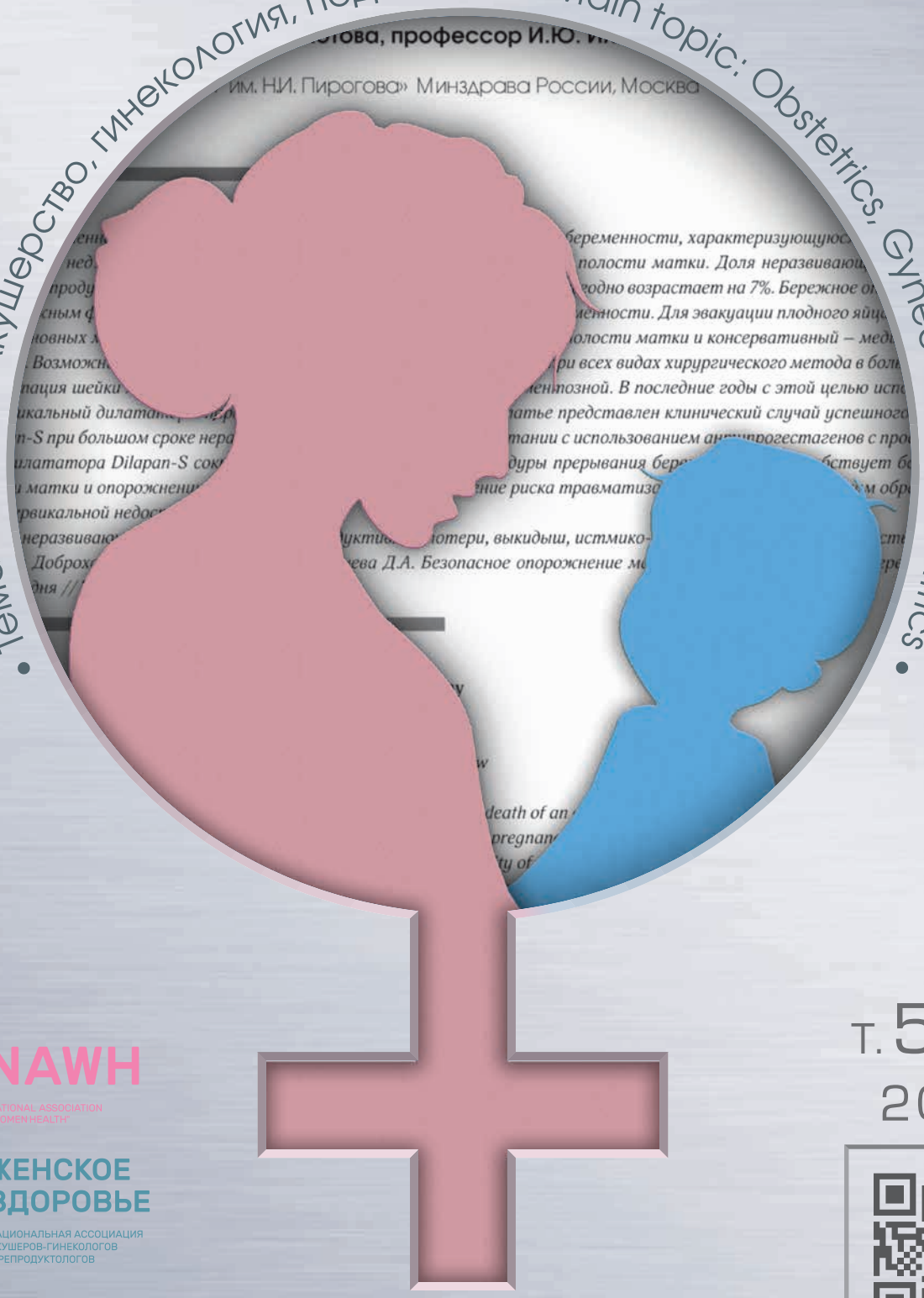
ISSN 2618-8430 (Print)
ISSN 2686-7184 (Online)

РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of Woman and Child Health

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



т. 5, № 2
2022

NAWH
NATIONAL ASSOCIATION "WOMEN HEALTH"
ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ И РЕПРОДУКТОЛОГОВ

РМЖ. Мать и дитя

Т. 5, № 2, 2022

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

директор по развитию
А.М. Шутая

коммерческий директор
О.В. Филатова

отдел рекламы
М.М. Андрианова

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 № 314424

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 Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,684

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.05.2022

Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 5, N 2, 2022

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

Director of Development
Alexandra M. Shutaya

Commercial director
Olga V. Filatova

Publicity department
Maya M. Andrianova

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 № 314424

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration sertificate
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).

Open price

▲ – for publicity

Date of issue:

May 30, 2022

Содержание

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Ранний прогноз риска преэклампсии с учетом зрительных расстройств и изменений системы гемостаза
Е.Г. Кудинова, К.И. Можарина 100

Отдаленные результаты цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки
Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, В.В. Романовская, И.В. Степанянц 106

Влияние COVID-19 на менструальную функцию женщин в репродуктивном периоде
А.Н. Мальцева 112

Влияние дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива на антропометрические, ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников
Л.В. Сапрыкина, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова 118

ОБЗОРЫ

Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных
А.А. Пащенко, Ю.Э. Доброхотова, Д.С. Фомина, М.Г. Пащенко 122

Железодефицитные состояния в практике акушера-гинеколога
Ар.А. Михельсон, Е.Ю. Лебеденко, О.В. Гайда, Ал.А. Михельсон, Т.Е. Феоктистова, А.М. Михельсон 129

Возможности применения молочной кислоты в акушерско-гинекологической практике
А.М. Савичева, П.А. Шадрова 138

Патогенетическое обоснование применения комбинированного препарата с анальгетическим действием для купирования болевого синдрома при первичной дисменорее
Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров 146

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Мультимодальный подход к ведению беременной пациентки с артериовенозной мальформацией головного мозга
С.Б. Керчелаева, В.В. Дергунова, Н.Ю. Иванников, О.Ю. Юшина 153

ПЕДИАТРИЯ

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

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Функциональное состояние организма младших школьников при использовании электронных средств обучения
И.Э. Александрова, М.В. Айзятова 157

Оценка эффективности применения отечественных биосимиляров инсулина для лечения сахарного диабета 1 типа у подростков
В.В. Платонов, Т.А. Дубинина, Е.М. Патракеева, А.М. Резвых, Н.В. Казаченко 164

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Ограниченная склеродермия у новорожденного ребенка (случай из практики)
Н.И. Ахмина, П.С. Уткин, М.П. Шалатонин, Ж.Л. Чабаидзе, А.А. Дементьев, А.Л. Заплатников 169

Инородные тела в желудке у ребенка 5 лет: особенности клинической симптоматики (клиническое наблюдение)
А.С. Бевз, Т.А. Бокова, Л.М. Елин 173

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

Малышкина 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

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

Урманчеева 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

Шабалов Николай Павлович, д.м.н., профессор, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург, Россия

Школьникова 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. Tapilskaya, 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. Urmancheeva, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

Nikolay P. Shabalov, professor, S.M. Kirov Military Medical Academy, RF Ministry of Defense, St. Petersburg, Russia

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

Contents

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

ORIGINAL RESEARCH

Early prognosis of preeclampsia risk based on visual disorders and hemostatic abnormalities
E.G. Kudinova, K.I. Mozharina 100

Long-term outcomes of cytokine therapy in pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia
Yu.E. Dobrokhotova, E.I. Borovkova, V.V. Romanovskaya, I.V. Stepanyants 106

Effect of the COVID-19 infection on the menstrual function in women of reproductive age
A.N. Mal'tseva 112

Effect of drospirenone-containing combined oral contraceptive pills on anthropometric and sonographic characteristics and carbohydrate metabolism parameters in women with polycystic ovary syndrome
L.V. Saprykina, M.R. Narimanova, D.M. Ibragimova 118

REVIEW ARTICLES

Uncontrolled course of respiratory allergic diseases in pregnant women
A.A. Paschenko, Yu.E. Dobrokhotova, D.S. Fomina, M.G. Pashchenko 122

Iron deficiencies in obstetric-gynecologic practice
Ar.A. Mikhelson, E.Yu. Lebedenko, O.V. Gayda, Al.A. Mikhelson, T.E. Feoktistova, A.M. Mikhelson 129

Potential use of lactic acid in obstetrics and gynecology
A.M. Savicheva, P.A. Shadrova 138

Pathogenic basis for the use of a combined analgesic for pain relief in primary dysmenorrhea
Yu.Yu. Chebotareva, Yu.A. Petrov 146

CLINICAL PRACTICE

Multimodal approach to the management of pregnant women with brain arteriovenous malformation
S.B. Kerchelaeva, V.V. Dergunova, N.Yu. Ivannikov, O.Yu.Yushina 153

PEDIATRICS

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

ORIGINAL RESEARCH

Functional state of the body of elementary schoolchildren when using e-learning tools
I.E. Alexandrova, M.V. Ayzatova 157

Efficacy of Russian insulin biosimilars for type 1 diabetes in adolescents
V.V. Platonov, T.A. Dubinina, E.M. Patrakeeva, A.M. Rezvykh, N.V. Kazachenko 164

CLINICAL PRACTICE

Localized scleroderma in a newborn (case report)
N.I. Akhmina, P.S. Utkin, M.P. Shalatonin, Zh.L. Chabaidze, A.A. Dement'ev, A.L. Zaplatnikov 169

Gastric foreign bodies in a 5-year child: pattern of clinical presentations (case report)
A.S. Bevz, T.A. Bokova, L.M. Elin 173

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-100-105

Ранний прогноз риска преэклампсии с учетом зрительных расстройств и изменений системы гемостаза

Е.Г. Кудинова, К.И. Можарина

Новосибирский государственный университет, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: анализ субъективных и объективных показателей функционирования органов зрения и оценка роли нарушений в системе свертывания крови в целях формирования групп высокого риска по возникновению преэклампсии (ПЭ).

Материал и методы: на основании клинико-анамнестических данных, а также результатов офтальмологического, акушерского и лабораторного обследования проведен анализ состояния органов зрения, соматического и репродуктивного статуса, особенностей беременности у 58 женщин в III триместре, из них у 25 с ПЭ (13 женщин без исходных зрительных нарушений (группа 2) и 12 — с миопией, установленной до беременности (группа 3)). Для сравнения обследовали беременных без ПЭ: 18 женщин с физиологически протекающей беременностью без миопии (группа 1) и 15 женщин без ПЭ, но с миопией. Среди параметров системы гемостаза оценивали уровень фибриногена, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК); в периферической крови определяли численность тромбоцитов.

Результаты исследования: установлены субъективные и объективные симптомы зрительных расстройств у беременных, сопровождающиеся нарушениями в системе гемостаза, которые можно рассматривать в качестве предикторов ПЭ. Отягощенный репродуктивными потерями анамнез, головная боль и зрительные нарушения во время беременности характерны для пациенток с ПЭ. Наиболее уязвимы пациентки с ПЭ и миопией, у которых наблюдаются высокая частота мелькания «мушек» перед глазами, скотомы, фотопсии, диплопия, клинически отражающие наличие сосудистой ишемии, а также снижение численности тромбоцитов периферической крови ($p<0,01$), укорочение АЧТВ, повышение уровня фибриногена ($p<0,01$) и РФМК в плазме крови ($p<0,002$).

Заключение: тщательное выявление церебральной неврологической симптоматики и зрительных нарушений позволит своевременно проводить диагностический поиск, обоснованно рекомендовать исследование параметров периферической крови и плазменно-коагуляционного гемостаза для последующей коррекции ведения таких пациенток и формировать группы риска по развитию ПЭ, не допуская фатальных осложнений.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: орган зрения, глазное дно, миопия, фотопсии, скотомы, диплопия, репродуктивные потери, преэклампсия, система гемостаза.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Кудинова Е.Г., Можарина К.И. Ранний прогноз риска преэклампсии с учетом зрительных расстройств и изменений системы гемостаза. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):100–105. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-100-105.*

Early prognosis of preeclampsia risk based on visual disorders and hemostatic abnormalities

E.G. Kudinova, K.I. Mozharina

Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze subjective and objective parameters of eye functioning and evaluate the role of hemostasis abnormalities for shaping groups of high risk for preeclampsia.

Patients and Methods: 58 women were examined (history taking, eye and obstetric-gynecological exams, lab tests) to assess their ocular, somatic, and reproductive status and pregnancy course in the third trimester. Twenty-five women were diagnosed with preeclampsia: 13 women without ametropia at baseline were included in group 2, and 12 women with myopia prior to pregnancy were included in group 3. Controls were pregnant women without preeclampsia, i.e., 18 women with healthy pregnancy but no myopia, and 15 pregnant women without preeclampsia but with myopia. In addition, fibrinogen, activated partial thromboplastin time (APTT), soluble fibrin monomer complex (SFMC), and platelets were measured.

Results: subjective and objective symptoms of visual disorders in pregnant women associated with hemostatic abnormalities were identified. These signs are considered preeclampsia predictors. The history of reproductive loss, headaches, and visual disorders during pregnancy are typical for preeclampsia women. Most susceptible individuals are women with preeclampsia and myopia who present with complaints of floaters, scotomas, photopsia, and diplopia. These signs illustrate vascular ischemia. Other relevant parameters are reduced platelet count ($p<0.01$) and APTT ($p<0.01$), and increased fibrinogen ($p<0.01$) and SFMC ($p<0.002$).

Conclusion: careful diagnosis of cerebral neurological signs and visual disorders allows for timely diagnostic search and valid peripheral blood and hemostasis testing to improve management of these women and shape risk groups of preeclampsia without lethal complications.

KEYWORDS: eye, eye fundus, myopia, photopsia, scotoma, diplopia, reproductive loss, preeclampsia, hemostasis.

FOR CITATION: *Kudinova E.G., Mozharina K.I. Early prognosis of preeclampsia risk based on visual disorders and hemostatic abnormalities. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):100–105 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-100-105.*

Введение

Мониторинг состояния беременной и плода предполагает применение различных методов диагностики и выявление симптомокомплекса преэклампсии (ПЭ), указывающего на развитие критической ситуации. Частота ПЭ составляет 2–8%. Согласно данным Минздрава России гипертензивные осложнения беременности занимают 4-е место среди причин материнской смертности [1]. Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией на сегодняшний день остается недостаточно изученной, так как не существует ни одного предиктора, по которому можно было бы провести раннюю диагностику развития ПЭ. Рассматриваются комбинации различных диагностических тестов, включая снижение уровня PAPP-A (связанного с беременностью плазменного протеина А), не объяснимое другими причинами повышение уровня α-фетопротеина) и хорионического гонадотропина во II триместре, ингибина А [1].

Клиническими проявлениями ПЭ со стороны ЦНС принято считать головную боль и различные зрительные нарушения. Характерными диагностическими критериями считаются изменения глазного дна в виде отека зрительного диска [1]. Вместе с тем артериальная гипертензия, гиповолемия, олиго-анурия с протеинурией и нередко боли в эпигастральной области наряду с диспептическими эпизодами тошноты и рвоты позволяют врачу выполнить раннюю диагностику и начать терапию ПЭ.

При ведении беременности целесообразно учитывать тромбоцитопению, присутствие маркеров активации системы свертывания крови и продуктов лизиса фибрина [1–3]. Системные изменения гемостатического и фибринолитического звена крови, протромбогенные эффекты эндотелия кровеносных сосудов и снижение антикоагулянтной защиты, которые являются физиологическими в период беременности, при развитии ПЭ усугубляются, отражая активацию внутрисосудистого тромбогенеза [1–6, 7–10].

Офтальмологическое обследование пациенток с ПЭ помогает не только в диагностике проблем со зрением, но и в оценке тяжести и прогрессирования заболевания, реакции на лечение, а также в определении прогноза [11–13]. Зрительные нарушения отмечены у 25% женщин с ПЭ и у 50% — с эклампсией. Субъективные симптомы включают помутнение зрения, фотопсии, дефекты полей зрения, скотомы (слепые участки в поле зрения) и диплопию (двойное зрение) [12–17].

