания начинают синтезироваться у плода с 10-й недели гестации. Циркулирующие материнские факторы системы коагуляции не проникают через плаценту в связи с их большим размером. Уровни факторов свертывания повышаются с увеличением срока гестации, однако к моменту родов не достигают уровня у взрослых

и детей старшего возраста [30, 31]. У доношенных новорожденных количество и активность К-зависимых факторов свертывания составляют примерно 50% от уровня у взрослых, достигая нормы примерно к 6 мес. внеутробной жизни [30–32].

Выше указывалось, что для синтеза многих факторов системы плазменной коагуляции необходим витамин К. Следует уделить отдельное внимание особенностям обмена витамина К у новорожденных. Витамин К — жирорастворимый витамин, существующий в трех формах: витамин К₁ (филлохинон), витамин К₂ (менахинон) и витамин К₃ (менадион). Витамин К₁ является основной циркулирующей формой и содержится в растительной пище, витамин К₂ содержится в животной пище, а также синтезируется кишечной флорой, витамин К₃ существует в виде официального препарата [33–35]. Дефицит витамина К у взрослых встречается крайне редко, однако у детей в связи с особенностями обмена ситуация несколько иная: во внутриутробный период плод получает витамин К от матери, однако уровень его достаточно низкий (ниже 0,02 нг/мл), грудное молоко содержит небольшие дозы витамина К, а за счет незрелости кишечной флоры эндогенный синтез его также снижен [33–35]. Все это создает субстрат для сниженного синтеза К-зависимых факторов, участвующих в функционировании системы плазменного гемостаза. Однако, несмотря на это, система плазменного гемостаза у новорожденного находится в состоянии своеобразного равновесия [33].

Установлено, что фибриноген у новорожденных имеет иное строение, чем у взрослых. Молекула фетального фибриногена на 1500 Да больше молекулы фибриногена у взрослых. Кроме того, установлено, что молекула фетального фибриногена содержит больше остатков силовых кислот, а также в 4 раза больше фосфора [36, 37]. Силовые кислоты связываются с ионами кальция, что уменьшает межмолекулярное отталкивание между фибриновыми волокнами и облегчает полимеризацию [36, 38]. В процессе полимеризации фетального фибриногена наблюдается высвобождение большого количества фибринопептида В и меньшего количества — фибринопептида А [36]. После дециализации фибриногена различий между полимеризацией фибриногена фетального и взрослого выявлено не было [36, 38]. Таким образом, отличия в строении молекулы фибриногена обуславливают иной механизм полимеризации, чем у взрослых. В связи с особенностями строения наблюдается замедление скорости полимеризации фибриногена в фибрин [38]. Вышеописанные изменения структуры фибриногена являются результатом посттрансляционной модификации. У взрослых схожее изменение структуры фибриногена наблюдается при циррозах печени [36].

В исследовании, проведенном P. Reverdiau-Moalic et al. [32] на 285 образцах пуповинной крови плодов на сроках гестации 19–38 нед., установлено, что на сроке 19–29 нед. беременности наблюдается сниженный уровень как факторов системы коагуляции, так и естественных антикоагулянтов, что создает своеобразный гемостатический баланс. На сроках гестации 30–38 нед. обнаружено незначительное повышение уровня факторов свертывания крови (до 25–30% от уровня у взрослых), при этом уровень факторов V, VII, VIII увеличивался до 45–50% от уровня у взрослых. Уровень антикоагулянтов составлял 20% от уровня у взрослых, за исключением уровня антитромби-

на III, который увеличивался до 37%. Низкие уровни К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), а также уровень протеинов С и S объясняется сниженным количеством витамина К у плода [32]. Этот факт также подтверждается крайне низким уровнем антигена PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence), который отражает уровень витамина К [32, 39]. Активность протеина С в постнатальном периоде составляет примерно 20% от уровня у взрослых и приходит к норме только в период полового созревания. При этом активность протеина S, кофактора протеина С, восстанавливается медленнее [40, 41]. Установлено, что у новорожденных протеин S находится в свободном состоянии за счет снижения уровня С4b фракции компонента, которая связывает протеин S [40]. Следует отметить, что в опытах на баранах установлено, что молекула протеина С имеет так называемую фетальную форму с большим количеством одноцепочечных молекул [42].

Активность антитромбина III (АТIII) у новорожденных также снижена по сравнению с активностью у взрослых [32, 37, 43]. АТ III — сериновая протеаза, наиболее мощный ингибитор тромбина и активированного X фактора свертывания (протромбиназы). Ингибирующий эффект АТ III усиливается в 1000 раз гепарином [7, 44, 45]. АТ III встречается в 2 изоформах: нативной и латентной. Латентная изоформа обладает антиангиогенным действием, а также связана с тяжелыми тромбозами. У новорожденных уровни латентной фракции увеличиваются соответственно возрасту: от 30% (от показателя активности у взрослых) в возрасте 1 год до 80% к 5 годам [43]. Кроме того, у взрослых АТ III циркулирует в двух гликоформах: α -АТ III, имеющий в структуре 4 сиалированных олигосахаридов, присоединенных к остаткам аспарагина; β -АТ III, имеющий в структуре 3 сиалированных олигосахаридов, присоединенных к остаткам аспарагина [45, 46]. У взрослых α -АТ III составляет 90–95% циркулирующего АТ, но β -АТ III обладает высоким сродством к гепаринам, поверхности эндотелия и является более мощным ингибитором тромбина [45]. Было также установлено, что АТ III является важным антиангиогенным фактором, способным подавлять ряд ангиогенных генов и активировать проангиогенные [47]. Гепарин, являющийся кофактором АТ III, потенцирует этот эффект, чем объясняется улучшение выживаемости у пациентов со злокачественными новообразованиями на фоне терапии гепаринами [48].

У новорожденных обнаруживается повышение почти в 2–3 раза уровня α_2 -макрोगлобулина (α_2 M) [37] — основного природного ингибитора протеаз, в том числе тромбина. Его количество в плазме составляет 2–4% от общего содержания белка в плазме, помимо участия в процессе гемостаза он также играет роль в процессе иммунитета и воспаления [37, 49]. Кроме этого, α_2 M выполняет роль молекулярного шаперона, способного выводить активированные под влиянием стресса или тепла белки, а также служит основным ингибитором металлопротеиназ [50, 51]. Таким образом, α_2 M по влиянию на гемостаз оказывает антикоагулянтное, прокоагулянтное и антифибринолитическое действие [37]. Следует отметить, что бессимптомная липидемия у детей связана с увеличением уровня α_2 M наряду с фибриногеном и плазминогеном [52].

В крови у новорожденных также обнаружено снижение активности TFPI (Tissue factor pathway inhibitor) [53].

Функционирование системы фибринолиза у новорожденных также имеет свои особенности. Обнаружено снижение уровня плазминогена, активности t-PA, нормальная

активность PAI-1 по сравнению со взрослыми. При этом в эксперименте активации плазминогена обнаружен медленный ответ на экзогенную урокиназу и t-PA. Также установлено снижение активности α_2 антиплазмина по сравнению с уровнем у взрослых на 25–50% [54, 55].

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Как указывалось выше, преэклампсия — важный фактор преждевременных родов и недоношенности, развития синдрома задержки роста плода и преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Функционирование системы первичного гемостаза у недоношенных новорожденных имеет свои особенности. Количество тромбоцитов у недоношенных несколько ниже, чем у доношенных, однако показатель находится в пределах нормы для взрослых — от 150 до $450 \times 10^9/\text{л}$. Во внутриутробном периоде на сроках гестации 18–30 нед. количество тромбоцитов также не отличается от нормы у взрослых (в среднем $205 \times 10^9/\text{л}$) [12, 13, 15, 23]. Имеются данные, что у недоношенных детей уровень тромбопоэтина выше, чем у доношенных. При этом также установлено, что у недоношенных новорожденных клетки — предшественники тромбоцитов более чувствительны к экзогенному тромбопоэтину, чем у доношенных [12, 23]. У недоношенных также обнаруживается снижение маркеров адгезии, особенно на сроках гестации менее 30 нед. Онтогенетически данный факт можно объяснить влиянием возрастной регуляции уровня тромбоцитов для предотвращения чрезмерной активации тромбоцитов в процессе ангиогенеза. Однако, с другой стороны, данный факт может способствовать развитию внутрижелудочковых кровотечений у недоношенных новорожденных. Выявленные изменения в уровне маркеров адгезии у недоношенных новорожденных сохраняются к 7-й неделе внеутробной жизни [12, 13, 15, 23]. Имеются также противоречивые данные о различиях в количестве фактора фон Виллебранда у доношенных и недоношенных новорожденных: ряд исследований сообщают о более высоких уровнях у недоношенных, ряд — у доношенных [18]. Следует отметить, что фактор фон Виллебранда является белком острой фазы, повышение его уровня наблюдается при стрессе и воспалении. Его уровни в перинатальном периоде зависят от течения процесса родов [56]. Установлено, что уровень металлопротеиназы ADAMTS-13 у недоношенных новорожденных примерно в 1,25 раза выше, чем у доношенных, и связан с гестационным возрастом и массой тела при рождении [18]. Функционирование системы вторичного гемостаза также имеет свои особенности: активность К-зависимых факторов свертывания составляет примерно 30% от уровня у взрослых [31].

В исследованиях, посвященных состоянию первичного гемостаза у новорожденных от матерей с преэклампсией, установлено наличие тромбоцитопении и снижения реактивности тромбоцитов, связанное с уменьшением количества рецепторов на поверхности тромбоцитов. Также установлено увеличение уровня фактора фон Виллебранда [17].

При наличии задержки внутриутробного роста плода отмечена тромбоцитопения, снижение активности агрегации тромбоцитов, стимулированной коллагеном и адреналином [57].

При развитии преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты у новорожденных отмечается нарушение функционирования коагуляционного звена системы гемостаза с развитием гиперактивации системы коагуляции, дисфункции системы фибринолиза и противосвертывающей системы вплоть до развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Степень выраженности вышеописанных изменений зависит от размера и длительности течения отслойки плаценты [58].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные литературы показывают, что система гемостаза у новорожденных в физиологических условиях имеет определенные особенности функционирования. Показано, что наличие преэклампсии у матери вызывает определенные изменения в функционировании системы гемостаза у новорожденного с развитием риска неблагоприятных тромбогеморрагических осложнений. Необходимо проведение дальнейших исследований для построения прогностических моделей патологии периода новорожденности у детей, рожденных от матерей с преэклампсией.

Литература / References

- Rana S., Lemoine E., Granger J.P., Karumanchi S.A. Preeclampsia: pathophysiology, challenges, and perspectives *Circ Res.* 2019;124(7):1094–1112. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
- Никитина Н.А., Сидорова И.С., Агеев М.Б. и др. Новые технологии в решении проблем преэклампсии. *Акушерство и гинекология.* 2022;10:5–13. DOI: 10.18565/aig.2022.10.5-13. [Nikitina N.A., Sidorova F.S., Ageev M.B. et al. New technologies in solving the problems of preeclampsia. *Obstetrics and Gynecology.* 2022;10:5–13 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2022.10.5-13.
- Jung E., Romero R., Yeo L. et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):S844–S866. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
- Николаева М.Г., Щеклеина К.В., Момот А.П. и др. Роль коагуляционного гемостаза в реализации ранней преэклампсии у пациенток низкого риска. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2022;16(4):391–400. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.324. [Nikolaeva M.G., Shchekleina K.V., Momot A.P. et al. The role of coagulation hemostasis for development of early-onset preeclampsia in low-risk patients. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2022;16(4):391–400 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2022.324.
- Мустафин И.Г., Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е. и др. Система гемостаза у беременных, рожениц и родильниц с преэклампсией. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(4):69–78. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168. [Mustafin I.G., Yupatov E.Yu., Kurmanbaev T.E. et al. Hemostasis in pregnant, parturient and puerperal women with preeclampsia. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(4):469–478 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.168.
- Mahadevan A., Tipler A., Jones H. Shared developmental pathways of the placenta and fetal heart. *Placenta.* 2022;S0143-4004(22)00481-7. DOI: 10.1016/j.placenta.2022.12.006.
- Palta S., Saroa R., Palta A. Overview of the coagulation system. *Indian J Anaesth.* 2014;58(5):515. DOI: 10.4103/0019-5049.144643.
- Зубаиров Д.М. Молекулярные основы свертывания крови. Казань: ФЭН; 2007. [Zubairov D.M. Molecular bases of blood clotting. Kazan: FEN; 2007 (in Russ.)].
- Lasne D., Jude B., Susen S. From normal to pathological hemostasis. *Can J Anaesth.* 2006;53:S2–11. DOI: 10.1007/BF03022247.
- O'Donnell J.S., O'Sullivan J.M., Preston R.J.S. Advances in understanding the molecular mechanisms that maintain normal haemostasis. *Br J Haematol.* 2019;186(1):24–36. DOI: 10.1111/bjh.15872.
- Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost.* 2018;16(4):652–662. DOI: 10.1111/jth.13957.

12. Israels S.J., Rand M.L., Michelson A.D. Neonatal platelet function. *Semin Thromb Hemost.* 2003;29(4):363–372. DOI: 10.1055/s-2003-42587.
13. Hovgesen N.T., Hviid C.V., Grevsen A.K. et al. Reduced platelet function in preterm neonates compared with term neonates. *Res Pract Thromb Haemost.* 2022;6(5):e12751. DOI: 10.1002/rth2.12751.
14. Davenport P., Sola-Visner M. Hemostatic challenges in neonates. *Front. Pediatr.* 2021;9:627715. DOI: 10.3389/fped.2021.627715.
15. Wiedmeier S.E., Henry E., Sola-Visner M.C., Christensen R.D. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol.* 2009;29:130–136. DOI: 10.1038/jp.2008141.
16. Saving K.L., Jennings D.E., Aldag J.C., Caughey R.C. Platelet ultrastructure of high-risk premature infants. *Thromb Res.* 1994;73:371–384. DOI: 10.1016/0049-3848(94)90039-6.
17. Politou M., Mougou V., Kollia M. et al. High-risk pregnancies and their impact on neonatal primary hemostasis. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(4):435–445. DOI: 10.1055/s-0039-3400258.
18. Strauss T., Elisha N., Ravid B. et al. Activity of von Willebrand factor and levels of VWF-cleaving protease (ADAMTS13) in preterm and full term neonates. *Blood Cells Mol Dis.* 2017;67:14–17. DOI: 10.1016/j.bcmd.2016.12.013.
19. Bednarek F.J., Bean S., Barnard M.R. et al. The platelet hyporeactivity of extremely low birth weight neonates is age-dependent. *Thromb Res.* 2009;124(1):42–45. DOI: 10.1016/j.thromres.2008.10.004.
20. Brass L.F., Manning D.R., Cichowski K., Abrams C.S. Signaling through G proteins in platelets: to integrins and beyond. *Thromb Haemost.* 1997;78:581–588.
21. Israels S.J., Cheang T., Robertson C. et al. A. Impaired signal transduction in neonatal platelets. *Pediatr Res.* 1999;45:687–691. DOI: 10.1203/00006450-199905010-00014.
22. Baker-Groberg S.M., Lattimore S., Recht M. et al. Assessment of neonatal platelet adhesion, activation, and aggregation. *Thromb Haemost.* 2016;14:815–827. DOI: 10.1111/jth.13270.
23. Margraf A., Nussbaum C., Sperandio M. Ontogeny of platelet function. *Blood Adv.* 2019;3(4):692–703. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024372.
24. Ngo A.T., Sheriff J., Rocheleau A.D. et al. Assessment of neonatal, cord, and adult platelet granule trafficking and secretion. *Platelets.* 2020;31(1):68–78. DOI: 10.1080/09537104.2019.1573314.
25. Mezu-Ndubuisi O.J., Maheshwari A. Role of the Endothelium in Neonatal Diseases. *Newborn (Clarksville).* 2022;1(1):1–30. DOI: 10.5005/jp-journals-11002-0025.
26. Wisgrill L., Muck M., Wessely I. et al. Endothelial cells of extremely premature infants display impaired immune response after proinflammatory stimulation. *Pediatr Res.* 2018;83:128–134. DOI: 10.1038/pr.2017.202.
27. Nussbaum C., Gloning A., Pruenster M. et al. Neutrophil and endothelial adhesive function during human fetal ontogeny. *J Leukoc Biol.* 2013;93:175–184. DOI: 10.1189/jlb.0912468.
28. Auvinen K., Jalkanen S., Salmi M. Expression and function of endothelial selectins during human development. *Immunology.* 2014;143:406–415. DOI: 10.1111/imm.1231.
29. Patel H., Chen J., Das K.C., Kavdia M. Hyperglycemia induces differential change in oxidative stress at gene expression and functional levels in HUVEC and HMVEC. *Cardiovasc Diabetol.* 2013;12:142. DOI: 10.1186/1475-2840-12-14.
30. Monagle P., Barnes C., Ignjatovic V. et al. Developmental haemostasis. Impact for clinical haemostasis laboratories. *Thromb Haemost.* 2006;95(2):362–372. DOI: 10.1160/TH05-01-0047.
31. Roberts J.C., Javed M.J., Lundy M.K. et al. Characterization of laboratory coagulation parameters and risk factors for intraventricular hemorrhage in extremely premature neonates. *Thromb Haemost.* 2022;20(8):1797–1807. DOI: 10.1111/jth.15755.
32. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G. et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus. *Blood.* 1996;88(3):900–906. PMID: 8704247.
33. Araki S., Shirahata A. Vitamin K deficiency bleeding in infancy. *Nutrients.* 2020;12(3):780. DOI: 10.3390/nu12030780.
34. Гордеева О.Б., Тепаев Р.Ф., Ботвиньева В.В. и др. Витамин К-зависимые геморрагические состояния у детей после периода новорожденности. *Гематология и трансфузиология.* 2016;61(1):54–56. DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-54-56.
- [Gordeeva O.B., Tepaev R.F., Botvineva B.B. et al. Vitamin K dependent hemorrhagic conditions in infants after the newborn period. *Gematologiya i transfuziologiya.* 2016;61(1):54–56 (in Russ.). DOI: 10.18821/0234-5730-2016-61-1-54-56.
35. Goncalves A., Margier M., Roi S. et al. Intestinal scavenger receptors are involved in vitamin K1 absorption. *J Biol Chem.* 2014;289:30743–30752. DOI: 10.1074/jbc.M114.587659.
36. Ignjatovic V., Ilhan A., Monagle P. Evidence for age-related differences in human fibrinogen. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2011;22(2):110–117. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328343312f.
37. Ignjatovic V., Mertyn E., Monagle P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations. *Semin Thromb Hemost.* 2011;37(7):723–729. DOI: 10.1055/s-0031-1297162.
38. Nellenbach K., Kyu A., Guzzetta N., Brown A.C. Differential sialic acid content in adult and neonatal fibrinogen mediates differences in clot polymerization dynamics. *Blood Adv.* 2021;5(23):5202–5214. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004417.
39. Ardell S., Offringa M., Ovelman C., Soll R. Prophylactic vitamin K for the prevention of vitamin K deficiency bleeding in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;2(2):CD008342. DOI: 10.1002/14651858.CD008342.pub2.
40. Ichiyama M., Inoue H., Ochiai M. et al. Diagnostic challenge of the newborn patients with heritable protein C deficiency. *J Perinatol.* 2019;39(2):212–219. DOI: 10.1038/s41372-018-0262-0.
41. Bacciedoni V., Attie M., Donato H. Thrombosis in newborn infants. *Arch Argent Pediatr.* 2016;114(2):159–166. DOI: 10.5546/aap.2016.eng.159.
42. Manco-Johnson M.J., Spedale S., Peters M. et al. Identification of a unique form of protein C in the ovine fetus: developmentally linked transition to the adult form. *Pediatr Res.* 1995;37(3):365–372. DOI: 10.1203/00006450-199503000-00019.
43. Chairati R., Trönnhagen I., Bremme K., Ranta S. Management and outcomes of newborns at risk for inherited antithrombin deficiency. *Thromb Haemost.* 2020;18(10):2582–2589. DOI: 10.1111/jth.14982.
44. Levi M. All heparins are equal, but some are more equal than others. *Thromb Haemost.* 2003;1(5):884–885. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00220.x.
45. Chan A.K., Berry L.R., Paredes N., Parmar N. Isoform composition of antithrombin in a covalent antithrombin-heparin complex. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003;309(4):986–991. DOI: 10.1016/j.bbrc.2003.08.109.
46. Picard V., Ersdal-Badju E., Bock S.C. Partial glycosylation of antithrombin III asparagine-135 is caused by the serine in the third position of its N-glycosylation consensus sequence and is responsible for production of the beta-antithrombin III isoform with enhanced heparin affinity. *Biochemistry.* 1995;34(26):8433–8440. DOI: 10.1021/bi00026a026.
47. Schedin-Weiss S., Richard B., Hjelm R., Olson S.T. Antiangiogenic forms of antithrombin specifically bind to the anticoagulant heparin sequence. *Biochemistry.* 2008;47(51):13610–13619. DOI: 10.1021/bi801656u.
48. Adcock D.M., Fink L.M., Marlar R.A. et al. The hemostatic system and malignancy. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2008;8(4):230–236. DOI: 10.3816/CLM.2008.n.030.
49. Vandooren J., Itoh Y. Alpha-2-macroglobulin in inflammation, immunity and infections. *Front Immunol.* 2021;14:12:803244. DOI: 10.3389/fimmu.2021.803244.
50. Baker A.H., Edwards D.R., Murphy G. Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci.* 2002;115:3719–372. DOI: 10.1242/jcs.00063.
51. French K., Yerbury J.J., Wilson M.R. Protease activation of alpha 2-macroglobulin modulates a chaperone-like action with broad specificity. *Biochemistry.* 2008;47(4):1176–1185. DOI: 10.1021/bi701976f.
52. Albisetti M., Chan A.K., McCrindle B.W. et al. Impaired fibrinolytic activity is present in children with dyslipidemias. *Pediatr Res.* 2004;55(4):576–580. DOI: 10.1203/01.PDR.0000112098.64368.8A.
53. Cvirn G., Gallistl S., Leschnik B., Muntean W. Low tissue factor pathway inhibitor (TFPI) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates. *Thromb Haemost.* 2003;1(2):263–268. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00081.x.
54. Corrigan J.J., Sleeth J.J., Jeter M., Lox C.D. Newborn's fibrinolytic mechanism: components and plasmin generation. *Am J Hematol.* 1989;32(4):273–278. DOI: 10.1002/ajh.2830320407.