Актуальность изучения зрительных нарушений у беременных обусловлена необходимостью выявления ранних предикторов ПЭ и предупреждения осложнений беременности, опасных для жизни матери и ребенка.

Цель исследования: анализ субъективных и объективных показателей функционирования органов зрения беременной и оценка нарушений в системе свертывания крови в целях формирования групп высокого риска по возникновению ПЭ.

Материал и методы

Научно-исследовательская работа проведена в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (с поправками 2000 г.) и правилами клинической практики в Российской Федерации (приказ Минздрава России № 266 от 19.06.2003). Исследование выполнено на базе ГБУЗ НСО «ЦКБ», женской консультации при ГБУЗ НСО ГКБ № 1 и женской консультации при ГБУЗ НСО КДП № 2.

Всего в исследовании приняли участие 58 пациенток в III триместре беременности, подписавшие добровольное информированное согласие на обследование.

Критерии исключения: I и II триместры беременности, антифосфолипидный синдром, отсутствие информированного добровольного согласия на обследование.

Было сформировано 4 группы, в каждой из которых выделены подгруппы в зависимости от срока беременности: 28–34 нед. (подгруппа А) и 35–40 нед. (подгруппа Б). Группу 1 составили 18 женщин с физиологическим течением беременности, не имевших в анамнезе заболеваний органов зрения. В группу 2 включены 13 женщин с установленной ПЭ без заболеваний органов зрения. Группа 3 (n=12) состояла из женщин с ПЭ и установленной до беременности миопией, группа 4 (n=15) — из женщин с физиологическим течением беременности и миопией (см. таблицу).

Проведена клинико-анамнестическая оценка данных амбулаторной и стационарной документации: индивидуальных (форма № 111/у-20), обменных карт беременных (форма 113/у-20), историй родов (форма 96/у). Выполнен анализ субъективных и объективных данных (жалоб, динамики функциональных показателей органа зрения, состояния глазного дна), численности тромбоцитов периферической крови, параметров плазменно-коагуляционного гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время), уровня фибриногена плазмы крови, а также уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) как маркеров тромбинемии, в тесте с ортофенантролином с учетом срока беременности. Полученные данные сопоставлены с нормами показателей системы гемостаза для III триместра беременности [2, 9]. Сравнительный анализ параметров гемостаза проведен в подгруппах А и Б.

Таблица. Характеристика пациенток
Table. Characteristics of women

Показатель / Parameter	**Группа 1** / Group 1	**Группа 2** / Group 2	**Группа 3** / Group 3	**Группа 4** / Group 4
Возраст, лет / Age, years	28,11±5,13	31,15±6,94	30,41±5,01	29,9±5,84
Рост, см / Height, cm	169,39±7,44	168,54±7,55	170,5±11,58	166,8±5,27
Масса тела, кг / Weight, kg	78,95±9,25	82,5±10,85	83,09±11,09	77,31±14,93
Срок беременности: / Pregnancy:				
28–34 нед. (подгруппа А) / 28–34 weeks (subgroup A)	30,25±1,58 (n=8)	30,5±1,17 (n=10)	31,28±1,49 (n=7)	31,30±2,33 (n=6)
35–39 нед. (подгруппа Б) / 35–39 weeks (subgroup B)	38,4±0,97 (n=10)	38,6±0,57 (n=3)	39,0±0,82 (n=5)	38,1±1,54 (n=9)

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 10. Значения количественных показателей представлены как среднее и среднеквадратичное отклонение (M±SD). Для анализа выборки использовали дисперсионный анализ, U-критерий Манна — Уитни, Хи-квадрат Пирсона.

Результаты исследования

Особенности соматического анамнеза. Каждая третья пациентка групп 2 и 3 с ПЭ имела заболевания мочевой системы (30,8% и 33,3%) и проявления варикозной болезни (30,8% и 29%), тогда как в группах 1 и 4 заболевания мочевой системы отсутствовали, а варикозная болезнь выявлялась реже (16,7% и 6,7%). У каждой второй пациентки установлены заболевания сердечно-сосудистой системы в виде хронической артериальной гипертензии или соматоформной вегетативной дисфункции (53,8% и 50%), в группах 1 и 4 эти заболевания наблюдались статистически значимо (p<0,05) реже (11,1% и 20%). Частота заболеваний пищеварительной и дыхательной систем достоверно не различалась.

Особенности репродуктивного анамнеза. Наиболее уязвимыми к репродуктивным потерям оказались женщины групп 2 и 3: каждая вторая пациентка с ПЭ имела отягощенный репродуктивными потерями анамнез. Обращает на себя внимание тот факт, что замершая беременность имелась в анамнезе у каждой шестой беременной (15,4%) с ПЭ без исходных заболеваний органов зрения и у каждой пятой (16,7%) с ПЭ и заболеваниями органов зрения, обнаруженными до беременности. В группе 1 замершую беременность констатировали статистически значимо реже (5,6%, p<0,01), а в группе 4 подобные наблюдения отсутствовали. Самопроизвольный выкидыш в анамнезе имели 16,7, 30,8, 16,7 и 6,7% беременных из групп 1, 2, 3 и 4 соответственно.

Особенности течения анализируемой беременности. Головную боль наиболее часто отмечали женщины групп 2 и 3 (31,0% и 41,7% соответственно) в сравнении с 11,1% женщин группы 1. В группе 4 жалоб на головную боль женщины не предъявляли (p<0,001). Тошнота и единичные эпизоды рвоты наблюдались только у женщин групп 3 и 4 — 16,7% и 13,3% соответственно. Наибольшая прибавка массы тела за время беременности выявлена у женщин с ПЭ (480 г и 450 г в неделю), тогда как в группах 1 и 4 она составила 410 г (p<0,001). Отеки конечностей установлены у каждой третьей беременной группы 2 (31%) и каждой пятой — группы 3 (16,7%). У беременных групп 1 и 2 отеки отсутствовали.

Течение беременности осложнилось железодефицитной анемией легкой степени тяжести у пациенток всех групп, однако наибольший дефицит железа установлен у пациенток группы 2 (23,1); в группах 1, 3 и 4 железодефицитная анемия наблюдалась в 16,7, 8,3 и 20,0% случаев соответственно. Патологическая плацентация в виде низкого или краевого прикрепления плаценты определена у 15,6% и 16,7% женщин с ПЭ и у 6,7% беременных группы 4, в группе 1 патологическая плацентация отсутствовала. Угроза самопроизвольного выкидыша установлена у женщин с ПЭ (группы 2 и 3) и исходными (до беременности) нарушениями зрения (группа 4): каждая четвертая беременная с ПЭ (23,1% и 25% соответственно) и каждая пятая из группы 4 (20%) находились на стационарном лечении по поводу данного осложнения. Характерно наличие симптомов угрожающего выкидыша в I триместре у каждой четвертой пациентки группы 2 (23,1%) и во II триместре — группы 3 (25%). У беременных без ПЭ только пациентки с исходными нарушениями зрения в группе 4 в 20% случаев имели угрозу самопроизвольного выкидыша в I триместре. Клиника угрозы преждевременных родов (p<0,01) в III триместре наблюдалась в группах 2 и 3 в 7,7% и 16,7% случаев соответственно. Плацентарная недостаточность с нарушением кровообращения 1А степени и допплерометрические изменения в маточно-плацентарном кровотоке обнаружены среди беременных с ПЭ (p<0,01) — у каждой четвертой женщины из группы 2 и каждой третьей из группы 3 (23,1% и 33,1% соответственно).

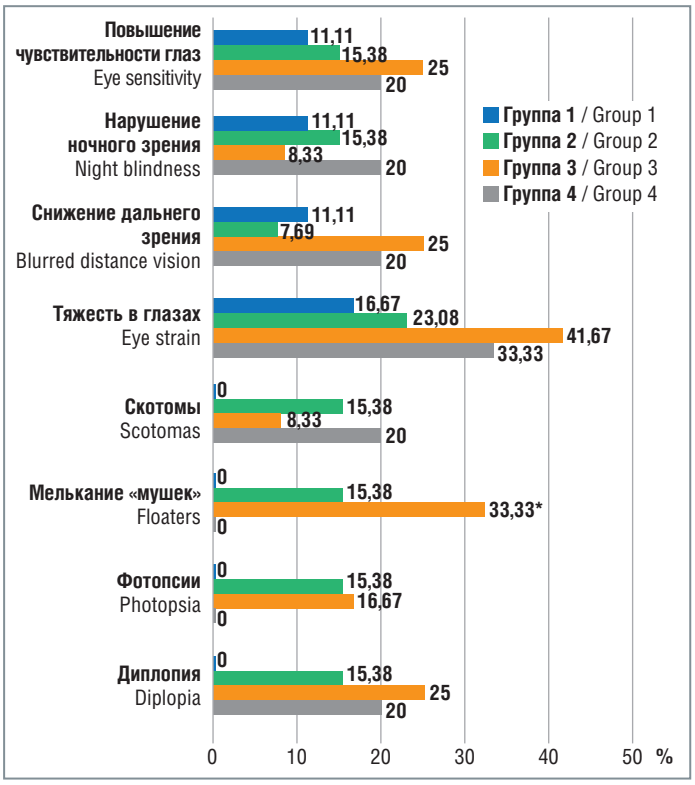


Рис. 1. Распределение субъективных жалоб со стороны органов зрения у беременных в группах сравнения

Fig. 1. Subjective visual complaints of pregnant women in the groups

Характеристика субъективных симптомов со стороны органа зрения. Анализ субъективных симптомов нарушений зрения выявил следующие различия. У каждой четвертой (25%) беременной с ПЭ из группы 2 установлены повышенная чувствительность глаз (восприимчивость) к дневному свету и снижение дальнего зрения, у каждой второй (41,67%) — тяжесть в глазах. Пациентки с ПЭ и миопией (группа 3) такие симптомы отмечали недостоверно реже (15,38, 7,69 и 23,08%). Каждая пятая пациентка с физиологической беременностью отмечала повышенную чувствительность к дневному свету (20%) и каждая третья — тяжесть в глазах (33,33%). Вместе с тем пациентки, не имевшие клинических проявлений ПЭ, но с заболеваниями органов зрения также жаловались в 11,11% случаев на повышенную чувствительность к дневному свету во время беременности и в 16,67% — на тяжесть в глазах. Наиболее часто пациентки с ПЭ из группы 3 отмечали снижение дальнего зрения в сравнении с женщинами из групп 1, 2 и 4 (20, 7,69 и 11,11%). Встречаемость ухудшения ночного зрения во всех группах статистически не различалась (рис. 1).

При оценке клинических проявлений со стороны органов зрения в группах сравнения установлено, что среди женщин с физиологически протекающей беременностью без заболеваний органов зрения (группа 1)

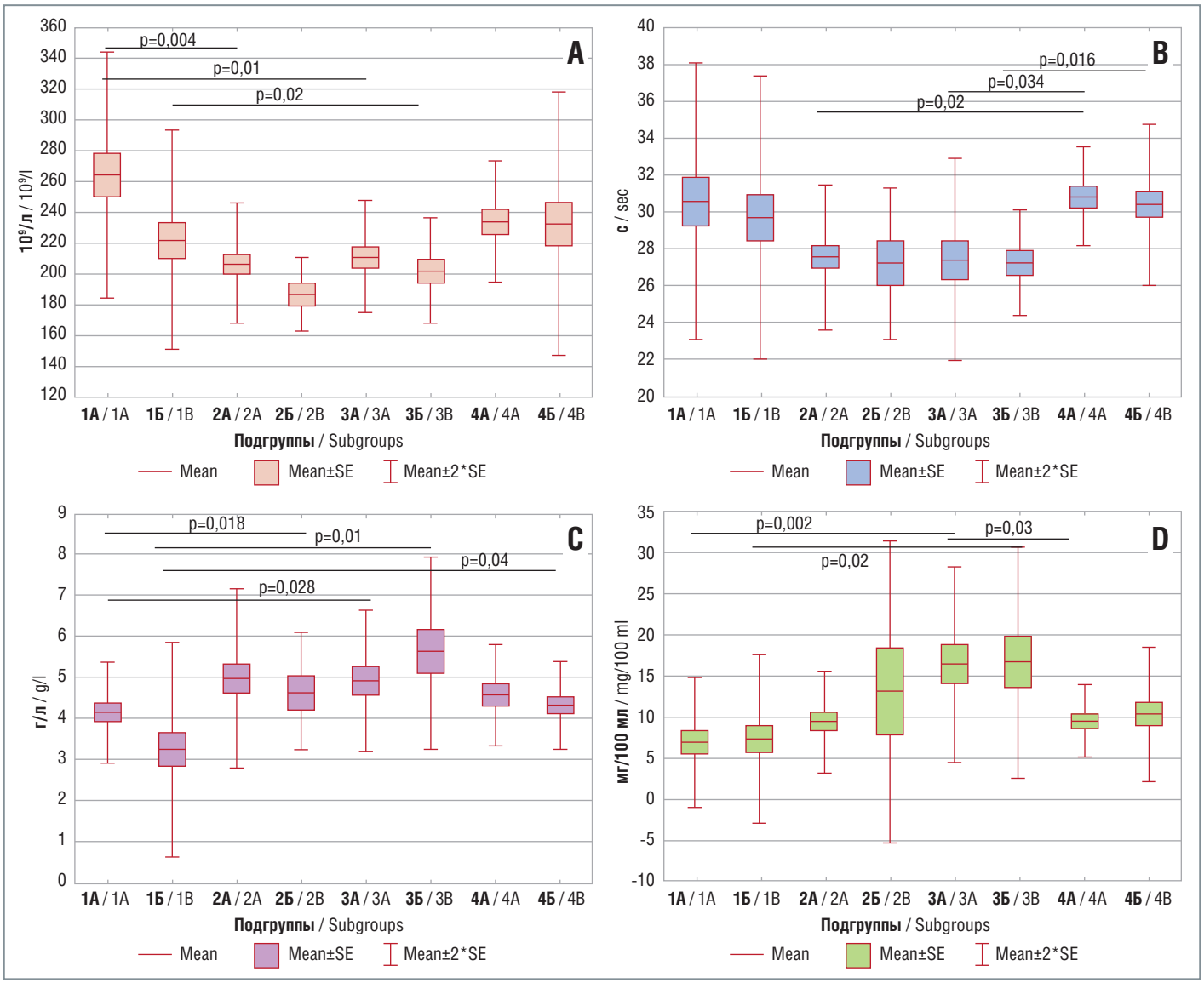


Рис. 2. Показатели количества тромбоцитов (A), АЧТВ (B), уровня фибриногена (C) и РФМК (D) периферической крови беременных в группах сравнения

Fig. 2. Platelet count (A), APTT (B), fibrinogen (C), and SFMC (D) of the peripheral blood of pregnant women in the groups

отсутствовали жалобы на скотомы, диплопию (p<0,04), фотопсии и мелькание «мушек». В то же время в обеих группах пациенток с ПЭ отмечались все вышеуказанные жалобы, ухудшение дальнего зрения, а каждая пятая женщина с миопией и физиологически протекающей беременностью жаловалась на скотомы и диплопию (см. рис. 1).

Результаты офтальмологического исследования. Установлено, что у пациенток с исходными (до беременности) зрительными нарушениями и субъективными жалобами в III триместре отмечались изменения глазного дна. Наименее выраженными они были у женщин без исходных заболеваний органов зрения и с физиологически протекающей беременностью (5,6%). В то же время у каждой четвертой беременной группы 2 и каждой третьей из группы 3 установлены изменения глазного дна в виде ангиопатии сетчатки (23,1% и 33,3% соответственно), в группах 1 и 4 подобные изменения выявлялись статистически значимо (p<0,01) реже (5,56% и 6,67% соответственно). В группах с ПЭ у женщин на глазном дне определены венозный застой крови, спазм артерий сетчатки, в некоторых случаях микрогеморрагии и кровоизлияния в сетчатку, отек диска зрительного нерва и экссудативная отслойка сетчатки.