55. Moiseiwitsch N., Brown A.C. Neonatal coagulopathies: A review of established and emerging treatments. *Exp Biol Med* (Maywood). 2021;246(12):1447-1457. DOI: 10.1177/15353702211006046.
56. Kulkarni A.A., Osmond M., Vapir M. et al. The effect of labour on the coagulation system in the term neonate. *Haemophilia*. 2013;19:533-538. DOI: 10.1111/hae.12115.
57. Kollia M., Iacovidou N., Iliodromiti Z. et al. Primary hemostasis in fetal growth restricted neonates studied via PFA-100 in cord blood samples. *Front Pediatr*. 2022;10:946932. DOI: 10.3389/fped.2022.946932.
58. Yin X., Chen Z., Yang L. et al. Coagulation function and placental pathology in neonates with placental abruption. *Int J Clin Exp Pathol*. 2018;11(2):604.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юпатов Евгений Юрьевич — к.м.н., заведующий кафедрой акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; доцент кафедры хирургических болезней Центра последипломного образования ИФМиБ ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420012, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74; ORCID iD 0000-0001-8945-8912.

Курманбаев Тимур Ерланович — к.м.н., старший преподаватель кафедры акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6, литера Ж; ORCID iD 0000-0003-0644-5767.

Мустафин Ильшат Ганеевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-9683-3012.

Набиуллина Роза Муллаяновна — к.м.н., доцент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0001-5942-5335.

Сафина Нелли Ахметовна — к.б.н., ассистент кафедры биохимии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-2231-3716.

Фредерикс Елена Вадимовна — врач акушер-гинеколог, главный врач СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»; 191124, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Костромская, д. 4; ORCID iD 0000-0002-2513-6209.

Леонова Маргарита Дмитриевна — врач акушер-гинеколог, заведующая родильным отделением СПб ГБУЗ «Родильный дом № 13»; 191124, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Костромская, д. 4; ORCID iD 0000-0002-3813-2995.

Хаертдинов Альберт Талгатович — к.м.н., врач акушер-гинеколог, заведующий родильным отделением медико-санитарной части ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420012, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74; ORCID iD 0000-0001-9081-9623.

Фаттахова Нурия Ильясовна — ординатор 1-го года обучения кафедры акушерства и гинекологии ИФМиБ ФГАУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420012, Россия, г. Казань, ул. Карла Маркса, д. 74; ORCID iD 0000-0002-4282-058X.

Старикова Валерия Даниловна — студентка 6-го курса медико-биологического факультета Казанского государственного медицинского университета; 420015, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0003-0961-3260.

Контактная информация: Курманбаев Тимур Ерланович, e-mail: timka_rus@inbox.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 03.02.2023.

Поступила после рецензирования 02.03.2023.

Принята в печать 28.03.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Evgeniy Yu. Yupatov — C. Sc. (Med.), associate professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420015, Russian Federation; Associate Professor of the Department of Surgical Diseases of the Center for Postgraduate Education Kazan Federal University; 74, Karl Marks str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8945-8912.

Timur E. Kurmanbaev — C. Sc. (Med.), senior lecturer of the Department of Obstetrics and Gynecology, S.M. Kirov Military Medical Academy; 6Zh, Academician Lebedev str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0644-5767.

Ilshat G. Mustafin — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9683-3012.

Rosa M. Nabiullina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5942-5335.

Nelli A. Safina — C. Sc. (Biol.), assistant of the Department of Biochemistry and Clinical Laboratory Diagnostics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2231-3716.

Elena V. Frederiks — obstetrician-gynecologist, Chief Physician, Maternity Hospital No. 13; 4, Kostromskaya str., St. Petersburg, 191124, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2513-6209.

Margarita D. Leonova — obstetrician-gynecologist, Head of the Delivery Department, Maternity Hospital No. 13; 4, Kostromskaya str., St. Petersburg, 191124, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3813-2995.

Albert T. Khaertdinov — C. Sc. (Med.), obstetrician-gynecologist, Head of the Delivery Department, Kazan Federal University; 74, Karl Marks str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9081-9623.

Nuria I. Fattakhova — 1st-year resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Kazan Federal University; 74, Karl Marks str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4282-058X.

Valeria D. Starikova — 6th-grade student of Medical and Biological Faculty, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0961-3260.

Contact information: Timur E. Kurmanbaev, e-mail: timka_rus@inbox.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 03.02.2023.

Revised 02.03.2023.

Accepted 28.03.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214

Особенности течения постнатальной цитомегаловирусной инфекции у доношенных детей. Наблюдения из клинической практики

А.С. Панченко, Е.В. Бем, Г.Н. Чумакова, И.В. Мызникова

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — самая распространенная вирусная инфекция в детском возрасте. Врожденная ЦМВИ до-вольно хорошо изучена, всегда вызывает настороженность неонатологов, имеет разнообразную клиническую картину после рождения ребенка. Определенные трудности в диагностике отмечаются у детей, которые имеют постнатальную ЦМВИ. Как правило, инфекция протекает бессимптомно или малосимптомно и не имеет особых серьезных клинических последствий в отличие от врожденной ЦМВИ, которая вызывает тугоухость, поражение ЦНС. Известно, что постнатальная инфекция опасна для детей с нарушенным иммунным ответом. Эту группу риска составляют недоношенные дети, главным образом с очень низкой и экстремально низкой массой тела, и доношенные дети с тяжелой сопутствующей врожденной и/или приобретенной патологией. Остается дискуссионным вопрос о путях инфицирования детей постнатальной ЦМВИ. Обсуждаются разнообразные клинические проявления постнатальной ЦМВИ, которая может протекать по типу ЦМВ-сепсис-подобного синдрома, гепатита, диареи, нейтропении. В постановке диагноза важны четкие лабораторные диагностические критерии. Всегда много вопросов у врача в отношении назначения специфического лечения ЦМВИ и методов профилактики постнатальной ЦМВИ у доношенных детей. В данном обзоре представлены клинические наблюдения постнатальной ЦМВИ у доношенных детей с сочетанной патологией, получающих лечение в условиях Перинатального центра СПбГПМУ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постнатальная цитомегаловирусная инфекция, цитомегаловирусный гепатит, тугоухость, диагностика, лечение, грудное молоко, новорожденные дети.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Панченко А.С., Бем Е.В., Чумакова Г.Н., Мызникова И.В. Особенности течения постнатальной цитомегаловирусной инфекции у доношенных детей. Наблюдения из клинической практики. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):206–214. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214.

Course patterns of postnatal cytomegalovirus infection in full-term infants. Cases in clinical practice

A.S. Panchenko, E.V. Bem, G.N. Chumakova, I.V. Myznikova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Cytomegalovirus infection (CMVI) is the most common viral infection in childhood. Congenital CMVI is quite well studied, always causes alertness of neonatologists, and has a diverse clinical picture after the birth of a child. Certain difficulties in diagnosis are noted in children who have postnatal CMVI. As a rule, the infection is asymptomatic or slightly symptomatic and has no special serious clinical consequences, unlike congenital CMVI, which causes hearing loss and central nervous system damage.

It is known that postnatal infection is dangerous for children with impaired immune system. This risk group consists of preterm infants, mainly with very low and extremely low body weight, and full-term infants with severe concomitant congenital and/or acquired pathology. The question of infecting ways for children with postnatal CMVI remains debatable. The article also discusses the various clinical manifestations of postnatal CMVI, which can occur according to the type of CMV-related sepsis-like syndrome, hepatitis, diarrhea, neutropenia.

The article highlights the importance of clear laboratory diagnostic criteria during establishing the diagnosis. There are always a lot of questions from the doctor regarding the prescription of specific treatment in CMVI and prevention methods of postnatal CMVI in full-term infants. This article also presents clinical case of postnatal CMVI in full-term infants with combined pathology receiving treatment in the conditions of the Perinatal center of St. Petersburg State Pediatric Medical University.

KEYWORDS: postnatal cytomegalovirus infection, cytomegalovirus hepatitis, hearing loss, diagnosis, treatment, breast milk, neonates.

FOR CITATION: Panchenko A.S., Bem E.V., Chumakova G.N., Myznikova I.V. Course patterns of postnatal cytomegalovirus infection in full-term infants. Cases in clinical practice. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):206–214 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-206-214.

ВВЕДЕНИЕ

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) — широко распространенная вирусная инфекция, вызываемая возбудителем β-герпесвирусов, характеризующаяся мно-

гообразными проявлениями от бессимптомного до генерализованного течения с тяжелым поражением ЦНС и других органов. Инфекция в популяции взрослых встречается до 80–90% и у абсолютного большинства протекает бес-

симптомно. Тяжелые формы ЦМВИ описаны при врожденной форме и постнатально приобретенной инфекции у недоношенных детей или у пациентов с ослабленным иммунитетом [1].

Врожденная ЦМВИ является самой распространенной внутриутробной инфекцией в развитых странах. Распространенность ЦМВИ приблизительно составляет 7 на 1000 новорожденных [2]. По данным метаанализа 77 исследований из 36 стран, в которых анализировали данные 515 646 младенцев в возрасте до 3 нед. жизни, частота встречаемости врожденной ЦМВИ составила 0,67%. Частота встречаемости ЦМВИ в странах с низким и средним уровнем дохода была в 3 раза выше, чем в странах с высоким уровнем дохода [3]. Замечено, что у детей с нейросенсорной тугоухостью ЦМВИ определяется в 25% случаях [3], у детей с детским церебральным параличом — в 9,6% [4], течение ЦМВИ ассоциируется с потенциальным риском аутизма [5]. Ряд авторов отметили, что у недоношенных детей или у пациентов с ослабленным иммунитетом, сочетанной тяжелой патологией встречаются клинические проявления ЦМВИ и в постнатальном периоде [1].

В пользу постнатального инфицирования ЦМВ говорят такие данные: инфекция развилась у младенца не ранее 14 дней после родов, при этом ребенок имеет отрицательный результат первого тестирования на ЦМВ, выполненный в течение первых 3 нед. жизни [6].

Пути передачи постнатальной ЦМВИ

Известны основные пути постнатальной передачи ЦМВ: через грудное молоко, горизонтальная передача (при уходе за детьми) и при переливании компонентов крови.

В 1967 г. был впервые выделен вирус из грудного молока, с этого времени изучается постнатальная передача ЦМВ через грудное молоко. Долгое время передача ЦМВ через грудное молоко доношенным детям рассматривалась исследователями как естественная иммунизация в связи с тем, что у доношенных детей не регистрировалось каких-либо клинических проявлений приобретенной ЦМВИ [4, 7].

Установлено, что реактивация ЦМВ у кормящей женщины может происходить локально (в клетках грудной железы). Таким образом вирус может передаваться через грудное молоко ребенку [6]. Было показано, что реактивация вируса в грудном молоке происходит примерно у 90% серопозитивных кормящих женщин. До конца не поняты механизмы локальной реактивации вируса в молочных железах ЦМВ-позитивных матерей, совпадающей с началом лактации [8]. При исследовании вирусной нагрузки грудного молока отмечено, что в молозиве ЦМВ не определяется или находится в очень малом количестве. ДНК ЦМВ в грудном молоке увеличивается и достигает максимума через 4–8 нед. после рождения ребенка, потом постепенно уменьшается и практически не выделяется после трехмесячного возраста ребенка [9]. ЦМВ в моче ребенка при постнатальном инфицировании определяется в возрасте от 4 до 12 нед., в среднем в 6–8 нед. Это означает, что ДНК ЦМВ не обнаруживается сразу в моче новорожденных, подвергшихся воздействию ЦМВ-положительного по результатам ПЦР грудного молока, и передача вируса от матери младенцу происходит через несколько недель [10]. По данным J.E. Lee et al. [11], вирусная нагрузка ЦМВ в грудном молоке увеличивалась и достигала пика на 3–5-й неделе после родов, а ДНК ЦМВ в моче большинства младенцев была обна-

ружена после шестинедельного возраста. Согласно данным, дети при инфицировании через грудное молоко могут выделять вирус от 3 нед. до 3 мес. после заражения, результаты ряда исследований свидетельствуют о выделении вируса до 4–8 лет [12]. Т.М. Lanzieri et al. [13] показали, что частота передачи ЦМВ через грудное молоко составляет до 19% у младенцев с очень низкой массой тела (ОНМТ). Дети получали необработанное грудное молоко от ЦМВ-позитивных матерей, у 10% младенцев развилась симптоматическая ЦМВИ, 4% младенцев страдали от ЦМВ-сепсис-подобного синдрома. Другое исследование показало, что около 20% недоношенных детей, находящихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТ), получавших нативное грудное молоко, инфицировались ЦМВ [14]. По данным Американской академии педиатрии (ААП), передача ЦМВ через грудное молоко у недоношенных детей — частая и недооцененная проблема, поскольку приблизительно у 2800 недоношенных в год развивается постнатальная ЦМВИ [13].

До последнего времени ААП рекомендовала грудное вскармливание всем детям в течение первых 6 мес. жизни, подчеркивая преимущества кормления грудным молоком недоношенных детей и отмечая, что ценность грудного вскармливания перевешивает риски клинических заболеваний, при этом не сообщалось о каких-либо долгосрочных отклонениях в развитии нервной системы. Однако в 2018 г. ААП предложила использовать кратковременную пастеризацию грудного молока для недоношенных детей, родившихся на сроке менее 32 нед. беременности, если мать имеет положительный к ЦМВ серологический статус [15].

Анализируя значимые триггеры инфицирования постнатальной ЦМВИ, исследователи выделяют такие факторы риска, как длительное кормление грудным молоком, высокая вирусная нагрузка, преждевременное излитие околоплодных вод, длительный безводный промежуток [16].

Другими потенциальными способами инфицирования ЦМВ могут быть прохождение через естественные родовые пути во время родов (вирус выделяется в родовых путях) и постнатальная горизонтальная передача. Было показано, что степень выделения ЦМВ в родовых путях незначительна по сравнению с грудным молоком и не считается основным источником постнатальной ЦМВИ [17, 18]. Горизонтальная передача ЦМВ, включая передачу инфекции от малыша к малышу, остается одним из ведущих способов заражения среди детей младшего возраста. Следует учитывать потенциальную возможность заражения вирусом при уходе за детьми или других домашних контактах [19].

Следующим возможным путем инфицирования ЦМВ является переливание препаратов крови и плазмы. До введения современных технологий по обработке крови сообщалось, что частота ЦМВИ, передаваемой при переливании крови, достигала 13–37% у пациентов с ослабленным иммунитетом [20]. ЦМВ-безопасная кровь означала донорство от ЦМВ-серонегативных индивидуумов. В 1990-х годах была введена лейкоредукция, которая считалась безопасной для передачи ЦМВ, так же как и кровь от ЦМВ-серонегативных доноров [21]. Известно, что ЦМВ в основном присутствует в лейкоцитах. Современные фильтры для лейкоредукции значительно снизили риск инфицирования ЦМВ в клеточных продуктах с 59 до 10% при переливании свежей крови, до 3% или менее при переливании лейкоредуцированных продуктов [22]. Использование безопасных в отношении ЦМВИ препаратов крови в виде се-

ронегативных к ЦМВ или лейкоредуцированных клеточных компонентов крови ($<1-5 \times 10^6$ лейкоцитов в единице) показало значительное влияние на этот риск, снизив трансфузионную передачу ЦМВ, по оценкам, на 93,1 и 92,3% соответственно. Однако 1,2–3,0% пациентов, получающих «безопасные» в отношении ЦМВ препараты, имеют высокий риск заражения ЦМВИ [23]. Изучив возможные пути передачи постнатальной ЦМВИ, американские исследователи пришли к выводу, что трансфузия ЦМВ-серонегативных и лейкоредуцированных продуктов крови эффективно предотвращает передачу ЦМВИ недоношенным детям. С.Д. Josephson et al. [16] показали, что переливание лейкоредуцированной крови от ЦМВ-серонегативных доноров полностью предотвращало передачу ЦМВ через трансфузию в большой выборке из 539 младенцев с ОНМТ (масса тела ≤ 1500 г), в которой было проведено 2061 переливание крови 310 младенцам. Почти все (27 из 28; 96%) случаи постнатальной ЦМВИ были связаны с кормлением нативным грудным молоком, которое было положительным на ДНК ЦМВ. В то же время в связи с дороговизной метода и сложностью подбора ЦМВ-серонегативных доноров исследователи задаются вопросом о целесообразности проведения и лейкоредукции и тестирования доноров на ЦМВ.

В исследовании, выполненном в Канаде [24], показано, что лейкоредукция препаратов крови, используемых для переливания, эффективна в профилактике ЦМВИ. Подтвержденных случаев посттрансфузионной ЦМВИ среди пациентов, которым выполнялась трансплантация органов, не было зарегистрировано при наблюдении за ними в течение 11 лет [24]. Международные рекомендации по лечению и профилактике ЦМВ при трансплантации солидных органов, принятые в 2018 г., рекомендуют использование либо лейкоредуцированных, либо серонегативных препаратов крови, содержащих ЦМВ, но не комбинированную стратегию у реципиентов органов [25]. Исследователи считают, что скрининг на ЦМВ-серонегативную кровь может быть затруднен с точки зрения логистики, особенно в регионах, где высока частота инфицирования ЦМВ и невелик пул ЦМВ-серонегативных доноров. В Канаде было принято решение больше не проводить дополнительный скрининг на ЦМВ-серонегативную кровь при трансплантации органов, за исключением ведения реестра редких случаев внутриутробного переливания [24].

Существует и альтернативное мнение. Так, К.Г. Badami et al. [21] считают, что, хотя лейкоредукция очень эффективна при удалении лейкоцитов, связанных с ЦМВ, она не может удалить ЦМВ, присутствующий в плазме. В исследовании М. Bianchi et al. [26] показано, что одной лейкоредукции недостаточно для снижения риска ЦМВИ, передаваемой при переливании препаратов крови новорожденным детям. В течение пяти лет в неонатальной клинике Рима для лечения 729 новорожденных детей было сделано в общей сложности переливание 4268 единиц крови (2626 доз эритроцитарной массы, 1642 дозы тромбоцитарной массы). Инфицирование ЦМВ произошло у 10 (0,9%) новорожденных детей, причем все дети были недоношенные с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Исследователи подчеркивают, что, кроме ЦМВИ, не было зарегистрировано никаких других инфекций, передаваемых трансфузионно. Наблюдаемые дети никогда не получали материнского молока, поэтому заражение через грудное молоко было исключено [26]. Для окончательного принятия решения о необходимости использования ЦМВ-серонегативных

доноров необходимо проведение двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования, сравнивающего эффективность использования лейкоредуцированных и ЦМВ-серонегативных препаратов крови относительно только лейкоредуцированных препаратов крови в профилактике посттрансфузионной ЦМВИ у младенцев с ОНМТ и ЭНМТ [27].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСТНАТАЛЬНОЙ ЦМВИ

В отличие от врожденной ЦМВИ, постнатальная ЦМВИ, как правило, протекает бессимптомно и не имеет особых серьезных клинических последствий (тугоухость, поражение ЦНС и др.). Постнатальная инфекция в первую очередь опасна для детей с факторами риска — это недоношенные дети с ОНМТ, ЭНМТ и доношенные дети с тяжелой и сопутствующей врожденной или приобретенной патологией, для которых заражение ЦМВ через грудное молоко или другим путем может привести к серьезным заболеваниям [28].