Характеристика лабораторных параметров. В поздние сроки физиологически протекающей беременности наблюдается рост гемостатического потенциала с усилением продукции тромбина. Вместе с тем в организме беременной имеются компенсаторные защитные механизмы, предохраняющие от внутрисосудистого свертывания крови и тромбообразования, что лабораторно проявляется тромбинемией (увеличением концентрации РФМК и D-димеров) и свидетельствует о подавлении внутрисосудистых фибринолитических реакций в III триместре [3, 4]. Повышенная склонность к тромбообразованию в поздние сроки беременности может отразиться на состоянии зрительной системы, что важно учитывать при ведении пациенток.

Обнаружено (p<0,01) снижение численности тромбоцитов (рис. 2A) в группах беременных с ПЭ: 206,2±19,6 и 210,3±18,1 в подгруппах 2A и 3A, 186,3±12,0 и 202,0±16,9 в подгруппах 2Б и 3Б в сравнении с бере-

менными без ПЭ: 265,2±38,3 и 233,6±19,6 в подгруппах 1А и 4А и 219,4±39,6 и 232,3±43,1 в подгруппах 1Б и 4Б соответственно (p<0,02).

Вместе с тем у беременных с ПЭ определено укорочение (p<0,02) АЧТВ: 27,5±1,8 с и 27,4±2,7 с в подгруппах 2А и 3А и 27,2±2,0 с и 27,2±1,5 с в подгруппах 2Б и 3Б (p<0,03) в сравнении с аналогичными показателями в подгруппах 1А, 4А и 1Б, 4Б: 30,8±3,7, 30,8±1,4 и 29,6±3,9, 30,4±2,2 соответственно (рис. 2B), что свидетельствует об активации внутреннего пути свертывания, внутрисосудистого тромбообразования в группах беременных с ПЭ.

Одновременно отмечены более высокие значения показателей фибриногена плазмы крови (рис. 2C) у беременных с ПЭ (p<0,01), превышающие таковые в группе пациенток с физиологически протекающей беременностью: 4,9±1,1 г/л и 4,9±1,0 г/л в подгруппах 2А и 3А и 4,6±0,7 г/л и 5,6±1,2 г/л в подгруппах 2Б и 3Б в сравнении с подгруппами 1А, 1Б и 4А, 4Б: 4,1±0,6, 3,9±0,8 г/л и 4,6±0,6, 4,3±0,5 г/л соответственно. Характерным оказалось снижение значений фибриногена к окончанию беременности в группах 1, 2 и 4. У женщин с ПЭ и исходными зрительными нарушениями отмечен наибольший уровень фибриногена в сравнении с другими группами, что требует дальнейшего изучения, хотя параметры фибриногена соответствовали референсным в III триместре с учетом проведенных в последние годы исследований [2, 6, 9].

Анализ длительности протромбинового времени, отражающего активность факторов внешнего пути свертывания крови (II, V, VII и X), не выявил достоверных различий между группами. Однако уменьшение данного показателя у пациенток с ПЭ и исходными нарушениями органов зрения оказалось наиболее выраженным в сравнении с другими пациентками: 11,6±1,6, 11,0±0,8 с и 11,9±2,4, 11,4±0,6 с в подгруппах 2А, 3А и 2Б, 3Б соответственно, в группах без ПЭ: 11,1±0,9, 12,8±1,1 с и 12,0±1,6, 12,9±1,1 с в подгруппах 1А, 4А и 1Б, 4Б соответственно.

Оценка тромбинемии позволила выявить достоверные различия у пациенток с ПЭ и беременных без ПЭ. У пациенток с ПЭ без исходных зрительных объективных нарушений (подгруппа 2А) значения РФМК соответствовали 9,4±3,1 мг/100 мл, у пациенток же с ПЭ и зрительными нарушениями (подгруппа 3А) значения РФМК оказались статистически значимо выше: 16,4±5,9 мг/100 мл (p<0,02). Вместе с тем беременные без ПЭ в начале III триместра (подгруппы 1А и 4А) имели более низкие значения маркеров тромбинемии: 6,9±3,9 мг/100 мл и 9,4±2,1 мг/100 мл соответственно. Во второй половине III триместра уровни маркеров тромбинемии были выше во всех группах, что закономерно в связи с увеличением срока беременности. Однако у беременных с ПЭ уровни РФМК оказались наиболее высокими (p<0,002) в сравнении с остальными группами: 16,6±7,1, 13,1±9,2, 10,3±4,1 и 7,1±3,9 мг/100 мл в подгруппах 3Б, 2Б, 4Б и 1Б соответственно (рис. 2D).

Обсуждение

Комбинация тестов, направленных на определение предикторов ПЭ начиная с ранних сроков беременности, многообразна. Например, офтальмологическое обследование пациенток и выявление маркеров прогрессирующей активации системы гемостаза для принятия клинического решения и назначения комплексной терапии.

В ходе анализа субъективных и объективных симптомов со стороны органов зрения, предшествующих появлению ПЭ, отмечено, что изменения гемостатических параметров, отражающие повышенную активацию коагуляции и тромбообразования, коррелируют со зрительными и церебральными симптомами у беременных в III триместре.

Важно подчеркнуть, что наиболее уязвимой по развитию ПЭ оказалась группа пациенток с исходно (до беременности) имеющимися зрительными нарушениями, что согласуется с полученными ранее данными о роли наследственных нарушений соединительнотканных структур в генезе осложненного течения беременности [18, 19].

Отягощенный репродуктивными потерями анамнез предшествовал в этой группе наступившим во время беременности изменениям со стороны органов зрения и внутрисосудистому тромбогенезу. Стоит отметить, что именно у женщин с развившейся ПЭ в каждом втором случае установлены в анамнезе репродуктивные потери, а во время анализируемой беременности — патологическая плацентация и угроза невынашивания во всех триместрах беременности. Плацентарная недостаточность закономерно возникла у пациенток с ПЭ и зрительными нарушениями. Важно подчеркнуть, что при выявлении субъективных и объективных изменений со стороны органов зрения их необходимо учитывать как маркеры сосудистой ишемии и предикторы ПЭ.

Заключение

Можно полагать, что тщательное выявление церебральной неврологической симптоматики и зрительных нарушений (скотомы, мелькание «мушек», фотопсии и диплопия) позволит своевременно проводить диагностический поиск и обоснованно рекомендовать исследование параметров периферической крови и плазменно-коагуляционного гемостаза для последующей коррекции ведения таких пациенток. Своевременное формирование групп высокого риска по развитию ПЭ позволит благополучно пролонгировать беременность, не допуская фатальных осложнений.

Литература

1. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия. Письмо Министерства здравоохранения РФ от 23.09.2013 № 15–4/10/2–7138.
2. Вавилова Т.В., Момот А.П., Папаян Л.П. и др. Лабораторная поддержка оценки системы гемостаза при физиологически протекающей беременности: в группах риска по развитию тромбозов и гестационных осложнений — мнение экспертов. Лабораторная служба. 2019;8(3):55–64. DOI: 10.17116/labs2019803155.
3. Момот А.П., Кудинова И.Ю., Елыкомов В.А. и др. Роль фибринолитической активности в предупреждении тромбозов при физиологической беременности. Доктор Ру. Гематология. 2016;5(122):21–28.
4. Момот А.П., Тараненко И.А., Белозеров Д.Е. и др. Инициация свертывания крови в разные сроки физиологически протекающей беременности. Бюллетень СО РАМН. 2014;34(5):58–66.
5. Трошина М.С., Пасман Н.М., Вагнер Ю.Н. и др. Исследование системы гемостаза у беременных повышенного риска по возникновению преэклампсии. В кн.: Материалы конференции «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине». Новосибирск; 2017:160–164.
6. Невожай А.О., Добро Л.Ф. Диагностика различных патологий органа зрения с помощью периметрии. В кн.: сборник научных трудов «Современные научные исследования: Теория и практика». София; 2018:391–396.
7. Thanoon A.H., Sultan A.S., Hameed B.H. Maternal hematological profile from the first to third trimester of pregnancy in normal pregnant Iraqi women. Plant Arch. 2020;2(20):6528–6532.
8. Babker A.M., Elnaim E.O.D. Hematological Changes During All trimesters in Normal Pregnancy. JDDT. 2020;10(2):1–4.
9. Момот А.П., Молчанова И.В., Батрак Т.А. и др. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения. Проблемы репродукции. 2015;21(1):89–97. DOI: 10.17116/repro20152189-97.

10. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Линева и др. Патогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и преэклампсии. Акушерство и гинекология. 2017;8(9):64–71. DOI: 10.18565/aig.2017.9.64-71.
11. Anton N., Doroftei B., Ilie O.-D. et al. A Narrative Review of the Complex Relationship between Pregnancy and Eye Changes. Diagnostics. 2021;11(8):1329. DOI: 10.3390/diagnostics11081329.
12. Shrinkhal, Agrawal A., Bahadur A. et al. Intraocular pressure and tear production changes in pregnant women at term pregnancy and immediate postpartum: A pilot study. J Family Med Prim Care. 2020;9(9):5010–5017. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_795_20.
13. Diress M., Yeshaw Y., Bantihun M. et al. Refractive error and its associated factors among pregnant women attending antenatal care unit at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. PLOS One. 2021;16(2):e0246174. DOI: 10.1371/journal.pone.0246174.
14. Khong E.W., Chan H.H., Watson S.L., Lim L.L. Pregnancy and the eye. Curr Opin Ophthalmol. 2021;32(6):527–535. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000778.
15. He X., Ji Y., Yu M., Tong Y. Chorioretinal Alterations Induced by Preeclampsia. J Ophthalmol. 2021;2021:8847001. DOI: 10.1155/2021/8847001.
16. Ramírez-Montero C., Lima-Gómez V., Anguiano-Robledo L. et al. Preeclampsia as Predisposing Factor for Hypertensive Retinopathy: Participation by the RAAS and Angiogenic Factors. Exp Eye Res. 2020;193:107981. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107981.
17. Nagy Z.Z. Review of the ophthalmic symptoms of preeclampsia. Developments in Health Sciences.2020;3(1):21–23. DOI: 10.1556/2066.2020.00005.
18. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани, первый пересмотр. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;13(1.2):137–324. DOI: 10.14300/mnnc.2018.
19. Кудинова Е.Г., Момот А.П. Изменения в системе гемостаза у пациенток с наследственными нарушениями соединительной ткани в ранние сроки беременности. Акушерство и гинекология. 2014;8:106–111.

References

1. Hypertensive disorders during pregnancy, childbirth and the postpartum period. Preeclampsia. Eclampsia. Letter of the Ministry of Health of the Russian Federation dated September 23, 2013 No. 15–4/10/2–7138 (in Russ.).
2. Vavilova T.V., Momot A.P., Papayan L.P. et al. Laboratory support for assessing the hemostatic system in a physiologically proceeding pregnancy, in risk groups for the development of thrombosis and gestational complications: expert opinion. Laboratory Service. 2019;8(3):55–64 (in Russ.). DOI: 10.17116/labs2019803155.
3. Momot A.P., Kudinova I.Yu., Elykomov V.A. et al. Role of Blood Fibrinolytic Activity in Preventing Thrombosis in Normal Pregnancy. Doctor.Ru. 2016;5(122):21–28 (in Russ.).
4. Momot A.P., Taranenko I.A., Belozerov D.E. Initiation of blood coagulation at different times of physiological pregnancy. The Siberian Scientific Medical Journal 2014;34(5):58–66 (in Russ.).
5. Troshina M.S., Pasman N.M., Vagner Yu.N. Study of the hemostasis system in pregnant women at increased risk of preeclampsia. In: Proceedings of the conference "New technologies in obstetrics, gynecology, perinatology and reproductive medicine". Novosibirsk; 2017:160–164 (in Russ.).
6. Nevozhay A.O., Dobro L.F. Diagnosis of various pathologies of the organ of vision using perimetry. In: a collection of scientific papers "Modern scientific research: Theory and practice". Sofia; 2018:391–396 (in Russ.).
7. Thanoon A.H., Sultan A.S., Hameed B.H. Maternal hematological profile from the first to third trimester of pregnancy in normal pregnant Iraqi women. Plant Arch. 2020;2(20):6528–6532.
8. Babker A.M., Elnaim E.O.D. Hematological Changes During All trimesters in Normal Pregnancy. JDDT. 2020;10(2):1–4.
9. Momot A.P., Molchanova I.V., Batrak T.A. et al. Reference values of hemostatic system parameters in normal pregnancy and after delivery. Russian Journal of Human Reproduction. 2015;21(1):89–97 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20152189-97.
10. Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Lineva O.I. et al. Pathogenetic mechanisms of placental insufficiency and preeclampsia. Obstetrics and Gynegology. 2017;8(9):64–71 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.9.64-71.
11. Anton N., Doroftei B., Ilie O.-D. et al. A Narrative Review of the Complex Relationship between Pregnancy and Eye Changes. Diagnostics. 2021;11(8):1329. DOI: 10.3390/diagnostics11081329.
12. Shrinkhal, Agrawal A., Bahadur A. et al. Intraocular pressure and tear production changes in pregnant women at term pregnancy and immediate post-partum: A pilot study. J Family Med Prim Care. 2020;9(9):5010–5017. DOI: 10.4103/jfmpc.jfmpc_795_20.
13. Diress M., Yeshaw Y., Bantihun M. et al. Refractive error and its associated factors among pregnant women attending antenatal care unit at the University of Gondar Comprehensive Specialized Hospital, Northwest Ethiopia. PLOS One. 2021;16(2):e0246174. DOI: 10.1371/journal.pone.0246174.
14. Khong E.W., Chan H.H., Watson S.L., Lim L.L. Pregnancy and the eye. Curr Opin Ophthalmol. 2021;32(6):527–535. DOI: 10.1097/ICU.0000000000000778.
15. He X., Ji Y., Yu M., Tong Y. Chorioretinal Alterations Induced by Preeclampsia. J Ophthalmol. 2021;2021:8847001. DOI: 10.1155/2021/8847001.
16. Ramírez-Montero C., Lima-Gómez V., Anguiano-Robledo L. et al. Preeclampsia as Predisposing Factor for Hypertensive Retinopathy: Participation by the RAAS and Angiogenic Factors. Exp Eye Res. 2020;193:107981. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107981.
17. Nagy Z.Z. Review of the ophthalmic symptoms of preeclampsia. Developments in Health Sciences.2020;3(1):21–23. DOI: 10.1556/2066.2020.00005.
18. Guidelines Of The Russian Scientific Medical Society Of Internal Medicine On The Diagnosis, Treatment And Rehabilitation Of Patients With The Connective Tissue Dysplasia (First Edition). Medical news of north caucasus. 2018;13(1.2):137–324 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2018.13037.
19. Kudinova E.G., Momot A.P. Changes in the hemostatic system in patients with hereditary connective tissue disorders in early pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2014;8:106–111 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кудинова Евгения Геннадьевна — *д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета; 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1987-0343.*
Можарина Кристина Игоревна — *студентка 6-го курса медицинского факультета Института медицины и психологии В. Зельмана Новосибирского государственного университета; 630090, Россия, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 1.*
Контактная информация: *Кудинова Евгения Геннадьевна, e-mail: e.kudinova@g.nsu.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *08.12.2021.*
Поступила **после рецензирования** *30.12.2021.*
Принята в печать *25.01.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:
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.*
Kristina I. Mozharina — *student of the 6th course of the Medical Faculty, V. Zelman Institute of Medicine and Psychology, Novosibirsk State University; 1, Pirogov str., Novosibirsk, 630090, Russian Federation.*
Contact information: *Evgeniya G. Kudinova, e-mail: e.kudinova@g.nsu.ru.*
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *08.12.2021.*
Revised *30.12.2021.*
Accepted *25.01.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-106-111

Отдаленные результаты цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки

Ю.Э. Доброхотова[1], Е.И. Боровкова[1], В.В. Романовская[1], И.В. Степанянц[2]

[1]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[2]Родильный дом «ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучение отдаленных результатов экзогенной цитокинотерапии у беременных женщин с дисплазией шейки матки (CIN).