Почему доношенные дети редко болеют ЦМВИ? Это можно объяснить тем, что происходит передача защитных материнских антител, поэтому у доношенных детей редко развивается симптоматическая ЦМВИ без какой-либо альтернативной причины для нарушения иммунитета [29].

Как было сказано выше, группу высокого риска подвергшихся развитию серьезных симптомов и последствий после заражения постнатальной ЦМВИ составляют недоношенные дети. Объясняется это отсутствием пренатально приобретенных антител к ЦМВ в сочетании с присутствием ЦМВ в грудном молоке, что увеличивает риск заражения через грудное молоко у недоношенных детей [30].

Клинические проявления постнатальной ЦМВИ начинаются обычно на 2–3-м месяце жизни ребенка и отличаются от симптомов врожденной ЦМВИ. Одним из проявлений постнатальной ЦМВИ является ЦМВ-сепсис-подобный синдром, который протекает с апноэ, брадикардией, серостью кожных покровов. Симптомы сепсиса, включая пневмонию, гепатит и нейтропению/тромбоцитопению, наблюдаются примерно у 15% новорожденных с ОНМТ. Также возможно развитие острого гепатита, гепатоспленомегалии, пневмонии. Редко у младенцев с ЦМВИ развиваются энтероколит, желтуха с холестаазом, лимфаденопатия [6]. Симптомы интерстициальной ЦМВ-пневмонии схожи с симптомами других типов атипичной пневмонии. У детей раннего возраста при общем удовлетворительном состоянии может отмечаться упорный приступообразный сухой кашель, при этом физикальные данные скудные, на рентгенограммах органов грудной клетки отмечается усиление легочного рисунка, снижение прозрачности легких в виде «матового стекла». При прогрессировании состояния у детей нарастают одышка инспираторного или смешанного характера, слабость, анорексия, лихорадка [31]. Часто отмечается несоответствие клинической и морфологической картины. Клиническое течение часто длительное (до нескольких месяцев), иногда требуется искусственная вентиляция легких, на этом фоне присоединяется тяжелая бактериальная инфекция. У детей, погибших в первое полугодие жизни (чаще в возрасте 1–4 мес.), страдавших ЦМВИ, одно из первых мест по частоте поражения занимает патология легких, выявляемая в 20–67% случаев. При патологоанатомическом исследовании у детей отме-

чались незрелые и дистелектатические легкие, интерстициальный отек и васкулит [32]. По данным метаанализа было показано, что постнатальная ЦМВИ у недоношенных детей с ОНМТ связана с повышенным риском развития бронхолегочной дисплазии (БЛД) [33].

Следующим клиническим проявлением постнатальной ЦМВИ является гепатит, при котором развиваются гепатоспленомегалия, желтуха и повышается уровень трансаминаз. Имеются сообщения о тяжелых проявлениях гепатита с системным поражением, портальной гипертензией и прогрессированием заболевания до цирроза печени [34]. Однако ЦМВ-гепатит чаще протекает в легкой форме и имеет хороший исход у иммунокомпетентных пациентов. В исследовании, проведенном в Корее [35], из 132 младенцев с ЦМВ-поражением печени, средний возраст которых составил 8,5 мес., 55,3% были в возрасте до 3 мес. на время начала заболевания и 44,7% — старше 3 мес., на грудном вскармливании находились 41,7% детей. Отмечалась скудность жалоб и клинической симптоматики, у части детей самочувствие не страдало, в клинической картине у 40% детей наблюдалась лихорадка, у 20% пациентов младше 3 мес. — длительная желтуха, единичные случаи диареи и рвота. Признаки холестаза наблюдались у 52% детей, средняя продолжительность гипербилирубинемии составила 8 нед. У детей были изменения в биохимических показателях крови: общий билирубин от 1,88 до 376 мкмоль/л (медиана 33 мкмоль/л), прямой билирубин от 0,51 до 126,54 мкмоль/л (медиана 18,81 мкмоль/л), АСТ от 22 до 1838 Ед/л (медиана 219 Ед/л), АЛТ от 5 до 1517 Ед/л (медиана 251 Ед/л). В 97% случаев было повышение уровней щелочной фосфатазы и гамма-глутамилтрансферазы (ГТТ). Продолжительность повышения уровня АЛТ и АСТ варьировала от 2 до 48 нед. В 38% случаев у детей наблюдалась анемия, в 15% — лейкоцитоз, в 47% — моноцитоз, в 23,5% — лимфоцитоз. Ни у одного из детей не отмечалось тромбоцитопении и коагулопатии. На фоне терапии ЦМВ-гепатита наблюдался благоприятный клинический исход [35]. В Японии были проанализированы клинико-диагностические данные 26 младенцев с проявлениями ЦМВ-гепатита [36]. Клинические симптомы при поступлении включали лихорадку (62%), рвоту (15%), снижение аппетита и диарею. Ни у одного пациента не было желтухи или коагулопатии, уровень АЛТ в сыворотке крови от 71 до 1689 Ед/л (в среднем 574 Ед/л), продолжительность нарушения функции печени сохранялась более 3 мес. более чем у 50% пациентов, все дети выздоровели в течение нескольких лет.

Патогенез, особенности течения и лечение ЦМВ-гепатита у пациентов с ослабленным иммунитетом хорошо изучены, в то время как поражение печени при ЦМВИ у младенцев с нормальным иммунитетом изучено плохо [37]. Так, анализ течения ЦМВ-гепатита у 49 турецких детей (средний возраст $5,81 \pm 3,49$ мес.) с нормальным иммунным статусом показал, что при поступлении в стационар у детей отмечались следующие симптомы: длительная желтуха у 14 (28,57%) из 49 детей, диарея у 11 (22,44%) из 44 детей, рвота у 5 (10,2%) из 49 детей, вздутие живота у 14 (28,57%) из 49 пациентов. У 14 (28,57%) пациентов не было активных жалоб, но отмечались изменения в лабораторных показателях [37]. При клиническом осмотре детей были диагностированы гепатомегалия у 42,8%, желтуха у 30,6%, спленомегалия у 20,4%, задержка роста у 6,12%, микроцефалия у 4,08%, хориоретинит у 2,04%. При физикальном осмотре 7 пациентов не было выявлено патологии. У всех

пациентов отмечалось повышение уровня трансаминаз. Уровень АСТ варьировал от 64 до 2950 Ед/л (в среднем $300,1 \pm 476,3$ Ед/л) и уровень АЛТ — между 69 и 2085 Ед/л (в среднем $256,6 \pm 350,4$ Ед/л). Повышенный уровень билирубина определялся у 19 (38,7%) из 49 детей. Среднее значение уровня ГТТ составляло $146,48 \pm 118,20$ (18–566) Ед/л, повышенный уровень ГТТ был определен у 26 (53,06%) из 49 детей. Гепатит осложнился развитием холестаза у 8 (26,5%) пациентов, восстановление функции печени составляло в среднем $53,92 \pm 40,8$ дня. Ни одному из детей не проводилась биопсия печени.

Поражение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является необычным проявлением ЦМВИ у иммунокомпетентных детей [38]. Постнатальное инфицирование доношенного новорожденного, как правило, протекает бессимптомно, но в редких случаях вызывает развитие тяжелого ЦМВ-энтероколита. ЦМВИ может вызывать рецидивы кишечных заболеваний у младенцев, страдающих воспалительными заболеваниями кишечника [39]. P.K. Sue et al. [18] проанализировали 23 случая постнатальной ЦМВИ с поражением кишечника и показали, что средний возраст начала клинических проявлений составил 2,5 мес., среди пациентов чаще встречались мальчики, дети родились без задержки внутриутробного развития, недоношенности и не имели предшествующего инфекционного анамнеза. Большинство (14 (72%) из 20) пациентов находились исключительно на грудном вскармливании во время болезни, у трех на момент предъявления жалоб была аллергия на белок коровьего молока, у четырех детей — дефицит прибавки веса. У пациентов выявили жидкую водянистую (50%), кровянистую диарею (50%), продолжительность которой составляла до 13 дней. У детей отмечался выраженный лейкоцитоз (средний показатель лейкоцитов на момент начала заболевания составил $19,4 \times 10^9$ /л) и тромбоцитоз (среднее количество тромбоцитов составило 545×10^9 /л). Все пациенты были госпитализированы, 59% детей получили противовирусную терапию ганцикловиром, большинство (82%) пациентов полностью выздоровели. У трех пациентов отмечалось осложнение (перфорация, стриктура толстой кишки), один младенец умер, диагноз был поставлен при вскрытии [18]. G. Ekema et al. [40] представили клиническое наблюдение ЦМВИ с поражением ЖКТ у новорожденного, у которого развилась стриктура толстой кишки и проявилась клиническая картина, сходная с болезнью Гиршпрунга. Поражение кишечника представляло собой локализованную сегментарную ЦМВИ толстой кишки, при которой воспалительные изменения преобладали над гистологическими данными. Аналогичный случай описали S. Kumar et al. [41]: у пятимесячного ребенка интраоперационно была обнаружена стриктура толстой кишки в нисходящей ободочной кишке, которая по гистопатологии была классической для ЦМВИ.

Постнатальная ЦМВИ ассоциируется с повышенным риском развития некротического энтероколита (НЭК) у недоношенных детей с ОНМТ и ЭНМТ. По данным американских исследователей, частота НЭК была почти в 3 раза выше в группе с постнатальной ЦМВИ по сравнению с контрольной группой. Все недоношенные дети получали грудное молоко ЦМВ-серопозитивных матерей, показана корреляция между высоким содержанием ЦМВ в материнском грудном молоке и повышенным риском развития НЭК [42]. При тяжелом течении ЦМВ-воспаления кишки возможно возникновение осложнений, требующих

хирургического вмешательства. Если диагностика ЦМВИ основывается только на обнаружении ЦМВ в резецированном или биопсийном материале, происходит недооценка роли ЦМВ в заболеваемости недоношенных [39]. Наличие характерных гистологических изменений (гигантские клетки с внутриядерными и цитоплазматическими включениями, напоминающие «совиный глаз») с иммуногистохимическим подтверждением в резецированных фрагментах кишки, биопсийном или аутопсийном материале в сочетании с обнаружением вируса в биосредах позволяет считать ЦМВ этиологическим фактором воспалительного процесса [43]. ЦМВ-энтероколит следует заподозрить у младенцев с пролонгированной секреторной диареей и непереносимостью кормления в качестве дополнения к стандартным алгоритмам [44]. Прямых доказательств наличия ЦМВ в слизистой оболочке ЖКТ может быть немного, особенно если воспаление было давним. Быстрый ответ на введение ганцикловира при ЦМВ-энтероколите следует рассматривать в качестве дополнительного диагностического и терапевтического инструмента [45]. Лабораторные проявления постнатальной ЦМВИ характеризуются следующими показателями: тромбоцитопения, нейтропения, повышение уровня трансаминаз, прямого билирубина, умеренное повышение уровня С-реактивного белка (СРБ). Довольно часто лабораторные изменения в крови являются единственными проявлениями постнатальной ЦМВИ, поэтому есть рекомендации, в которых предлагается недоношенных детей с признаками супрессии костного мозга тестировать на ЦМВИ. Постнатальная ЦМВИ является одной из наиболее распространенных причин длительной нейтропии [46]. Согласно исследованию К. Hamprecht et al. [47] у 17 (52%) из 33 инфицированных младенцев наблюдались нейтропения, тромбоцитопения или гепатопатия и у 4 (12%) детей развился сепсис-подобный синдром.