Материал и методы: в проспективное исследование включено 50 беременных женщин с дисплазией шейки матки. Случайным образом пациентки рандомизированы в 2 группы: пациенткам 1-й группы (n=30) терапия проводилась препаратом Суперлимф 25 ЕД с вагинальным введением свечей, пациенткам 2-й группы (n=20) — с ректальным введением. Возраст пациенток 1-й группы составил 31,6±1,7 года, 2-й группы — 29,8±1,4 года. Проведены цитологическое исследование мазков с шейки матки (при включении в исследование, через 22 дня после начала терапии и через 6 нед. после родов); кольпоскопия, биопсия шейки матки (на этапе включения и через 6 нед. после родов).

Результаты исследования: при цитологическом исследовании в 1-й группе плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) диагностировано в 43,3% случаев, в 6,7% случаев — атипия многослойного плоского эпителия, не позволяющая исключить тяжелое поражение (ASC-H), и в 10% случаев — клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (ASCUS). Во 2-й группе плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени злокачественности (LSIL) было выявлено в 25% случаев, HSIL — у 45% пациенток, ASC-H — у 10% и ASCUS — у 20% пациенток. После курса терапии в 1-й группе отмечен регресс с HSIL до LSIL в 6,7% случаев, с LSIL до ASCUS в 3,3% и с HSIL до ASC-H в 3,3% случаев. Во 2-й группе у 5% пациенток отмечен NILM, еще у 5% — регресс с HSIL до LSIL и еще у 5% — регресс с LSIL до ASCUS. Гистологически LSIL подтверждено у 50% пациенток в каждой группе, CIN II — у 36,7% и 40% пациенток 1-й и 2-й групп соответственно, CIN III — у 13,3% и 10% пациенток соответственно. Через 6 нед. после родов при цитологическом исследовании изменения выявлены у 30 пациенток обеих групп: у 56,7% пациенток — HSIL, у 43,3% — LSIL. По результатам гистологического исследования в 3,3% случаев диагностирована *carcinoma in situ*, в 53,3% — CIN II–III. Своевременно роды произошли у всех пациенток в 38,4±1,1 нед.

Заключение: выявлено, что после окончания цитокинотерапии формируется тенденция к улучшению цитологических показателей вне зависимости от способа введения лекарственного препарата. Нормализация результатов цитологического исследования зафиксирована в 3,3% и 5% случаев в 1-й и 2-й группах, улучшение цитологических показателей отмечено в 6,6% и 10% случаев в 1-й и 2-й группах соответственно. Ни в одном случае не было отмечено ухудшения показателей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокинотерапия, беременность, дисплазия шейки матки, цитологическое исследование, гистологическое исследование.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Романовская В.В., Степанянц И.В. Отдаленные результаты цитокинотерапии у беременных с дисплазией шейки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):106–111. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-106-111.*

Long-term outcomes of cytokine therapy in pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia

Yu.E. Dobrokhotova[1], E.I. Borovkova[1], V.V. Romanovskaya[1], I.V. Stepanyants[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2]Maternity Hospital of the City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess long-term outcomes of exogenous cytokine therapy in pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Patients and Methods: this prospective study included 50 pregnant women with CIN. Women were randomized into two groups. Group 1 women (n=30, mean age 31.6±1.7 years) received vaginal suppositories with Superlymph 25 U. Group 2 women (n=20, mean age 29.8±1.4 years) received rectal suppositories with Superlymph 25 U. Cervical smear cytology (at baseline, 22 days after starting treatment, and 6 weeks after delivery), colposcopy, and cervical biopsy (at baseline and 6 weeks after delivery) were performed.

Results: in group 1, cytology revealed high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) in 43.3%, atypical squamous cells-cannot exclude a high-grade lesion (ASC-H) in 6.7%, and atypical squamous cells of undetermined significance (ASCUS) in 10%. In group 2, cytology revealed low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) in 25%, HSIL in 45%, ASC-H in 10%, and ASCUS in 20%. After the treatment course, in group 1, a regress from HSIL to LSIL was detected in 6.7%, regress from LSIL to ASCUS in 3.3%, and regress from HSIL to ASC-H in 3.3%. In group 2, NILM was detected in 5%, a regress from HSIL to LSIL in 5%, and regress from LSIL to ASCUS in 5%. Histologically, LSIL was verified in 50% of women of both groups, CIN grade 2 in 36.7% (group 1) and 40% (group 2), CIN grade 3 in 13.3% (group 1) and 10% (group 2). Six weeks after delivery, cytological abnormalities were identified in 30 women of both groups (HSIL in 56.7% and LSIL in 43.3%). Histology detected *carcinoma in situ* in 3.3% and CIN grade 2–3 in 53.3%. Delivery in time (on average, at 38.4±1.1 weeks of gestation) occurred in all women.

Conclusion: trend toward the improvement of cytological parameters irrespective of the mode of drug administration is reported after finishing cytokine therapy. Normalization of cytological findings was reported in 3.3% (group 1) and 5% (group 2), while improvement was reported in 6.6% (group 1) and 10% (group 2). No worsening was reported.

KEYWORDS: cytokine therapy, pregnancy, cervical intraepithelial neoplasia, cytological study, histological study.
FOR CITATION: *Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Romanovskaya V.V., Stepanyants I.V. Long-term outcomes of cytokine therapy in pregnant women with cervical intraepithelial neoplasia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):106–111 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-106-111.*

Введение

Дисплазия шейки матки — это заболевание, характеризующееся нарушением пролиферации клеток и развитием ядерной атипии на фоне длительной персистенции вируса папилломы человека (ВПЧ) [1, 2]. Во время беременности частота первичного выявления дисплазии шейки матки составляет 13 случаев на 10 000 женщин. Риск прогрессирования тяжелой дисплазии до микроинвазивного рака во время беременности крайне низкий и не превышает 1,1–3,6% [2, 3]. Дисплазия и рак шейки матки являются вирус-ассоциированными заболеваниями. Среди этиопатогенетических факторов, участвующих в развитии данного заболевания, выделяют не только онкогенные ВПЧ, но также иммунологические факторы [3].

Известно, что входными воротами инфекции, вызванной ВПЧ, являются кожа и слизистые оболочки. Вирионы контактируют в первую очередь с рецепторами, локализующимися на эпителиоцитах и кератиноцитах. В последние годы активно изучается роль различных факторов мукозального иммунитета и разрабатываются возможности модулирования их активности [3].

Поскольку в большинстве случаев дисплазия шейки матки ассоциирована с вирусной инфекцией, применение препаратов с иммуномодулирующей и противовирусной активностью в ряде случаев может быть эффективным [3, 4].

Цель исследования: изучение отдаленных результатов экзогенной цитокинотерапии у беременных женщин с дисплазией шейки матки.

Материал и методы

В проспективное исследование включено 50 пациенток с дисплазией шейки матки, рандомизированных в 2 группы. Пациентки 1-й группы (n=30) получали терапию препаратом Суперлимф 25 ЕД с вагинальным введением свечей, пациентки 2-й группы (n=20) — с ректальным введением. Продолжительность терапии в обеих группах составила 20 дней. Было прослежено течение беременности, родов и состояние новорожденных у всех пациенток, включенных в исследование.

Активным веществом препарата Суперлимф является белково-пептидный комплекс свиных лейкоцитов, представляющий собой универсальный стимулятор иммунной системы с активностью фактора, угнетающего миграцию макрофагов, интерлейкина-1, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли, трансформирующего фактора роста, секретируемых лейкоцитами периферической крови свиньи. Препарат зарегистрирован как иммуномодулятор, обладает противовирусным и противомикробным действием, стимулирует функциональную активность клеток фагоцитарного ряда, активирует фагоцитоз, выработку цитокинов, индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, регулирует миграцию клеток в очаг воспаления и увеличивает активность естественных киллеров, обладает антиоксидантной активностью, снижает развитие воспалительных реакций, стимулирует регенерацию и эпителизацию раневых дефектов. Препарат разрешен к применению во время беременности [5].

Критерии включения в исследование: наличие гистологически подтвержденной дисплазии шейки матки, отсутствие специфического и неспецифического вагинита, физиологическое течение беременности, информированное согласие на участие в исследовании и отсутствие повышенной чувствительности к белкам свиного происхождения.

Всем пациенткам проводилось цитологическое исследование мазков с шейки матки (при включении в исследование, через 22 дня после начала терапии и через 6 нед. после родов), а также выполнялась кольпоскопия и кольпоскопическая биопсия шейки матки на этапе включения в исследование и через 6 нед. после родов.

Цитологическое исследование проводилось методом жидкостной цитологии NovaPrep. Забор материала с экто- и эндоцервикса проводился с использованием урогенитального зонда типа f (цервикс браш). Гистологическое исследование проводилось на базе отделения патоморфологии ГБУЗ ГКБ № 40 ДЗМ. В условиях малой операционной шейка матки обнажалась при помощи зеркал Куско, проводилась обработка раствором мирамистина с последующей местной анестезией шейки матки 2% раствором лидокаина гидрохлорида (2 мл). Под кольпоскопическим контролем при помощи петлевого электрода радиохирургическим методом (аппарат «Сургитрон») проводилась биопсия шейки матки с наиболее измененных участков эктоцервикса, размер биоптата составлял в диаметре от 6 до 9 мм. Образец полученной ткани фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина и доставляли в патоморфологическую лабораторию. Интерпретация полученных данных проводилась согласно унифицированной гистопатологической номенклатуре Bethesda.

Расширенная кольпоскопия проводилась на бинокулярном микроскопе (KN-2200 series) с использованием 3% раствора уксусной кислоты и раствора Люголя. Полученные результаты интерпретировались согласно Международной кольпоскопической классификации 2011 г. [6].

Статистическая обработка выполнялась с применением программ SPSS 23.0, Statistica for Windows 10. Для описания количественных данных, имеющих нормальное распределение, использованы среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (SD), которые представлялись в формате M±SD. Для качественных признаков составлялись четырехпольные таблицы сопряженности, значимость различий частот оценивалась с помощью критерия с поправкой Йейтса. Статистически значимыми принимались различия при $p \leq 0,05$. Для множественного сравнения групп использовалась поправка Бонферрони.

Результаты исследования

Возраст пациенток 1-й группы составил 25–40 лет (в среднем 31,6±1,7 года), 2-й группы — 22–36 лет (в среднем 29,8±1,4 года). На момент включения в исследование в 1-й группе 5 (16,7%) пациенток находились на I триместре (11–12 нед.), 14 (46,7%) — на II (20–28 нед.) и 11 (36,7%) — на III триместре (29–33 нед.). Во 2-й группе на момент включения в исследование 4 (20%) пациентки были на сроке

10–12 нед., 10 (50%) — на сроке 16–28 нед. и 6 (30%) — на сроке 29–34 нед.

Среди экстрагенитальных заболеваний у пациенток 1-й и 2-й групп преобладала патология органов желудочно-кишечного тракта (46,6% и 25% соответственно), наиболее часто выявлялся хронический гастродуоденит (33,3% и 20%). Частота встречаемости заболеваний органов мочевыделительной (13,3% и 10%) и дыхательной (23,3% и 15%) систем в группах достоверно не отличалась.

Наиболее распространенными гинекологическими заболеваниями были эктопия шейки матки (83,3% и 80% соответственно в 1-й и во 2-й группах), кандидозный вагинит (66,7% и 65%), бактериальный вагиноз (40% и 35%) и дисменорея (10% и 10%).

В обеих группах преобладали повторнобеременные повторнородящие (21 (70%) и 12 (60%) соответственно), при этом у 16,7% и 10% из них в анамнезе были артифициальные аборты. Настоящая беременность у всех обследованных наступила спонтанно, особенности ее течения представлены в таблице 1.

Среди осложнений у пациенток 1-й группы в I триместре преобладали рвота беременных легкой степени и угроза прерывания беременности, которые не потребовали госпитализации. Проявления угрозы прерывания беременности были купированы применением препаратов микронизированного прогестерона и препаратов магния. У каждой 3-й беременной развивался кандидозный вагинит. Значимым и наиболее распространенным осложнением II триместра была угроза прерывания беременности. Из этих пациенток 6 (46%) были госпитализированы для проведения внутривенной токолитической и гормональной терапии. Наиболее частым осложнением III триместра стал толстокишечный стаз, диагностированный в каждом 4-м случае. Умеренная преэклампсия диагностирована на сроках после 33–34 нед. и протекала с артериальным давлением до 140/90 мм рт. ст. и следовой протеинурией.

У пациенток 2-й группы (см. табл. 1) в I триместре беременность чаще всего осложнялась рвотой и кандидозным вагинитом, а также острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) с повышением температуры тела до 38 °C, а угроза прерывания беременности манифестировала у 20% женщин. Терапия, направленная на пролонгирование беременности, проводилась с применением микронизированного прогестерона и спазмолитических препаратов. Во II триместре наиболее частыми осложнениями стали толстокишечный стаз, ОРВИ и угроза прерывания беременности. В III триместре угроза преждевременных родов, потребовавшая госпитализации в стационар, диагностиро-

Таблица 1. Особенности течения беременности у пациенток 1-й и 2-й групп
Table 1. Pregnancy course in both groups

Показатель Parameter	**1-я группа** / Group 1, n (%)			**2-я группа** / Group 2, n (%)		
	I триместр *1st trimester*	***II триместр*** *2nd trimester*	***III триместр*** *3rd trimester*	***I триместр*** *1st trimester*	***II триместр*** *2nd trimester*	***III триместр*** *3rd trimester*
Рвота беременных / Vomiting of pregnancy	5 (16,7)	1 (3,3)	0 (0)	2 (10)	0 (0)	0 (0)
Преэклампсия умеренная / Moderate preeclampsia	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Анемия / Anemia	1 (3,3)	2 (6,7)	5 (16,7)	0 (0)	2 (10)	4 (20)
Угроза прерывания беременности Threatened miscarriage	9 (30)	13 (43,3)	0 (0)	4 (20)	7 (35)	0 (0)
Угроза преждевременных родов Threatened preterm delivery	0 (0)	0 (0)	4 (13,3)	0 (0)	0 (0)	3 (15)
Кандидозный вагинит / Vaginal candidiasis	3 (10)	2 (6,7)	6 (20)	2 (10)	1 (5)	3 (15)
Бессимптомная бактериурия Asymptomatic bacteriuria	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Гестационный пиелонефрит Gestational pyelonephritis	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Задержка развития плода 1-й степени Intrauterine growth restriction grade 1	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Острый цистит / Acute cystitis	0 (0)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	1 (5)	0 (0)
Бактериальный вагиноз / Bacterial vaginosis	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Многоводие / Hydramnios	0 (0)	0 (0)	2 (6,7)	0 (0)	0 (0)	1 (5)
Острый синусит / Acute sinusitis	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Нарушение маточно-плацентарного кровотока Impaired uteroplacental blood flow	0 (0)	1 (3,3)	1 (3,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
ОРВИ / ARI	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (10)	3 (15)	2 (10)	1 (5)
Запор / Constipation	1 (3,3)	4 (13,3)	8 (26,7)	2 (10)	2 (10)	6 (30)

вана в 15% случаев. Анемический синдром развивался в каждом 5-м наблюдении.

Роды произошли своевременно у всех пациенток обеих групп. Гестационный срок на момент родов составил: в 1-й группе 38,1±1,2 нед., во 2-й группе 38,4±1,1 нед. В таблице 2 представлены исходы родов у пациенток обеих групп.