Диагностика постнатальной ЦМВИ

Для диагностики постнатальной ЦМВИ рекомендуется исследовать мочу и слюну методом ПЦР на ЦМВ не ранее, чем через 3 нед. после родов. Следующим условием постановки диагноза постнатальной инфекции является отрицательный результат на ЦМВ методом ПЦР, полученный в течение первых 3 нед. жизни, тогда последующий положительный результат подтверждает наличие именно постнатальной ЦМВИ. В западных странах используют сухое пятно для определения ДНК ЦМВ для исключения внутриутробного заражения. Предложен другой вариант подтверждения именно постнатального инфицирования — это отсутствие активной ЦМВИ у матери (IgG высокой avidности, IgM(-)). В 2019 г. исследователями из Оксфорда были предложены следующие показания для обследования на постнатальную ЦМВИ: срок гестации <32 нед., масса тела при рождении <1500 г, кормление грудным молоком ЦМВ-серопозитивной матери, клинико-рентгенологические признаки пневмонии, НЭК, лентикюлостриарная васкулопатия, кисты герминального матрикса [6].

Лечение постнатальной ЦМВИ

Доказательства эффективности противовирусного лечения детей с постнатальной ЦМВИ ограничены [48]. Специфическую терапию ЦМВИ проводят детям при наличии тяжелого поражения органов и систем, включая гепа-

тит, супрессию костного мозга (анемия, нейтропения, тромбоцитопения), тяжелые поражения ЖКТ, пневмонию или обострение БЛД, сепсис-подобный синдром. Лечение проводится теми же лекарственными средствами и в тех же дозах, как и при врожденной ЦМВИ: ганцикловир (в дозе 6 мг/кг 2 р/сут внутривенно) или валганцикловир (16 мг/кг 2 р/сут перорально) в среднем в течение 4–6 нед. Возможно назначение гипериммунного глобулина, содержащего анти-ЦМВ антитела. Необходимо проводить тщательный мониторинг на предмет нежелательных явлений, а также измерять уровень лекарственного средства в крови, если это возможно. Опыт ведущих педиатров и инфекционистов Великобритании показывает, что клинически прагматичный подход заключается в проведении противовирусного лечения двухнедельными блоками, и в идеале это должно осуществляться при поддержке детского инфекциониста. Цитомегаловирусную нагрузку в крови следует еженедельно проверять [6]. Если симптомы заболевания сохраняются и продолжает выделяться вирус в крови, то лечение может быть продолжено в течение еще двух недель. Редко необходимо проведение лечения более чем 8 нед. [49].

Исходы постнатальной ЦМВИ

Показано, что у детей с постнатальной ЦМВИ увеличен риск развития БЛД, при этом риск развития нейросенсорной тугоухости не ассоциируется с постнатальной ЦМВИ. При долгосрочном наблюдении за детьми с перенесенной постнатальной ЦМВИ отмечались нарушения когнитивных и моторных функций в сравнении с неинфицированными детьми [50].

Представляем анализ серии клинических наблюдений детей, находившихся на лечении и обследовании в Перинатальном центре (ПЦ) СПбГПМУ. В анализ включены истории развития четырех доношенных детей (гестационный возраст $38,7 \pm 1,5$ нед.), у которых была диагностирована постнатальная ЦМВИ. Диагностика ЦМВИ проводилась методом ПЦР с определением ДНК ЦМВ в моче, крови и слюне. Врожденный характер ЦМВИ был исключен, так как первое обследование на ЦМВ было сделано в возрасте до 21 дня жизни ребенка, ДНК ЦМВ не была обнаружена ни в одной из сред, по тяжести состояния дети не получали грудного вскармливания. Массо-ростовые показатели соответствовали сроку гестации (масса тела при рождении $3410 \pm 301,77$ г, длина тела при рождении $52,5 \pm 0,8$ см). Состояние всех детей при рождении расценивалось как тяжелое или средней тяжести, обусловленное сочетанной патологией с рождения, в дальнейшем все дети были переведены в ПЦ СПбГПМУ, находились в ОРИТ и отделении патологии новорожденных. При анализе клинической патологии отмечено: у первого ребенка после рождения была тяжелая врожденная пневмония с пневмотораксом, хилотораксом и врожденная дисфункция коры надпочечников; у второго ребенка с рождения диагностирована острая кишечная непроходимость (заворот кишки) с последующей резекцией тонкой кишки, тяжелая бактериальная инфекция; у третьего ребенка — болезнь Гиршпрунга (оперативное лечение) и бактериальная инфекция; у четвертого новорожденного — синдром Дауна, врожденный порок сердца (атриовентрикулярный ствол), недостаточность кровообращения 2А. Все дети имели сопутствующую сочетанную патологию в неонатальном периоде (см. таблицу). На фоне проведенного комплексного лечения (симптоматическая,

Таблица. Клинико-лабораторная характеристика исследуемых пациентов**Table.** Clinical and laboratory characteristics of the examined patients

Параметр Parameter	Пациент / Patient			
	1	2	3	4
Срок гестации, нед. Gestation period, week	37	39	39	40
МТ, г / BW, g	3200	3200	3840	3400
ДТ, см / BL, cm	52	52	53	52
Шкала Апгар на 1/5 минуте 1-minute/5-minute Apgar score	5/8	6/7	8/9	7/8
Основной клинический диагноз Main clinical diagnosis	Врожденные адреногенитальные нарушения, связанные с дефицитом ферментов: врожденная дисфункция коры надпочечников, неverified форма / Congenital adrenal hyperplasia associated with enzyme deficiency: congenital dysfunction of the adrenal cortex of unconfirmed form	Бактериальная инфекция неуточненная Unspecified bacterial infection	Болезнь Гиршпрунга, ректальная форма / Hirschsprung disease, rectal form Операции: эндоректальная биопсия прямой кишки по Свенсону / Surgeries: endorectal biopsy according to the Swenson's procedure Трансанальное низведение сигмовидной кишки / Transanal endorectal pull-through	Синдром Дауна / Down syndrome Врожденный порок сердца: атриовентрикулярный канал, полная форма, открытый артериальный проток Congenital heart disease: complete atrioventricular septal defect, patent ductus arteriosus
Сопутствующая патология Concomitant pathology	Бактериальная инфекция / Bacterial infection Перинатальная энцефалопатия Perinatal encephalopathy Анемия тяжелой степени / Severe anemia Тяжелая БЭН (дефицит МТ 31%) Severe PEU (31% of underweight) Хилусный выпот / Chylothorax Врожденная пневмония / Congenital pneumonia ДВС-синдром / DIC-syndrome Гемоторакс / Hemothorax Вторичный иммунодефицит Secondary immunodeficiency	Носитель энтеростомы (заворот кишок) / Carrier of enterostomy (twisted bowel) Тяжелая БЭН / Severe PEU (32% of underweight) Анемия тяжелой степени / Severe anemia Тромбоцитопения Thrombocytopenia Гиперферментемия Hyperfermentemia	Открытое овальное окно Patent foramen ovale Анемия легкой степени тяжести / Mild anemia Бактериальная инфекция неуточненной этиологии Unspecified bacterial infection Клостридиальная инфекция Clostridial infection	Синдактилия 2, 3, 4 пальцев стоп и 2, 3 пальцев кистей Syndactyly of 2, 3, 4 toes and 2, 3 fingers Пупочная грыжа / Umbilical hernia Тяжелая БЭН (дефицит МТ 38%) / Severe PEU (38% of underweight) Врожденная пневмония Congenital pneumonia
Сроки постановки ЦМВИ / Terms of establishing CMVI	2 мес. 17 дней 2 months 17 days	3 мес. 7 дней 3 months 7 days	4 мес. 4 months	2 мес. 2 months
Клинические проявления постнатальной ЦМВИ Clinical manifestations of postnatal CMVI	Инфекционный токсикоз, лихорадка, бледно-серая кожа, субиктеричность, дыхательная недостаточность, десатурация, увеличение печени, селезенки / Infectious toxicosis, fever, pale and gray skin, subicteric skin, respiratory failure, desaturation, enlarged liver and spleen	Инфекционный токсикоз, лихорадка, кишечная недостаточность, увеличение печени, селезенки / Infectious toxicosis, fever, intestinal failure, enlarged liver and spleen	Интестинальная недостаточность, увеличение печени, селезенки / Intestinal failure, enlarged liver and spleen	Инфекционный токсикоз, тахипноз, десатурация, интестинальные нарушения, вздутие живота, увеличение печени, селезенки Infectious toxicosis, tachypnea, desaturation, intestinal disorders, abdominal distention, enlarged liver and spleen
Общий анализ крови Complete blood count	Анемия (гемоглобин 95–99 г/л), лейкопения (2,4–5,2·10 ⁹ /л), тромбоцитопения (85–120·10 ⁹ /л) / Anemia (Hb 99–95 g/L), leukopenia (2,4–5,2·10 ⁹ /L), thrombocytopenia (85–120·10 ⁹ /L)	Анемия (гемоглобин 78–80 г/л), лейкопения (4,0–5,0·10 ⁹ /л), тромбоцитопения (73–118·10 ⁹ /л) Anemia (Hb 78–80 g/L), leukopenia (4,0–5,0·10 ⁹ /L), thrombocytopenia (73–118·10 ⁹ /L)	Анемия (гемоглобин 93 г/л) Anemia (Hb 93 g/L)	Тромбоцитопения (73–118·10 ⁹ /л) Thrombocytopenia (73–118·10 ⁹ /L)