Масса новорожденных у пациенток 1-й группы составила 2720–4308 г (3641±394 г), во 2-й группе — 2970–4200 г (3441±324 г). У новорожденных ни в одном случае не было выявлено синдрома дыхательных расстройств и церебральной депрессии. При наблюдении в течение года не выявлено задержки речевого развития, а результаты тестирования по системе BSID-III, проведенного в 12 мес. жизни, находились в интервале от 9 до 11 баллов у всех детей, что соответствует норме.

При цитологическом исследовании (на момент включения и через 48 ч после окончания 20-дневного курса терапии) было обнаружено, что у беременных 1-й группы плоскоклеточное интраэпителиальное поражение низкой степени злокачественности (LSIL) выявлено в трети случаев, а плоскоклеточное интраэпителиальное поражение высокой степени (HSIL) — в 43,3% случаев, у 6,7% женщин выявлялась атипия многослойного плоского эпителия, не позволяющая исключить тяжелое поражение (ASC-H), и у 10% — зафиксированы клетки плоского эпителия с атипией неясного значения (ASCUS). Во 2-й группе LSIL было подтверждено в 25%, HSIL — в 45% случаев, ASC-H — в 10% и ASCUS — в 20% случаев. После окончания курса терапии при цитологическом исследовании из 50 образцов ни в одном случае не было отмечено прогрессирования заболевания.

У пациенток 1-й группы в 5 (16,7%) случаях были зафиксированы положительные изменения результатов, проявляющиеся в нормализации цитологической картины в 3,3% случаев, регрессе с HSIL до LSIL в 6,7%, с LSIL до ASCUS в 3,3% и с HSIL до ASC-H в 3,3% случаев. Во 2-й группе после 20 дней ректального введения препарата в 15% случаев произошли изменения цитологической картины: у 1 (5%) пациентки отмечена нормализация показателей до NILM (внутриэпителиальных злокачественных изменений не выявлено), еще у 1 (5%) пациентки выявлено уменьшение выраженности изменений с HSIL до LSIL и еще у 1 (5%) — регресс с LSIL до ASCUS.

Через 6 нед. после родов по данным цитологического исследования у 40% пациенток обеих групп была выявлена нормальная цитологическая картина с заключением: NILM.

При проведении расширенной кольпоскопии оценивались локализация и площадь поражения, выраженность признаков атипической кольпоскопической картины с градацией ее на 1-ю и 2-ю степень. У всех пациенток 1-й группы была выявлена зона трансформации 1-го типа, что позволяло интерпретировать кольпоскопическое исследование как удовлетворительное. В 100% случаев у беременных с умеренной дисплазией были признаки аномальной кольпоскопической картины: в 86,4% случаев — 1-й степени и в 13,3% — 2-й степени. У беременных со слабовыраженной дисплазией в 93,3% выявлена атипическая кольпоскопическая картина 1-й степени и в 6,7% случаев — 2-й степени. У пациенток с HSIL по сравнению с пациентками с LSIL при кольпоскопии значимо чаще выявлялись грубая мозаика, пунктация и грубый ацетобелый эпителий (АБЭ) ($p<0,001$).

Во 2-й группе изменения кольпоскопической картины встречались у всех пациенток вне зависимости от степени тяжести дисплазии. У беременных с HSIL значимо чаще выявлялись: плотный АБЭ с ровными и четкими краями, грубые пунктация и мозаика, открытые железы с грубым ободком и резко контрастная йод-негативная зона (ЙНЗ) ($p<0,001$). При LSIL характерным признаком было наличие тонкого АБЭ с нечеткими и неровными границами, нежной пунктации и мозаики, открытых желез без грубого ободка и слабого неравномерного прокрашивания при нанесении раствора Люголя. Сравнительный анализ остальных показателей значимых различий не выявил.

Таблица 2. Исход родов у пациенток 1-й и 2-й групп
Table 2. Delivery outcomes in both groups

Показатель Parameter	**1-я группа** Group 1, n (%)	**2-я группа** Group 2, n (%)
Срочные роды / Delivery in time	30 (100)	20 (100)
Кесарево сечение / C-section	4 (13,3)	2 (10)
Показания к кесареву сечению: Indications for C-section:		
– **тазовое предлежание плода** breech presentation	2 (6,7)	1 (5)
– **дистресс плода** fetal distress	2 (6,7)	0 (0)
– **крупный плод (более 4200 г)** fetal macrosomia (>4,200 g)	0 (0)	1 (5)
Осложнения в родах: Labor complications:		
– **преждевременное излитие околоплодных вод** preterm prelabour rupture of the membranes	2 (6,7)	1 (5)
– **раннее излитие околоплодных вод** early rupture of membranes	3 (10)	3 (15)
– **мекониальное окрашивание околоплодных вод (1А)** meconium stained amniotic fluid	4 (13,3)	3 (15)
– **дистресс плода** fetal distress	2 (6,7)	0 (0)

При сравнении между группами через 6 нед. после родов не было выявлено значимых различий в частоте встречаемости патологических признаков (см. рисунок).

При гистологическом исследовании у 50% пациенток обеих групп диагностирована слабовыраженная дисплазия шейки матки. Умеренная дисплазия была представлена: CIN II у 36,7% и 40% пациенток 1-й и 2-й групп и CIN III у 13,3% и 10% соответственно (различия недостоверны). У 80% и 85% пациенток соответственно присутствовали косвенные признаки вирусной инфекции, проявляющиеся койлоцитозом. Сочетание слабовыраженных и умеренных изменений в 1 изучаемом образце биоптата шейки матки встречалось у 10% и 15% пациенток соответственно. Эти случаи в дальнейшем были включены в состав умеренной дисплазии.

Через 6 нед. после родов у 30 пациенток обеих групп по результатам цитологического исследования были выявлены изменения: у 17 (56,7%) — HSIL, у 13 (43,3%) — LSIL. В связи с выявленными изменениями проведены кольпоскопия и прицельная биопсия шейки матки. По результатам гистологического исследования в 1 (3,3%) случае была диагностирована *carcinoma in situ* (пациентка 1-й группы с исходным HSIL), у 16 (53,3%) пациенток с цитологическим HSIL гистологически подтвержден диагноз умеренной дисплазии CIN II–III и в дальнейшем выполнена конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала.

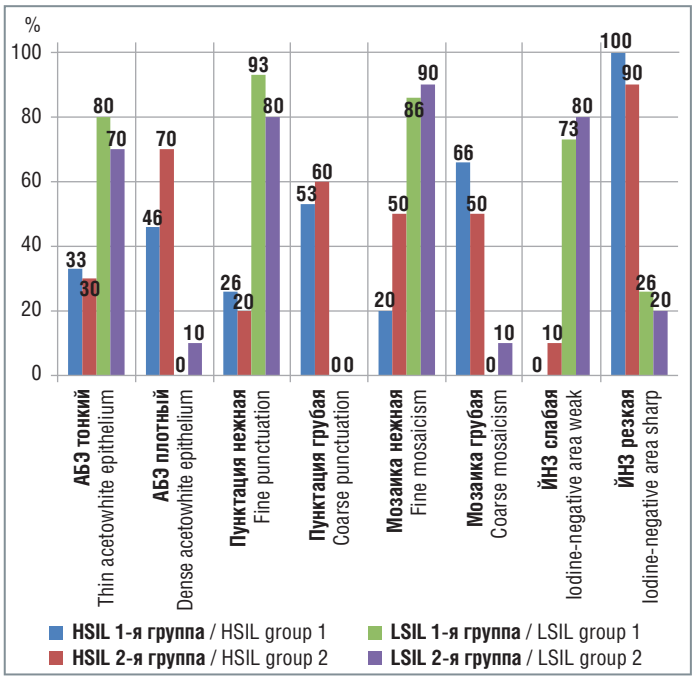


Рисунок. Результаты кольпоскопического исследования у пациенток 1-й и 2-й групп через 6 нед. после родов

Figure. Results of colposcopy in both groups in 6 weeks after delivery

Из 13 пациенток с цитологическим LSIL у 10 была выявлена слабовыраженная дисплазия (LSIL, CIN I), у 3 (23%) отмечены явления цервицита и койлоцитоза.

Обсуждение

Диагноз дисплазии шейки матки устанавливается на основании гистологического исследования, однако показанием к его проведению служит аномальный результат цитологического исследования. Согласно клиническому протоколу и приказу Минздрава России № 1130н [7] цитологическое исследование мазков с шейки матки рекомендовано проводить в I триместре беременности, если такое исследование не проводилось до наступления беременности или отсутствуют его данные.

Цитологическое исследование является скрининговым методом, позволяющим выделить пациенток для дальнейшего обследования. Подтверждающим методом служит кольпоскопическая биопсия шейки матки. Выскабливание цервикального канала во время беременности не проводится, так как это ассоциировано с увеличением риска прерывания беременности. Ограничений по сроку гестации при выполнении цитологического исследования, кольпоскопии и биопсии шейки матки нет.

Проведенное нами наблюдение продемонстрировало высокую чувствительность цитологического исследования, выполненного методом жидкостной цитологии. Совпадение цитологического и гистологического результатов было полным, в ряде случаев в одном биоптате с шейки матки обнаруживались признаки слабовыраженной и умеренной дисплазии. Проведение биопсии не было ассоциировано с развитием угрозы прерывания беременности.

Роды произошли своевременно у всех пациенток вне зависимости от тяжести дисплазии шейки матки. Средние показатели массы новорожденных и оценка по шкале Апгар не имели значимых различий между группами. Не было зафиксировано ни одного случая рождения ребенка в состоянии асфиксии или с оценкой по шкале Апгар ниже 7 баллов на 1-й минуте и 8 баллов на 5-й минуте. Интересные результаты были получены при катамнестическом анализе. Для объективной оценки показателей раннего развития ребенка использовалась шкала Бейли (BSID-III) в пяти областях: когнитивной, языковой, моторной, социально-эмоциональной и адаптивной. Социально-эмоциональная шкала BSID-III является адаптацией диаграммы социально-эмоционального роста Гринспена: скрининговая анкета для младенцев и детей младшего возраста. При наблюдении в течение года не было выявлено задержки речевого развития, а результаты тестирования, проведенного в 12 мес. жизни, показали результаты от 9 до 11 баллов у всех детей, что соответствует норме.

Через 6 нед. после родов у 40% пациенток обеих групп была выявлена нормальная цитологическая картина с заключением: NILM. У 60% пациенток выявлены цитологические изменения, в связи с этим была проведена кольпоскопия и прицельная биопсия шейки матки. По результатам гистологического исследования в 1 случае была диагностирована *carcinoma in situ*, у 53,3% пациенток с цитологическим HSIL гистологически подтвердился диагноз умеренной дисплазии CIN II–III и в дальнейшем выполнена конизация шейки матки. Среди 13 пациенток с цитологическим LSIL у 76,9% выявлена слабовыраженная дисплазия (LSIL, CIN I), у 23% диагноз дисплазии был снят.

Заключение

Проведенное исследование продемонстрировало, что после окончания цитокинотерапии формируется тенденция к улучшению цитологических показателей вне зависимости от способа введения лекарственного препарата. Через 6 нед. после родов нормализация цитологической картины выявлена в 40% случаев в обеих группах, улучшение цитологических показателей отмечено у 43,3% пациенток 1-й и 2-й групп. Ни в одном случае не было отмечено ухудшения в состоянии многослойного плоского эпителия шейки матки и цилиндрического эпителия цервикального канала.

Расширенная кольпоскопия, проведенная беременным с дисплазией шейки матки, подтвердила, что вне зависимости от тяжести поражения имеются изменения многослойного плоского эпителия, позволяющие определить очаг поражения для проведения в последующем прицельной биопсии шейки матки. ▲

Литература

1. Halaska M.J., Robova H.R.L. Cervical cancer in pregnancy. Textbook in Genaecological Oncology — ESGO. 3th ed. 2016.
2. Клинические рекомендации «Цервикальная интраэпителиальная неоплазия, эрозия и эктропион шейки матки», 2020.
3. Доброхотова Ю.Э., Венедиктова М.Г., Гришин И.И. Эффективность комплексного подхода к лечению дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне инфицирования вирусом папилломы человека. Фарматека. 2015;3:44–47.
4. Доброхотова Ю.Э., Ганковская Л.В., Боровкова Е.И. и др. Совершенствование тактики ведения беременных с дисплазией шейки матки путем коррекции показателей врожденного иммунитета. Акушерство и гинекология. 2018;12:42–49.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Суперлимф. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9138d8d4-ee69-4ef2-936c-2b757dc19c1b&t= (дата обращения: 10.01.2022).
6. Международная классификация кольпоскопических терминов, одобренная в Рио-де-Жанейро в 2011 году. (Электронный ресурс.) URL: http://ragin-std.ru/assets/files/int-classification.pdf (дата обращения: 10.01.2022).

7. Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». (Электронный ресурс.) URL: http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf (дата обращения: 10.01.2022).

References

1. Halaska M.J., Robova H.R.L. Cervical cancer in pregnancy. Textbook in Genaecological Oncology — ESGO. 3th ed. 2016.
2. Clinical guidelines "Cervical intraepithelial neoplasia, erosion and ectropion of the cervix", 2020 (in Russ.).
3. Dobrokhotova Yu.E., Venediktova M.G., Grishin I.I. The effectiveness of an integrated approach to the treatment of moderate and severe cervical epithelial dysplasia against the background of human papillomavirus infection. Pharmateka. 2015;3:44–47 (in Russ.).
4. Dobrokhotova Yu.E., Gankovskaya L.V., Borovkova E.I. et al. Improving the tactics of managing pregnant women with cervical dysplasia by correcting indicators of innate immunity. Obstetrics and gynecology. 2018;12:42–49 (in Russ.).
5. Instructions for the medical use of the drug Superlymph (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9138d8d4-ee69–4ef2–936c-2b757dc19c1b&t= (access date: 10.01.2022) (in Russ.).
6. International classification of colposcopic terms, approved in Rio de Janeiro in 2011 (Electronic resource.) URL: http://ragin-std.ru/assets/files/int-classification.pdf (access date: 10.01.2022) (in Russ.).
7. Order of the Ministry of Health of Russia dated October 20, 2020 N 1130n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology" (Electronic resource.) URL: http://perinatcentr.ru/files/N_1130.pdf (access date: 10.01.2022) (in Russ).

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.*
Боровкова Екатерина Игоревна — *д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.*
Романовская Валентина Валерьевна — *к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0413-5431.*
Степанянц Ирина Викторовна — *врач акушер-гинеколог родильного дома ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ»; 129301, Россия, г. Москва, ул. Таймырская, д. 6.*
Контактная информация: *Степанянц Ирина Викторовна, e-mail: apoplexia@rambler.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *10.02.2022.*
Поступила **после рецензирования** *10.03.2022.*
Принята в печать *04.04.2022.*

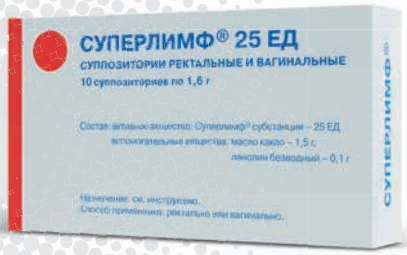
ABOUT THE AUTHORS:

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.*
Ekaterina I. Borovkova — *Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.*
Valentiva V. Romanovskaya — *C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0413-5431.*
Irina V. Stepanyants — *obstetrician & gynecologist, Maternity Hospital of the City Clinical Hospital No. 40; 6, Taimyrskaya str., Moscow, 129336, Russian Federation.*
Contact information: *Irina V. Stepanyants, e-mail: apoplexia@rambler.ru.*
Financial Disclosure: *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.*
There is no **conflict of interests**.
Received *10.02.2022.*
Revised *10.03.2022.*
Accepted *04.04.2022.*

СУПЕРЛИМФ®
СТАНДАРТИЗИРОВАННЫЙ КОМПЛЕКС АНТИМИКРОБНЫХ ПЕПТИДОВ И ЦИТОКИНОВ
ЛОКАЛЬНАЯ ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА
- 20 ЛЕТ НАУЧНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ
- 12 ЛЕТ УСПЕШНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ
- БОЛЕЕ 150 НАУЧНЫХ РАБОТ (WWW.DISSERCART.COM)

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГЕРПЕТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ УРОГЕНИТАЛЬНОГО ТРАКТА, В ТОМ ЧИСЛЕ ОСЛОЖНЕННЫХ БАКТЕРИАЛЬНОЙ И ВИРУСНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ*.