Окончание таблицы

Table (continued)

Параметр Parameter	Пациент / Patient			
	1	2	3	4
Биохимические показатели крови / Blood chemistry value	Повышение активности АЛТ (86–210 Ед/л), АСТ (42–216 Ед/л), прямая гипербилирубинемия, повышение уровня триглицеридов (3,82 ммоль/л), С-реактивного белка (42–22 мг/л) / High ALT (86–210 IU/L), high AST (42–216 IU/L), direct hyperbilirubinemia, high triglycerides (3,82 mmol/L), high C-reactive protein (42–22 mg/L)	Повышение активности АЛТ (135 Ед/л), АСТ (168 Ед/л), уровня С-реактивного белка (до 381 мг/л) / High ALT (135 IU/L), high AST (168 IU/L), high C-reactive protein (up to 381 mg/L)	Повышение АЛТ (1089 Ед/л), АСТ (528 Ед/л) / High ALT (1089 IU/L), high AST (528 IU/L)	Повышение С-реактивного белка 47,2 мг/л, АЛТ (760 Ед/л), АСТ (919 Ед/л), прямая гипербилирубинемия, снижение альбумина (23 г/л) / High C-reactive protein (47,2 mg/L), high ALT (760 IU/L), high AST (919 IU/L), direct hyperbilirubinemia, low albumin (23 g/L)
Лечение / Treatment	Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный / Human cytomegalovirus immunoglobulin	Ганцикловир, иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный / Ganciclovir, human cytomegalovirus immunoglobulin	Иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный, интерферон альфа-2в / Human cytomegalovirus immunoglobulin, interferon alpha-2b	Ганцикловир, иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный / Ganciclovir, human cytomegalovirus immunoglobulin

Примечание. БЭН — белково-энергетическая недостаточность, МТ — масса тела, ДТ — длина тела.

Note. PEU — protein-energy undernutrition, BW — body weight, BL — body length.

патогенетическая или хирургическая терапия) заболевавший в ПЦ СПбГПМУ состояние детей было стабильным. На 3–4-м месяце жизни у младенцев отмечалось ухудшение общего состояния: у трех детей появились симптомы инфекционного токсикоза (серый оттенок кожи, брадикардия, апноэ, десатурация), у двух детей отмечалось повышение температуры выше 38,5 °С. При осмотре отмечалось увеличение печени и селезенки у четырех детей, признаки кишечной недостаточности у двух детей, желтуха была у одного ребенка, рвоты и диареи ни у кого не отмечалось (см. таблицу).

При проведении лабораторных исследований у детей были обнаружены изменения: лейкопения у двух детей, тромбоцитопения и анемия разной степени выраженности у трех детей. Анализ показал, что у четырех детей было отмечено нарастание в динамике уровня печеночных ферментов: АЛТ от 135 до 1089 Ед/л, АСТ от 168 до 919 Ед/л. У двух детей был диагностирован холестаз по повышению фракции прямого билирубина более 20%, у трех младенцев повышение СРБ, у одного — триглицеридов.

При проведении дифференциального диагноза дети были обследованы на ЦМВИ методом ПЦР в трех биологических средах (кровь, моча, слюна).

Тесты были положительными у всех детей. Ухудшение состояния детей было расценено как течение постнатальной ЦМВИ с преимущественным поражением печени. Всем детям в связи с наличием клинической симптоматики на фонеотягощенного преморбидного фона, лабораторных критериев (увеличение уровня АЛТ и АСТ, признаки холестаза) и данных ПЦР была диагностирована ЦМВИ и назначено индивидуальное специфическое лечение: ганцикловир и/или иммуноглобулин человека антицитомегаловирусный. На фоне терапии у детей отмечалась положительная клинико-лабораторная динамика, однако уровень печеночных трансфераз длительное время (6–8 нед.) оставался повышенным. При проведении контрольных обследований на ЦМВИ после проведенного лечения ПЦР-тесты были отрицательными.

Таким образом, в нашем анализе представлены доношенные дети с неблагоприятным преморбидным статусом, длительно находящиеся в условиях госпитальной среды, неоднократно проводилась гемотрансфузия, в возрасте 2–3 мес. жизни отмечалось ухудшение состояния (сепсис-подобный синдром, кишечный синдром) на фоне лечения, включая антибактериальную терапию, изменения в лабораторных показателях (лейкопения, тромбоцитопения). Было выполнено тестирование на ЦМВИ методом ПЦР, так как были исключены другие причины инфекционного токсикоза, и диагностирована постнатальная ЦМВИ. На фоне специфической терапии наблюдалось быстрое улучшение клинической симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Традиционно считается, что постнатальная ЦМВИ — это проблема недоношенных детей, главным образом рожденных с экстремально низкой или очень низкой массой тела. Нами изучены данные литературы о течении постнатальной ЦМВИ у доношенных детей и выполнен анализ клинических наблюдений у доношенных иммунокомпрометированных новорожденных детей, который показал важные триггеры по развитию постнатальной ЦМВИ.

Группу риска по реализации постнатальной ЦМВИ составляют доношенные дети, имеющие с рождения проблемы в состоянии здоровья (врожденные пороки развития, хирургическая, хромосомная патология), коморбидные состояния (тяжелая белково-энергетическая недостаточность, анемия, персистирующие бактериальные инфекции), а также длительное время находящиеся в стационаре и получающие терапию препаратами крови. Клинические проявления постнатального ЦМВИ у доношенных иммунокомпрометированных детей могут протекать по типу сепсис-подобного синдрома, с лихорадкой, гепатоспленомегалией, лабораторными изменениями. Клинико-лабораторный контроль и осторожность врача на проведение обследований

дования по ЦМВИ поможет поставить правильный диагноз и назначить этиотропное лечение. Необходимо обращать внимание на пациентов группы риска по реализации постнатальной ЦМВИ, включая доношенных детей.

Литература / References

- Berardi A., Rossi C., Fiorini V. et al. Severe acquired cytomegalovirus infection in a full-term, formula-fed infant: case report. *BMC Pediatr.* 2011;11:52. DOI: 10.1186/1471-2431-11-52.
- Luck S.E., Wieringa J.W., Blázquez-Gamero D. et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(12):1205–1213. DOI: 10.1097/INF.0000000000001763.
- Ssentongo P., Hehnly C., Birungi P. et al. Congenital Cytomegalovirus Infection Burden and Epidemiologic Risk Factors in Countries With Universal Screening: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2021;4(8):e2120736. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20736.
- Dollard S.C., Grosse S.D., Ross D.S. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:355–363. DOI: 10.1002/rmv.544.
- Gentile I., Zappulo E., Riccio M.P. et al. Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection Assessed Through Viral Genome Detection in Dried Blood Spots in Children with Autism Spectrum Disorders. *In Vivo.* 2017;31(3):467–473. DOI: 10.21873/invivo.11085.
- Kadambari S., Whittaker E., Lyall H. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2020;105(3):334–339. DOI: 10.1136/archdischild-2019-317650.
- Resch B. How to Provide Breast Milk for the Preterm Infant and Avoid Symptomatic Cytomegalovirus Infection with Possible Long-Term Sequelae. *Life (Basel).* 2022;12(4):504. DOI: 10.3390/life12040504.
- Nijman J., de Vries L.S., Koopman-Esseboom C. et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection in preterm infants: a prospective study on risk factors and cranial ultrasound findings. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(4):F259–F263. DOI: 10.1136/archdischild-2011-300405.
- Hayashi S., Kimura H., Oshiro M. et al. Transmission of cytomegalovirus via breast milk in extremely premature infants. *J Perinatol.* 2011;31:440–445. DOI: 10.1038/jp.2010.150.
- Yasuda A., Kimura H., Hayakawa M. et al. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics.* 2003;111:1333–1336. DOI: 10.1542/peds.111.6.1333.
- Lee J.E., Han Y.S., Sung T.J. et al. Clinical presentation and transmission of postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants. *Front Pediatr.* 2022;10:1022869. DOI: 10.3389/fped.2022.1022869.
- Britt W. Cytomegalovirus. In: *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* Remington J.S., Klein J.O., eds. Elsevier; 2011:708–775. DOI: 10.1136/adc.2006.102566.
- Lanzieri T.M., Dollard S.C., Josephson C.D. et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics.* 2013;131(6):1937–1945. DOI: 10.1542/peds.2013-0076.
- Wright C.J., Permar S.R. Preventing postnatal cytomegalovirus infection in the preterm infant: should it be done, can it be done, and at what cost? *J Pediatr.* 2015;166:795–798. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.12.062.
- Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A. et al. Red Book 2018: Report of the committee on infectious diseases. 31th ed. American Academy of Pediatrics; 2018.
- Josephson C.D., Caliendo A.M., Easley K.A. et al. Blood transfusion and breast milk transmission of cytomegalovirus in very low-birth-weight infants: a prospective cohort study. *JAMA Pediatr.* 2014;168(11):1054–1062. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2014.1360.
- Mosca F., Pugni L., Barbi M., Binda S. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet.* 2001;357(9270):1800. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04914-X.
- Sue P.K., Salazar-Austin N.M., McDonald O.G. et al. Cytomegalovirus Enterocolitis in Immunocompetent Young Children: A Report of Two Cases and Review of the Literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(5):573–576. DOI: 10.1097/INF.0000000000001080.
- Pass R.F., August A.M., Dworsky M., Reynolds D.W. Cytomegalovirus infection in day-care center. *N Engl J Med.* 1982;307(8):477–479. DOI: 10.1056/NEJM198208193070804.
- Roback J.D., Drew W.L., Laycock M.E. et al. CMV DNA is rarely detected in healthy blood donors using validated PCR assays. *Transfusion.* 2003;43(3):314–321. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2003.00312.x.
- Badami K.G. CMV and transfusions, an old story that's not quite over yet. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine.* 2014;2:7–19. DOI: 10.1046/j.1537-2995.2003.00312.x.
- Ziemann M., Thiele T. Transfusion-transmitted CMV infection — current knowledge and future perspectives. *Transfus Med.* 2017;27(4):238–248. DOI: 10.1111/tme.12437.
- Vamvakas E.C. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev.* 2005;19(3):181–199. DOI: 10.1016/j.tmr.2005.02.002.
- Mabilangan C., Burton C., Nahirniak S. et al. Transfusion-transmitted and community-acquired cytomegalovirus infection in seronegative solid organ transplant recipients receiving seronegative donor organs. *Am J Transplant.* 2020;20(12):3509–3519. DOI: 10.1111/ajt.16066.
- Kotton C.N., Kumar D., Caliendo A.M. et al. The Third International Consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid-organ transplantation. *Transplantation.* 2018;102(6):900–931. DOI: 10.1097/TP.0000000000002191.
- Bianchi M., Orlando N., Valentini C.G. et al. Infectious complications in neonatal transfusion: Narrative review and personal contribution. *Transfus Apher Sci.* 2020;59(5):102951. DOI: 10.1016/j.transci.2020.102951.
- Harmon C.M., Cooling L.L. Current strategies and future directions for the prevention of transfusion-transmitted cytomegalovirus. *International Journal of Clinical Transfusion Medicine.* 2017;5:49–59. DOI: 10.2147/IJCTM.S115669.
- Osterholm E.A., Schleiss M.R. Impact of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in premature infants: Pathogenesis, prevention, and clinical consequences? *Rev Med Virol.* 2020;30(6):1–11. DOI: 10.1002/rmv.2117.
- Fouda G.G., Martinez D.R., Swamy G.K., Permar S.R. The Impact of IgG transplacental transfer on early life immunity. *Immunohorizons.* 2018;2(1):14–25. DOI: 10.4049/immunohorizons.1700057.
- Yoo H.S., Sung S.I., Jung Y.J. et al. Prevention of cytomegalovirus transmission via breast milk in extremely low birth weight infants. *Yonsei Med J.* 2015;6:998–1006. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.4.998.
- Coclite E., Di Natale C., Nigro G. Congenital and perinatal cytomegalovirus lung Infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(17):1671–1675. DOI: 10.3349/ymj.2015.56.4.998.
- Шахгильдян В.И., Тишкевич О.А., Шипулина О.Ю. Клинико-лабораторная характеристика, патоморфологические особенности, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии. *Инфекционные болезни.* 2004;2(1):73–80. [Shakhgildyan V.I., Tishkevich O.A., Shipulina O.Yu. Clinical and laboratory characteristics, pathomorphological features, diagnosis and treatment of cytomegalovirus pneumonia. *Infectious Diseases.* 2004;2(1):73–80 (in Russ.)].
- Kelly M.S., Benjamin D.K., Puopolo K.M. et al. Postnatal Cytomegalovirus Infection and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia. *JAMA Pediatr.* 2015c;169(12):153785. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.3785.
- Ozkan T.B., Mistik R., Dikici B., Nazlioglu H.O. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:9. DOI: 10.1186/1471-230X-7-9.
- Min C.Y., Song J.Y., Jeong S.J. Characteristics and prognosis of hepatic cytomegalovirus infection in children: 10 years of experience at a university hospital in Korea. *Korean J Pediatr.* 2017;60(8):261–265. DOI: 10.3345/kjpp.2017.60.8.261.
- Shibata Y., Kitajima N., Kawada J. et al. Association of cytomegalovirus with infantile hepatitis. *Microbiol Immunol.* 2005;49(8):771–777. DOI: 10.1111/j.1348-0421.2005.tb03667.x.
- Tezer H., Kanik Yüksek S., Gülhan B. et al. Cytomegalovirus hepatitis in 49 pediatric patients with normal immunity. *Turk J Med Sci.* 2016;46(6):1629–1633. DOI: 10.3906/sag-1507-161.
- Ghidini B., Bellaiche M., Berrebi D. et al. Cytomegalovirus colitis in children with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2006;55(4):582–583. DOI: 10.1136/gut.2005.086736.