- Обладает прямым противобактериальным и противовирусным действием**.
- Быстро ликвидирует воспаление, активирует репаративные процессы, предупреждает грубое рубцевание, стимулирует локальные клеточные и гуморальные механизмы.***
- Способен подавлять рост и размножение St.aureus и E.coli****



Рег.уд.: ЛС-000148
РЕКЛАМА

ЗАЩИТА И ВОССТАНОВЛЕНИЕ

*инструкция по медицинскому применению
**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.
***Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Никанкина Л.В., Долгина Е.Н., Щегловитова О.Н. "От аутолимфокинотерапии к контролируемому препарату комплекса цитокинов -Суперлимфу." // Аллергия астма и клиническая иммунология. — 2001. —№6—С. 28-33.
****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

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

Больше информации на сайте
www.superlimf.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-112-117

Влияние COVID-19 на менструальную функцию женщин в репродуктивном периоде

А.Н. Мальцева

ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние COVID-19 на менструальную функцию женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы: в основную группу вошли 20 женщин, перенесших COVID-19 и имевших нарушения менструального цикла, возникшие после перенесенного заболевания. Основная группа состояла из 2 подгрупп: подгруппы пациенток, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести (n=10), и подгруппы пациенток, перенесших COVID-19 тяжелой степени тяжести (n=10). В контрольную группу вошли 10 женщин, не болевших COVID-19 и не имевших нарушений менструального цикла. У пациенток из обеих групп были оценены параметры гормонального фона, состояния гемостаза, проведена допплерометрия базальных и спиральных артерий эндометрия и яичниковых артерий.

Результаты исследования: средний возраст во всех группах составил 28,5±1,28 года. Продолжительность менструального цикла у пациенток из контрольной группы составила 28,3±1,21 дня, а у пациенток из основной группы — 53,1±0,84 дня, т. е. в 1,9 раза больше (p<0,05). В контрольной группе число овуляторных циклов достигало 100%. У пациенток, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести, доля ановуляторных циклов составила 25,8%, у пациенток, перенесших COVID-19 тяжелой степени, — 77,8%. Динамический ультразвуковой мониторинг толщины эндометрия у пациенток из контрольной группы показал значение 10,64 [10,4; 11,1] мм. У пациенток из основной группы отмечено уменьшение толщины эндометрия до 3,20 [3,12; 3,45] мм в подгруппе тяжелого течения COVID-19 и до 6,31 [6,12; 6,87] мм в подгруппе легкого течения COVID-19 (p<0,05). У пациенток из основной группы выявили достоверные нарушения уровней гормонов, гемодинамики эндометрия, гемодинамики и показателей гемостаза по сравнению с показателями в контрольной группе, причем в подгруппе тяжелого течения COVID-19 описанные нарушения были существенно более выраженными.

Заключение: при анализе параметров гормонального фона, состояния гемостаза, показателей гемодинамики в органах малого таза женщин в репродуктивном периоде, перенесших COVID-19, выявлены нарушения менструального цикла.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коронавирусная инфекция, COVID-19, менструальная функция, репродуктивный период, допплерометрия, гемодинамика, тромбоз, гемостаз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Мальцева А.Н. Влияние COVID-19 на менструальную функцию женщин в репродуктивном периоде. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):112–117. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-112-117.*

Effect of the COVID-19 infection on the menstrual function in women of reproductive age

A.N. Mal'tseva

Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the effect of the COVID-19 infection on the menstrual function in women of reproductive age.

Patients and Methods: the study group included 20 women who experienced COVID-19 and presented with menstrual disorders after infection. The study group was divided into two subgroups, i.e., women with mild (n=10) or severe (n=10) COVID-19 infection (subgroups 1 and 2, respectively). The control group included ten women without a history of COVID-19 infection and menstrual disorders. Hormone levels and hemostasis were evaluated, Doppler ultrasound (US) of basal and spiral arteries and ovarian arteries was performed in all women.

Results: the mean age was 28.5±1.28 years in both groups. The period duration was 28.3±1.21 days in the control group and 53.1±0.84 days in the study group (i.e., 1.9-times greater, p<0.05). The rate of ovulatory cycles was 100% in the study group. The rate of anovulatory cycles was 25.8% in subgroup 1 and 77.8% in subgroup 2. Endometrial thickness (by US) was 10.64 [10.4; 11.1] mm in the control group, 6.31 [6.12; 6.87] mm in subgroup 1 and 3.20 [3.12; 3.45] mm in subgroup 2 (p<0.05). Significant abnormalities in hormone levels, endometrial hemodynamics, and hemogram parameters were detected in the study group compared to the control group. Moreover, in women with severe COVID-19 infection, these abnormalities were much more significant.

Conclusion: in women of reproductive age who experienced COVID-19 infection, menstrual disorders were revealed based on hormone levels, hemostasis, and pelvic hemodynamics.

KEYWORDS: coronavirus infection, COVID-19, menstrual function, reproductive period, Doppler ultrasound, hemodynamics, thrombosis, hemostasis.

FOR CITATION: *Mal'tseva A.N. Effect of the COVID-19 infection on the menstrual function in women of reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):112–117 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-112-117.*

Введение

Всемирная организация здравоохранения в 2020 г. объявила о развитии пандемии COVID-19, а Международный комитет по таксономии вирусов зафиксировал название возбудителя инфекции — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома — 2 (SARS-CoV-2). Основной мишенью SARS-CoV-2 являются альвеолярные клетки II типа, что определяет развитие пневмонии [1–4]. Многие аспекты патогенеза COVID-19 требуют изучения. В настоящее время активно изучается влияние SARS-CoV-2 на гемостаз, в частности на формирование тромбозов. Международное общество специалистов по тромбозу и гемостазу (International Societyon Thrombosis and Hemostasis, ISTH) разработало клинические рекомендации, в которых сделаны следующие заключения:

1) одним из осложнений инфекции COVID-19 является развитие коагулопатии с возникновением тромбозов в крупных и мелких сосудах, причем не только в легких, но и в сердце, мозге, почках, печени возможно формирование синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС);
2) тромбозы на различных уровнях, в том числе в микроциркуляторном русле, приводят к поражению многих органов и развитию полиорганной недостаточности [5].

Хотя женщины переносят COVID-19 легче, чем мужчины, нельзя игнорировать вероятные последствия заболевания для репродуктивного здоровья [6–8]. В настоящее время недостаточно изучен вопрос влияния COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. Предполагается, что возбудитель может оказывать непосредственное влияние на менструальную и репродуктивную функции женщин путем воздействия на рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2, который широко экспрессируется в яичниках и матке. Считается, что специфические взаимодействия между репродуктивной системой и инфекцией SARS-CoV-2 происходят на уровне яичников/эндометрия. Выраженная вазоконстрикция спиральных артериол эндометрия и активация системы свертывания формируют патологическую менструальную кровопотерю. COVID-19 вызывает дисфункцию эндотелиальных клеток с изменениями в системе свертывания крови, которые являются критическими компонентами функции эндометрия при менструации, что указывает на потенциальный эндометриальный механизм нарушения менструального цикла.

Инфекция SARS-CoV-2 может влиять на ось «гипоталамус — гипофиз — яичник — эндометрий», что ведет к изменениям менструального цикла. Между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, обеспечивающей формирование реакции на стресс, и гипоталамо-гипофизарно-яичниковой осью существует реципрокная связь, при которой активация одной оси приводит к подавлению другой. Хронический стресс подавляет выработку эстрогенов, что способствует нарушению менструального цикла и появлению ановуляторных циклов [9–12]. Стресс-зависимые нарушения менструального цикла представляют собой спектр нарушений, включающий вторичную аменорею (отсутствие менструаций в течение 3 мес. и более при условии предшествующего регулярного менструального цикла) и более редкую форму — первичную стрессогенную аменорею, поэтому необходимо оценивать потенциальное влияние COVID-19 на органы репродуктивной системы [13–15].

Цель исследования: изучить влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на менструальную функцию женщин репродуктивного возраста.

Материал и методы

Представлены результаты обследования 30 женщин репродуктивного возраста. Пациентки были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 20 женщин, перенесших COVID-19 и имевших нарушения менструального цикла, возникшие после перенесенного заболевания. Основная группа состояла из 2 подгрупп: подгруппы перенесших COVID-19 легкой степени тяжести (n=10) и подгруппы перенесших COVID-19 тяжелой степени тяжести (n=10). В контрольную группу вошли 10 женщин, не болевших COVID-19 и не имевших нарушений менструального цикла. Тяжесть COVID-19 оценивалась по классификации, представленной в клинических рекомендациях Минздрава России по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 [16].

Критерии включения: возраст женщин от 21 до 35 лет; перенесенная SARS-CoV-2-инфекция; нерегулярный менструальный цикл в течение 3–6 мес. после перенесенного заболевания; регулярный овуляторный менструальный цикл до перенесенного COVID-19 в анамнезе; отсутствие гормональных нарушений; отсутствие экстрагенитальной патологии до заболевания COVID-19; наличие подписанного информированного согласия. *Критерии невключения:* нарушения менструальной функции до заболевания COVID-19, наличие хронической соматической патологии в анамнезе.

Комплексное обследование всех пациенток включало оценку уровня гормонов в крови, ультразвуковое и допплерометрическое исследование органов малого таза с оценкой гемодинамики эндометрия и яичников, определение показателей системы гемостаза.

У пациенток из контрольной группы отбор образцов крови для определения уровней гормонов проводили с 3-х по 7-е сутки менструального цикла, у пациенток из основной группы отбор образцов крови проводили без учета фазы менструального цикла, так как менструальный цикл был нарушен от задержки до аменореи.

Исследования проводили на ультразвуковом допплерометрическом аппарате Toshiba Aplio с использованием многочастотного (3,5–5 МГц) трансабдоминального датчика. Ультразвуковое исследование проводилось в горизонтальном положении. Определялись гемодинамические показатели в спиральных и базальных сосудах эндометрия, а также в яичниковой артерии с обеих сторон. Гемодинамика оценивалась по уровню систолического кровотока (V_{max}), диастолического кровотока (V_{min}), систоло-диастолическому соотношению (S/D), а также по показателям периферического кровообращения: индексу резистентности (RI) и пульсационному индексу (PI).

Статистический анализ результатов исследования проведен с помощью пакета прикладных программ Statistica. Для оценки различий между двумя независимыми выборками применяли параметрические методы при нормальном распределении показателей и непараметрические методы (критерий Манна — Уитни) при распределении, отличном от нормального. Достоверными считались различия при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток в обеих группах составил 28,5±1,28 года. Женщины не имели вредных привычек, которые оказывали бы негативное влияние на функцию яичников. В контрольной группе у 7 (70%) женщин были в анамнезе роды, в основной группе — у 8 (40%).

Все пациентки из основной группы отмечали нарушения менструального цикла после перенесенного COVID-19: цикл был нерегулярным, с тенденцией к задержкам очередной менструации от нескольких дней до нескольких недель. Продолжительность менструального цикла в контрольной группе составила 28,3±1,21 дня, а в основной — 53,1±0,84 дня, т. е. в 1,9 раза больше ($p<0,05$). Отмечена тенденция к большей продолжительности менструального цикла у пациенток с тяжелым течением COVID-19. Если после COVID-19 легкой степени тяжести длительность менструального цикла достигала 43,4±0,51 дня, то после COVID-19 тяжелой степени — 57,3±1,25 дня.

У пациенток контрольной группы число овуляторных циклов достигало 100%. У пациенток, перенесших COVID-19 легкой степени тяжести, доля ановуляторных циклов составила 25,8%, а у пациенток, перенесших COVID-19 тяжелой степени, — 77,8%. Менструальные выделения имели патологические признаки — прослеживалась склонность к олигоменорее, в 92% случаев отмечались мажущие кровянистые выделения.

Секреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), как известно, активно возрастает в начале фолликулярной фазы менструального цикла, так что значения базальной секреции гормона в несколько раз превышают таковую в лютеиновой фазе цикла. ФСГ стимулирует пролиферацию клеток гранулезы и способствует трансформации окружающей фолликул стромальной ткани в слой тека-клеток, регулируя, таким образом, дифференцировку и организацию стероидопродуцирующих тканей фолликула. Адекватное развитие фолликула и реализация его стероидогенной активности являются необходимыми предпосылками для реализации овуляции [15, 17, 18]. В контрольной группе концентрация ФСГ на уровне возрастающего эстрадиола составила 5 [4,9; 5,2] МЕ/л. Уровень ФСГ у пациенток основной группы был выше на фоне снижения эстрадиола.

При нормальном овуляторном цикле частота и амплитуда импульсов лютеинизирующего гормона (ЛГ) изменяются в соответствии с фазой менструального цикла. В сроки, близкие к овуляции, регистрируются пиковые значения ЛГ и ФСГ — синхронизированные во времени, но с разной степенью увеличения концентрации [19, 20]. В основной группе показатель ЛГ имел стабильный уровень, который не менялся в зависимости от фазы менструального цикла, не зависел от степени тяжести перенесенного COVID-19. В контрольной группе уровень ЛГ был 6,75 [6,6; 6,9] МЕ/л.

В результате сравнения уровней гормонов между подгруппами основной группы отмечена большая тяжесть нарушений у пациенток из подгруппы тяжелого течения перенесенного COVID-19, однако достоверных отличий в уровне ЛГ не было выявлено. Сравнение показателей гормонального фона у пациенток представлено в таблице 1.

Проводился динамический мониторинг функции яичников: отмечено отсутствие прямой зависимости уровня антимюллерова гормона от степени тяжести COVID-19, однако отсутствие динамических изменений фолликулярного аппарата при ультразвуковом мониторинге, низкий уровень прогестерона в предполагаемую вторую фазу цикла свидетельствовали о формировании ановуляторного цикла. В основной группе пациенток с тяжелым течением COVID-19 максимальный размер доминирующего фолликула в яичнике был 14,00±0,38 мм, в группе с легким течением заболевания — 16,0±0,16 мм. У пациенток из контрольной группы доминирующий фолликул достигал 21,8±0,34 мм, что в 1,3 раза больше, чем у пациенток основной группы с легким течением, и в 1,5 раза больше, чем у пациенток с тяжелым течением COVID-19 ($p<0,05$).

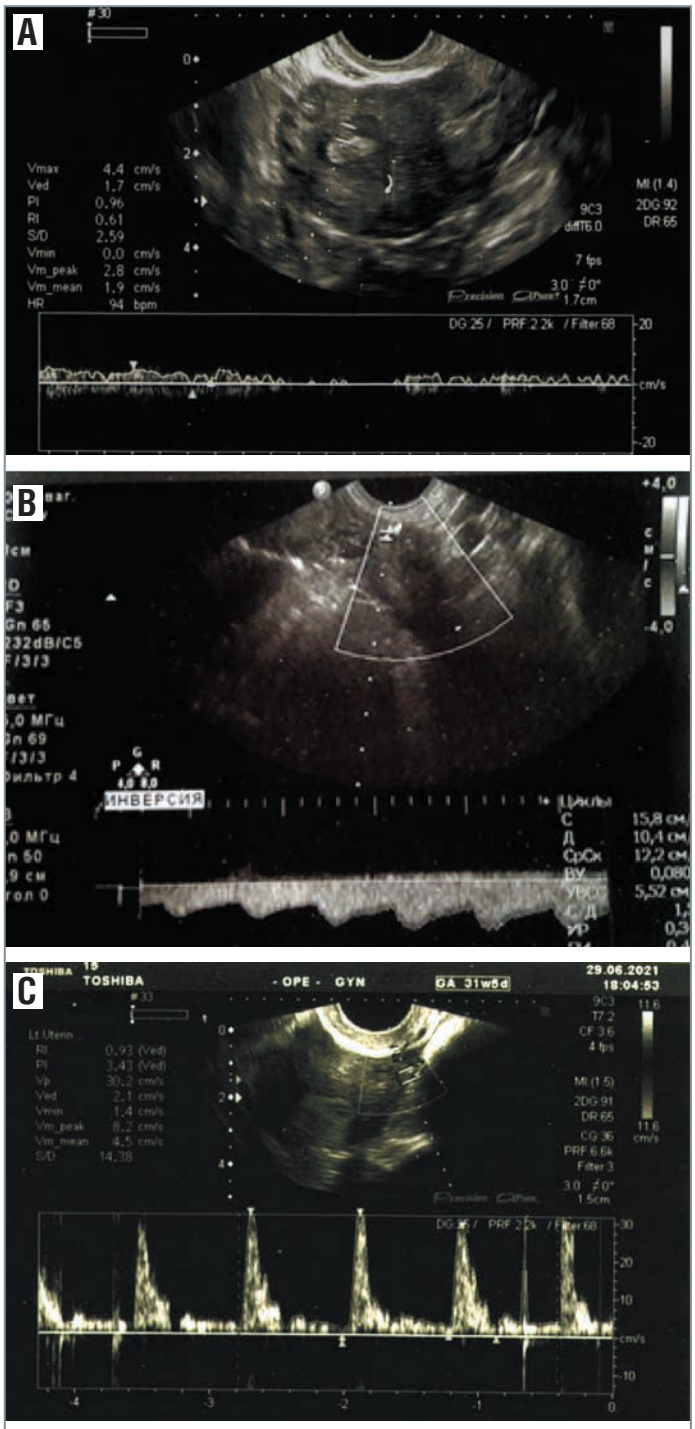
Как было отмечено выше, одним из осложнений COVID-19 является развитие коагулопатии с возникновением тромбозов в крупных и мелких сосудах (не только в легких, но и в сердце, головном мозге, почках, печени) и риском развития ДВС-синдрома. Тромбозы на различных уровнях, в том числе в микроциркуляторном русле, приводят к поражению многих органов и развитию полиорганной недостаточности [16, 21–25]. У пациенток в контрольной группе отклонений от нормы не прослеживалось, тогда как в основной группе у всех пациенток выявлена коагулопатия, тяжесть которой зависела от тяжести заболевания.

Таблица 1. Уровни гормонов у пациенток из основной и контрольной групп (Me [Q1; Q3])
Table 1. Hormone levels in the study and control groups (Me [Q1; Q3])

Показатель Hormone	**Контрольная группа** Control group	**Основная группа** / Study group	
		подгруппа легкого течения COVID-19 *mild COVID-19*	***подгруппа тяжелого течения COVID-19*** *severe COVID-19*
ФСГ, МЕ/л / FSH, IU/l	5,0 [4,9; 5,2]	17,65 [17,4; 17,8]*	23,6 [23,1; 23,8]*†
ЛГ, МЕ/л / LH, IU/l	6,75 [6,6; 6,9]	12,8 [12,4; 12,9]*	12,8 [12,5; 13,1]*
ФСГ/ЛГ / FSH/LH	1,6 [1,3; 1,7]	2,05 [2,0; 2,3]*	2,8 [2,5; 3,1]*†
Эстрадиол, пг/мл / Estradiol, pg/ml	58,05 [57,0; 59,6]	23,15 [23,0; 23,8]*	24,4 [23,1; 24,9]*†
Прогестерон, нмоль/л Progesterone, nmol/l	12,1 [11,8; 12,7]	12,45 [12,2; 12,9]*	11,85 [11,1; 12,1]†

Примечание. *Здесь и в табл. 2, 3: * — p<0,05 по сравнению с показателем в контрольной группе; † — p<0,05 при сравнении показателей у пациенток из подгрупп легкого и тяжелого течения COVID-19.*

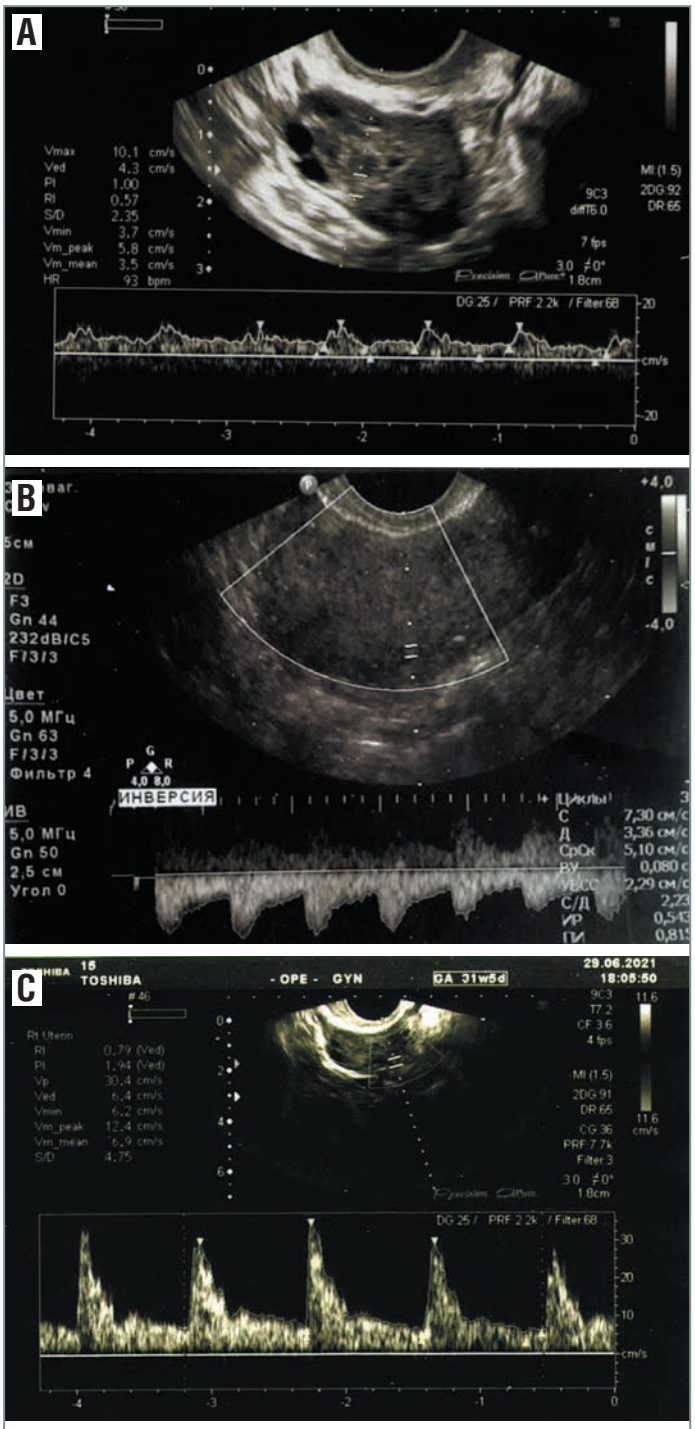
Note. *Here and in tablle 2, 3: FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone. *, p<0.05 compared to the control group; †, p<0.05 for mild vs. severe COVID-19.*



А — пациентка из контрольной группы; В — пациентка из основной группы, подгруппа легкого течения COVID-19; С — пациентка из основной группы, подгруппа тяжелого течения COVID-19.
A, control group woman; B, study group woman (mild COVID-19); C, study group woman (severe COVID-19).

Рис. 1. Гемодинамика в базальных и спиральных артериях эндометрия пациенток из основной и контрольной групп

Fig. 1. Hemodynamics of the basal and spiral arteries in the study and control groups



А — пациентка из контрольной группы; В — пациентка из основной группы, подгруппа легкого течения COVID-19; С — пациентка из основной группы, подгруппа тяжелого течения COVID-19.
A, control group woman; B, study group woman (mild COVID-19); C, study group woman (severe COVID-19).

Рис. 2. Гемодинамика в яичниковой артерии у пациенток из основной и контрольной групп

Fig. 2. Hemodynamics of the ovarian artery in the study and control groups

Сравнительный анализ показателей гемостаза в основной группе (подгруппа с тяжелым течением против подгруппы с легким течением перенесенного COVID-19) на момент исследования показал, что у пациенток с тяжелым течением COVID-19 были статистически значимо ($p<0,05$) выше, чем у пациенток с легким течением COVID-19, следующие показатели: уровень D-димера (2,30±0,16 мкг/мл против 1,30±0,16 мкг/л соответственно), уровень продуктов деградации фибриногена (7,30±0,16 мкг/л против 6,20±0,34 мкг/л соответственно), протромбиновое время (14,7±0,72 с против 13,6±0,32 с соответственно). Увеличение уровня D-димера, фибриногена, протромбиново-

Таблица 2. Показатели гемодинамики базальных и спиральных артерий у пациенток основной и контрольной групп (Me [Q1; Q3])

Table 2. Hemodynamics of the basal and spiral arteries in the study and control groups (Me [Q1; Q3])

Показатель Parameter	**Контрольная группа** Control group	**Основная группа** Study group	
		подгруппа легкого течения COVID-19 / *mild COVID-19*	***подгруппа тяжелого течения COVID-19*** / *severe COVID-19*
V_{max}, **см/с** / cm/sec	4,4 [4,3; 4,6]	2,5 [2,4; 2,7]*	1,30 [1,29; 1,30]*†
V_{min}, **см/с** / cm/sec	2,7 [2,6; 3,1]	1,3 [1,3; 1,3]*	1,39 [1,39; 1,40]*
S/D	2,59 [2,4; 2,6]	3,48 [3,45; 3,49]	14,38 [14,38; 14,40]*†
Ri	0,60 [0,60; 0,61]	0,67 [0,60; 0,80]*	0,93 [0,90; 0,96]*†
Pi	0,96 [0,91; 0,99]	1,6 [1,59; 1,62]*	3,43 [3,40; 3,46]*†

Примечание: *здесь и в табл. 3: V_{max} — систолический кровоток; V_{min} — диастолический кровоток; RI — индекс резистентности; S/D — систоло-диастолическое отношение; PI — пульсационный индекс.*

Note. *Here and in tablle 3: V_{max}, peak systolic velocity; V_{min}, end-diastolic velocity; S/D, systolic/diastolic ratio; RI, resistive index; PI, pulsatility index.*

Таблица 3. Показатели гемодинамики в яичниковой артерии у пациенток основной и контрольной групп (Me [Q1; Q3])

Table 3. Hemodynamics of the ovarian artery in the study and control groups (Me [Q1; Q3])

Показатель Parameter	**Контрольная группа** Control group	**Основная группа** Study group	
		подгруппа легкого течения COVID-19 / *mild COVID-19*	***подгруппа тяжелого течения COVID-19*** / *severe COVID-19*
V_{max}, **см/с** / cm/sec	10,09 [10,07; 10,10]	13,90 [13,90; 14,00]*	6,42 [6,30; 6,57]*†
V_{min}, **см/с** / cm/sec	3,70 [3,66; 3,76]	4,83 [4,70; 4,90]*	6,16 [6,10; 6,25]*
S/D	2,30 [2,27; 2,35]	2,71 [2,69; 2,78]*	4,75 [4,75; 4,76]*†
Ri	0,55 [0,53; 0,57]	0,61 [0,60; 0,67]*	0,76 [0,76; 0,79]*†
Pi	0,99 [0,97; 1,02]	1,10 [1,00; 1,17]*	1,94 [1,90; 1,96]*†

го времени указывало на тяжелое течение перенесенного COVID-19 и подтверждало высокую вероятность развития системных тромбозов, а также нарушения кровообращения в органах малого таза женщин.

По данным допплерометрии базальных и спиральных артерий эндометрия были выявлены нарушения гемодинамики у пациенток из основной группы (рис. 1).

Анализ состояния кровотока в эндометрии показал, что у пациенток из основной группы гемодинамические показатели были достоверно выше, чем в контрольной группе, причем в основной группе данные показатели изменялись в зависимости от степени тяжести перенесенного COVID-19. Обращает на себя внимание скорость систолического кровотока, которая достоверно снижалась в зависимости от тяжести течения заболевания, а показатели периферического кровотока были достоверно выше (табл. 2).

При динамическом ультразвуковом мониторинге толщина эндометрия у пациенток из контрольной группы была 10,64 [10,4; 11,1] мм. У пациенток из основной группы отмечено уменьшение толщины эндометрия до 3,20 [3,12; 3,45] мм в подгруппе тяжелого течения COVID-19 и до 6,31 [6,12; 6,87] мм в подгруппе легкого течения COVID-19 ($p<0,05$).

Проведено исследование гемодинамики в яичниковых артериях как в контрольной группе, так и в основной группе с перенесенным COVID-19 (рис. 2).

Как видно из таблицы 3, скорость систолического кровотока в яичниковой артерии также достоверно снижалась при более тяжелом течении перенесенного COVID-19, при этом диастолический кровоток имел тенденцию к повышению. Показатели периферического кровотока у пациенток, перенесших COVID-19 в тяжелой форме, возрастали.

Все гемодинамические показатели в яичниковой артерии у пациенток основной группы достоверно отличались от показателей в контрольной группе, прослеживалась зависимость от степени тяжести перенесенного заболевания.

Заключение

При анализе параметров гормонального фона, состояния гемостаза, показателей гемодинамики в органах малого таза женщин в репродуктивном периоде, перенесших COVID-19, выявлены нарушения менструального цикла. Многофакторное влияние коронавирусной инфекции на органы репродуктивной системы диктует необходимость проведения углубленного исследования для более детального понимания влияния инфекции SARS-CoV-2 на менструальную функцию женщин. Своевременная диагностика патологических состояний репродуктивного здоровья женщин после перенесенного COVID-19 позволит определить новые профилактические и терапевтические стратегии для восстановления репродуктивного здоровья женщин.