39. Вайнштейн Н.П., Британишская Е.А., Митина Ю.Ю. и др. Роль цитомегаловирусной инфекции в поражении желудочно-кишечного тракта у новорожденных и детей раннего возраста. Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018;6(4):70–85. DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14008.
[Vaynshteyn N.P., Britanishskaya E.A., Mitina Yu.Yu. et al. Cytomegalovirus enterocolitis in newborns and infants. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;6(4):70–85 (in Russ.). DOI: 10.24411/2308-2402-2018-14008.
40. Ekema G., Pedersini P., Milianti S. et al. Colonic stricture mimicking Hirschsprung's disease: A localized cytomegalovirus infection. *J Pediatr Surg*. 2006;41:850–852. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2005.12.029.
41. Kumar C., Luthra M. Cytomegalovirus as a Cause of Colonic Stricture-Simulating Hirschsprung's Disease. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2018;23(2):103–105. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_218_17.
42. Patel R.M., Shenvi N., Knezevic A. et al. Observational study of cytomegalovirus from breast milk and necrotising enterocolitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2019;105(3):259–265. DOI: 10.1136/archdischild-2018-316613.
43. Irizarry K., Honigbaum S., Demmler-Harrison G. et al. Successful treatment with oral valganciclovir of primary CMV enterocolitis in a congenitally infected infant. *Fetal Pediatr Pathol*. 2011;30(6):437–441. DOI: 10.3109/15513815.2011.587501.
44. Thiagarajah J.R., Kamin D.S., Acra S. et al. Advances in evaluation of chronic diarrhea in infants. *Gastroenterology*. 2018;154(8):2045–2059. DOI: 10.1053/j.gastro.2018.03.067.
45. Howard-Jones A.R., Cristerna-Tarrasa G.H., Khan R. et al. Severe Postnatal Cytomegalovirus Enterocolitis in Immunocompetent Term Infants Requiring Total Parenteral Nutrition. *JPGN Rep*. 2021;2(3):e110. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000110.
46. Sheen J.M., Kuo H.C., Yu H.R. et al. Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(7):1284–1288. DOI: 10.1002/pbc.22247.
47. Hamprecht K., Maschmann J., Vochem M. et al. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 1998;357:513–518. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)04043-5.
48. Carmona A.S., Kakkar F., Gantt S. Perinatal Cytomegalovirus Infection. *Curr Treat Options Pediatr*. 2022;8(4):395–411. DOI: 10.1007/s40746-022-00261-y.
49. Kadambari S., Atkinson C., Luck S. et al. Characterising variation in five genetic loci of cytomegalovirus during treatment for congenital infection. *J Med Virol*. 2017;89:502–207. DOI: 10.1002/jmv.24654.
50. Jim W.T., Chiu N.C., Ho C.S. et al. Outcome of Preterm Infants With Postnatal Cytomegalovirus Infection via Breast Milk: A Two-Year Prospective Follow-Up Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(43):e1835. DOI: 10.1097/MD.0000000000001835.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Панченко Александра Сергеевна — д.м.н., доцент, профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-2313-3941.

Бем Елена Венедиктовна — к.м.н., ассистент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава

России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0009-0008-9337-5667.

Чумакова Галина Николаевна — д.м.н., профессор кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-5353-4610.

Мызникова Ирина Владимировна — заведующая отделением патологии новорожденных перинатального центра ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Панченко Александра Сергеевна, e-mail: sashawomen18@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.02.2023.

Поступила после рецензирования 14.03.2023.

Принята в печать 05.04.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Alexandra S. Panchenko — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Professor of the Department of Neonatology with Faculty of Neurology and Obstetrics-Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2313-3941.

Elena V. Bem — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Neonatology with Faculty of Neurology and Obstetrics-Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0009-0008-9337-5667.

Galina N. Chumakova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Neonatology with Faculty of Neurology and Obstetrics-Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5353-4610.

Irina V. Myznikova — Head of the Department of Neonatal Pathology, Perinatal Center of the St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation.

Contact information: Alexandra S. Panchenko, e-mail: sashawomen18@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 17.02.2023.

Revised 14.03.2023.

Accepted 05.04.2023.



XXIV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя


Памяти академика РАН Савельевой Г.М.

27–29 сентября 2023 года



МВЦ «КРОКУС ЭКСПО», МО, Г. КРАСНОГОРСК,
УЛ. МЕЖДУНАРОДНАЯ, 20, 3 ПАВ., 4 ЭТ.,
КРОКУС КОНГРЕСС ХОЛЛ (20 ЗАЛ)

В РАМКАХ ФОРУМА

- XIII Научно-практическая конференция «Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»
- Конференция Лиги акушеров России
- Конференция «Междисциплинарные аспекты женского и детского здоровья» (с трансляцией)
- Национальный научно-образовательный эхографический конгресс «Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»
-  XXV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2023

ОРГАНИЗАТОРЫ

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России



Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru

 МЕДИ Экспо



Клиническая эффективность Вобэнзим обусловлена патогенетическим действием в комплексной терапии ВЗОМТ^{1,2,6}:

- Обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим и фибринолитическим свойством¹
- Увеличивает эффективность этиотропной терапии, повышает концентрацию антибиотиков в очаге воспаления¹⁻³
- Угнетает формирование биопленок и снижает риск развития антибиотикорезистентности^{4,5}
- Способствует сокращению длительности и интенсивности симптомов^{2,3}
- Способствует значительному сокращению частоты рецидивов^{2,3,6}
- Способствует устранению признаков хронического воспаления и нормализации процессов регенерации эндометрия⁷
- Снижает частоту развития фиброзно-спаечных осложнений^{2,8}



¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Вобэнзим (рег. номер: П N011530/01-210817).

² Шатунова Е. П., Линева О. И., Каганова М. А. Иммунный профиль и оптимизация лечения больных с хроническими сальпингоофоритами. Rossiiskii Vestnik Akushera-Ginekologa. 2016; 16 (6).

³ Ткачук В. Н. и др. Результаты 10-летнего исследования эффективности протеолитических энзимов у больных хроническим простатитом. Урологические ведомости. 2015; 5 (2): 5-9.

⁴ Тец В.В. и соавторы «Влияние экзогенных протеолитических ферментов на бактерии», Антибиотики химиотерапия, 2004, т.49, №12

⁵ Тец В.В. и др. Влияние экзогенных протеолитических ферментов на передачу плазмидных генов в смешанных бактериальных пленках / Антибиотики и химиотерапия. – 2009.

⁶ Кохно Н.И., Горшкова О.В., Молодцова Л.Ю. Эффективность системной энзимотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. Акушерство и гинекология. 2022; 12: 159-164 <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2022.294>

⁷ Пути преодоления привычного невынашивания. Саногенез эндометрия в профилактике рецидива выкидыша: возможности системной энзимотерапии. Информационный бюллетень / И.М. Ордянец, Е.А. Коган; под ред. В.Е. Радзинского. — М. : Редакция журнала StatusPraesens, 2019. — 20 с.

⁸ Бурлев В.А. Тазовая брюшина и перитонеальные спайки: инфламаторный стресс. Проблемы репродукции. 2015;21(1):15-25.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