Литература / References

1.Адамян Л.В., Байбарина Е.Н., Филиппов О.С. и др. Восстановление репродуктивного здоровья женщин после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Некоторые аспекты. Проблемы репродукции. 2020;26(4):6–13. DOI: 10.17116/repro2020260416.
[Adamyan L.V., Baybarina E.N., Filippov O.S. et al. Restoration of reproductive health in women who recover from COVID-19. Several aspects. Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(4):6–13 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/repro2020260416].
2.Арутюнов Г.П., Козиолова Н.А.,Тарловская Е.И. и др. Согласованная позиция экспертов Евразийской ассоциации терапевтов по некоторым новым механизмам патогенеза COVID-19: фокус на гемостаз, вопросы гемотрансфузии и систему транспорта газов крови. Кардиология. 2020;60(5):4–14. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132].
[Arutyunov G.P., Koziolova N.A., Tarlovskaya E.I. et al. The Agreed Experts' Position of the Eurasian Association of Therapists on Some new Mechanisms of COVID-19 Pathways: Focus on Hemostasis, Hemotransfusion Issues and Blood gas Exchange. Kardiologiia. 2020;60(5):4–14 (in Russ.)]. DOI: 10.18087/cardio.2020.5.n1132.
3. WHO. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it (access date: 16.08.2021).
4. World Health Organization. WHO Recommendations on SARS and Blood Safety. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/publications/m/item/who-recommendations-on-sars-and-blood-safety (access date: 16.08.2021).
5. Wada H., Thachil J., Di Nisio M. et al. Guidance for diagnosis and treatment of DIC from harmonization of the recommendations from three guidelines. J Thromb Haemost. 2013. DOI: 10.1111/jth.12155.
6. Xie Y., Wang X., Yang P., Zhang S. COVID-19 Complicated by Acute Pulmonary Embolism. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020;2(2):e200067. DOI: 10.1148/ryct.2020200067.
7. Li T., Lu H., Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):687–690. DOI: 10.1080/22221751.2020.1741327.
8. Chen N., Zhou M., Dong X. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet. 2020;395(10223):507–513. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
9. Wang H., Mao Y., Ju L. et al. Detection and monitoring of SARS coronavirus in the plasma and peripheral blood lymphocytes of patients with severe acute respiratory syndrome. Clin Chem. 2004;50(7):1237–1240. DOI: 10.1373/ clinchem.2004.031237.
10. Yilla M., Harcourt B.H., Hickman C.J. et al. SARS-coronavirus replication in human peripheral monocytes/macrophages. Virus Res. 2005;107(1):93–101. DOI: 10.1016/j.virusres.2004.09.004.
11. Guan W., Ni Z., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. N Engl J Med. 2020;382(18):1708–1720. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
12. American Association of Blood Banks. Update: impact of 2019 novel coronavirus and blood safety. (Electronic resource.) URL: http://www.aabb.org/advocacy/ regulatorygovernment/Documents/Impact-of-2019-Novel-Coronavirus-on-Blood-Donation.pdf. (access date: 16.08.2021).
13. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid Risk Assessment: Outbreak of acute respiratory syndrome associated with a novel coronavirus, Wuhan, China; first update — 22 January 2020. ECDC: Stockholm; 2020.
14. CDC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-criteria.html (access date: 16.08.2021).
15. Devaux C.A., Rolain J.M., Colson P., Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? Int J Antimicrob Agents. 2020;55(5):105938. DOI: 2020.10593810.1016/j.ijantimicag.
16. Министерство здравоохранения РФ. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 7. М.; 2020.
[Ministry of Health of the Russian Federation. Interim guidelines "Prevention, diagnosis and treatment of novel coronavirus infection (COVID-19)". Version 7. M.; 2020 (in Russ.)].
17. IDSA Practice Guidelines. COVID-19 Guideline. (Electronic resource.) URL: https://www. idsociety.org/practice-guideline/practice-guidelines/#/date_na_dt/ DESC/0/+/. 2020 (access date: 16.08.2021).
18. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? Eur Heart J. 2020;41(19):ehaa254. DOI: 10.1093/ eurheartj/ehaa254.
19. Hunt B., Retter A., McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. (Electronic resource.) URL: https://thrombosisuk.org/downloads/T&H%20and%20COVID. pdf. 2020. (access date: 16.08.2021).
20. The Liverpool Drug Interaction Group. Liverpool COVID-19 Interactions. Detailed recommendations for interactions with experimental COVID-19 therapies. 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.covid19- druginteractions.org/ (access date: 16.08.2021).
21. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. (Electronic resource.) URL: https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php (access date: 07.04.2020).
22. COVID-19: guidance on social distancing and for vulnerable people. (Electronic resource.) URL: https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-guidance-on-social-distancing-and-for-vulnerable-people (access date: 17.03.2020).
23. The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). Coronavirus (COVID-19) Infectionin Pregnancy. Version 8. London; 2020.
24. Knight M., Bunch K., Tuffnell D. et al. Saving Lives, Improving Mothers' Care. Lessons learned to inform maternity care from the UK and Ireland Confidential Enquiries into Maternal Deaths and Morbidity 2014–16. MBRRACE-UK; 2018.
25. Wang M., Cao R., Zhang L. et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Res. 2020;30(3):269–271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:
Мальцева Алла Николаевна — *ассистент кафедры акушерства и гинекологии института непрерывного образования ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; ORCID iD 0000-0001-8697-3732.*
Контактная информация: *Мальцева Алла Николаевна, e-mail: egip5@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *26.07.2021.*
Поступила **после рецензирования** *18.08.2021.*
Принята в печать *10.09.2021.*

ABOUT THE AUTHOR:
Anna N. Mal'tseva — *assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Institute of Continuous Education, Kursk State Medical University; 3, K. Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8697-3732.*
Contact information: *Anna N. Mal'tseva, e-mail: egip5@mail.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 *26.07.2021.*
Revised *18.08.2021.*
Accepted *10.09.2021.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-118-121

Влияние дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива на антропометрические, ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников

Л.В. Сапрыкина, М.Р. Нариманова, Д.М. Ибрагимова

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

РЕЗЮМЕ

Введение: синдром поликистозных яичников (СПЯ) — эндокринное заболевание, которое встречается примерно у 10% всех женщин репродуктивного возраста. Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются эффективным методом лечения СПЯ. Дроспиренон (ДРСП) — новый прогестин, обладающий свойствами, близкими к свойствам природного прогестерона, включая антиминералокортикоидную и антиандрогенную активность.

Цель исследования: изучить влияние дроспиренонсодержащего КОК (20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг ДРСП) на антропометрические и ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с СПЯ.

Материал и методы: выполнено проспективное исследование, в которое было включено 22 пациентки репродуктивного возраста (средний возраст 22,1±0,5 года) с СПЯ. Все пациентки получали КОК в течение 6 циклов по 28 дней. До начала лечения, а также через 6 мес. после начала лечения оценивали антропометрические (индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ)), ультразвуковые (объем яичников) характеристики и показатели углеводного обмена (инсулин плазмы, уровень глюкозы натощак и оценка гомеостатической модели чувствительности к инсулину (HOMA-IR)).

Результаты исследования: через 6 мес. после начала лечения отмечено статистически значимое ($p<0,05$) снижение показателей ИМТ (с 22,54±0,43 кг/м^2 до 20,86±0,26 кг/м^2) и ОТ/ОБ (с 0,81±0,01 до 0,78±0,01), объема яичников (левого: с 12,75±0,43 см^3 до 8,05±0,15 см^3; правого: с 13,0±0,54 см^3 до 8,63±0,14 см^3). В то же время не установлено статистически значимых ($p>0,05$) изменений концентрации инсулина плазмы, глюкозы крови и HOMA-IR по сравнению с исходным уровнем: 9,91±0,42 мкЕд/мл против 9,52±0,31 мкЕд/мл, 4,95±0,08 ммоль/л против 4,9±0,07 ммоль/л, 3,2±1,12 против 306±007 соответственно. Наиболее распространенными нежелательными явлениями при приеме КОК были головная боль или головокружение (n=3; 13,6%), тошнота (n=2; 9,1%) и нерегулярные кровянистые выделения (n=3; 13,6%).

Заключение: дроспиренонсодержащий оральный контрацептив благоприятно влияет на антропометрические показатели, объем яичников, нейтрален по отношению к углеводном обмену, характеризуется высокой комплаентностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников, дроспиренон, индекс массы тела, отношение окружности талии к окружности бедер, репродуктивный период, объем яичников, глюкоза, инсулин, углеводы, HOMA-IR.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Сапрыкина Л.В., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Влияние дроспиренонсодержащего комбинированного орального контрацептива на антропометрические, ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с синдромом поликистозных яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):118–121. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-118-121.*

Effect of drospirenone-containing combined oral contraceptive pills on anthropometric and sonographic characteristics and carbohydrate metabolism parameters in women with polycystic ovary syndrome

L.V. Saprykina, M.R. Narimanova, D.M. Ibragimova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: polycystic ovary syndrome (PCOS) is an endocrine disorder affecting 10% of women of reproductive age. Combined oral contraceptive pills (COCP) are effective in PCOS. Drospirenone is a new progestin with properties similar to natural progesterone (including anti-mineralocorticoid and antiandrogenic activities).

Aim: to evaluate the effect of drospirenone-containing COCP (20 μg ethinylestradiol and 3 mg drospirenone) on anthropometric and sonographic characteristics, and carbohydrate metabolism parameters in women with PCOS.

Patients and Methods: this prospective study enrolled 22 women of reproductive age (mean age 22.1±0.5 years) with PCOS. All females were treated during six cycles (28 days each). At baseline and 6 months after starting treatment, anthropometric (body mass index/BMI, waist-to-hip ratio/WHR) and sonographic (ovary volume) characteristics, and carbohydrate metabolism parameters (plasma insulin, fasting glucose, homeostasis model assessment of insulin resistance/HOMA-IR) were assessed.

Results: 6 months after starting treatment, a significant ($p<0.05$) reduction in BMI (from 22.54±0.43 kg/m^2 to 20.86±0.26 kg/m^2), WHR (from 0.81±0.01 to 0.78±0.01), and ovary volume (left ovary: from 12.75±0.43 cm^3 to 8.05±0.15 cm^3; right ovary: from 13.0±0.54 cm^3 to 8.63±0.14 cm^3) was reported. Meanwhile, no significant ($p>0.05$) changes in plasma insulin concentration (9.91±0.42 μU/ml vs. 9.52±0.31 μU/ml), fasting blood glucose (4.95±0.08 mmol/l vs. 4.9±0.07 mmol/l), and HOMA-IR (3.2±1.12 vs. 3.06±0.07) compared to baseline levels were reported. The most common side effects were headache or dizziness (n=3, 13.6%), nausea (n=2, 9.1%) and irregular bleeding (n=3, 13.6%).
Conclusion: drospirenone-containing COCP has a beneficial effect on anthropometric paramaters and ovary volume but does not affect carbohydrate metabolism. This drug is characterized by excellent compliance.
KEYWORDS: polycystic ovary syndrome, drospirenone, body mass index, waist-hip ratio, reproductive age, ovary volume, glucose, insulin, carbohydrates, HOMA-IR.
FOR CITATION: *Saprykina L.V., Narimanova M.R., Ibragimova D.M. Effect of drospirenone-containing combined oral contraceptive pills on anthropometric and sonographic characteristics and carbohydrate metabolism parameters in women with polycystic ovary syndrome. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):118–121 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-118-121.*

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПЯ) — эндокринное заболевание, которое встречается примерно у 10% женщин репродуктивного возраста. Клиническими проявлениями СПЯ являются гирсутизм, акне, алопеция, нарушение менструального цикла и бесплодие [1]. Синдром также связан с повышенным риском метаболических нарушений, включая ожирение, гиперинсулинемию, резистентность к инсулину и дислипидемию, что увеличивает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета [2].

Существует несколько вариантов лечения СПЯ, выбор которых зависит от клинических проявлений, потребностей и предпочтений каждой пациентки.

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), независимо от их прогестинового компонента, рассматриваются в качестве препаратов первой линии для женщин с СПЯ, не заинтересованных в беременности [3]. Применение КОК способствует нормализации менструальной функции, уменьшению гиперандрогении (что приводит к улучшению качества жизни в результате снижения выраженности акне и гирсутизма) [4].

Эффекты КОК объясняются как их гестагеновым, так и эстрогеновым компонентом. Этинилэстрадиол (ЭЭ) увеличивает уровень глобулинсвязывающего полового гормона, что приводит к снижению уровня свободных андрогенов. Прогестины с антиандрогенной активностью могут блокировать периферические рецепторы андрогенов в органах-мишенях и снижать выработку андрогенов в яичниках [3].

Однако в результате применения КОК ряд пациенток отмечают увеличение массы тела, у них возможны нарушения углеводного обмена, что ограничивает использование препаратов у данной категории пациенток или снижает комплаентность пациенток [5, 6].

Дроспиренон (ДРСП) представляет собой производное стероида 17α-спиронолактона, обладает выраженными прогестероноподобными эффектами, включая антиминералокортикоидную и антиандрогенную активность [7].

Цель исследования: изучить влияние дроспиренонсодержащего КОК (20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП) на антропометрические и ультразвуковые характеристики и показатели углеводного обмена у женщин с СПЯ.

Материал и методы

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России выполнено проспективное исследование, в которое были последовательно включены 22 пациентки репродуктивного возраста (ранней фазы и фазы расцвета; средний возраст 22,1±0,5 года) с СПЯ.

Критерии включения: диагноз СПЯ в соответствии с Роттердамскими критериями 2003 г. [8], подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Согласно диагностическим критериям у 22,7% (n=5) пациенток был классический фенотип (A) СПЯ, у 13,6% (n=3) — ановуляторный (B), у 27,3% (n=6) — овуляторный (C), у 40,9% (n=9) — неандрогенный (D).

Критерии исключения: наличие противопоказаний к приему КОК; ожирение 1–3-й степени; заинтересованность в беременности в ближайшие 6 мес. после включения в исследование; курение; прием лекарственных препаратов, в том числе гормональных, в течение 6 мес. до включения в исследование.

Пациенткам был рекомендован прием КОК (Димиа®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) 1 р/сут перед сном с первого дня менструального цикла или на первый день кровотечения отмены в течение 28 дней подряд в течение 1 цикла. Каждая конволюта КОК содержит 28 таблеток — 24 активные таблетки (20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП) и 4 таблетки плацебо. Было проведено 6 последовательных циклов лечения, в течение которых пациентки находились под наблюдением.

При включении в исследование и через 6 мес. у всех пациенток регистрировали рост, массу тела, определяли индекс массы тела (ИМТ), отношение окружности талии и бедер (ОТ/ОБ), которые измеряли с помощью стандартной измерительной ленты. Так как на момент включения в исследование у 40,9% (n=9) пациенток был диагностирован неандрогенный фенотип СПЯ (D), динамику клинических проявлений гиперандрогении (акне, гирсутизм) не оценивали.

Определяли концентрацию глюкозы и инсулина плазмы натощак, проводили оценку модели гомеостаза резистентности к инсулину (HOMA-IR). Индекс HOMA-IR рассчитывали по формуле:

уровень глюкозы натощак (ммоль/л) × уровень инсулина натощак (мкЕд/л) / 22,5.

Индекс HOMA-IR в норме составляет менее 3,9 [4].

Ультразвуковое исследование матки и придатков проводили на 3–5-й день после менструации при спонтанном цикле на момент включения в исследование и на 4–7-й день цикла при использовании КОК. Объем яичника рассчитывали по упрощенной формуле для вытянутого эллипсоида (0,5 × длина × ширина × толщина), в норме он не должен превышать 10 см^3.

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики с вычислением средней арифме-

тической и ее стандартной ошибки. Категориальные данные выражали в процентах. Для оценки изменений использовали t-критерий Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при p<0,05.

Результаты и обсуждение

На этапе включения в исследование у 9,1% (n=2) пациенток был избыточный вес (см. таблицу).

У 13,6% (n=3) пациенток объем яичников варьировал от 7,9 до 9 см^3 (фенотип B). У остальных пациенток объем превышал 10 см^3. Объем обоих яичников был сопоставим.

Синдром поликистозных яичников является фактором риска снижения толерантности к глюкозе и развития сахарного диабета 2 типа [9].

В соответствии с клиническими рекомендациями «Синдром поликистозных яичников» (2021) [4] пероральный глюкозотолерантный тест был выполнен у 9,1% (n=2) пациенток с ИМТ>25 кг/м^2. Было выявлено нарушение толерантности к глюкозе и рекомендован прием метформина 500 мг/сут (в дополнение к модификации образа жизни).

Несмотря на то, что средние показатели HOMA-IR были в пределах нормы, у 9,1% (n=2) пациенток значение индекса было на верхней границе нормы (диапазон 3,51–3,67).

По мнению ряда авторов, риск развития сахарного диабета 2 типа увеличивается после 30 лет [10]. Низкая частота встречаемости нарушения углеводного обмена у пациенток в нашем исследовании, скорее всего, обусловлена возрастом и отсутствием ожирения.

При анализе менструальной функции на фоне приема КОК у всех (100%) пациенток наблюдалась менструальноподобная реакция.

Наиболее распространенными нежелательными явлениями приема КОК были головная боль или головокружение (13,6%, n=3), тошнота (9,1%, n=2) и нерегулярные кровянистые выделения (13,6%, n=3) — все они развились в результате ошибок в приеме препарата. В конце 6-го месяца лечения нежелательные явления отсутствовали. Случаев отказа от приема препарата не было.

Увеличение массы тела считается важной и распространенной причиной прекращения приема КОК, несмотря на сохраняющуюся необходимость в терапии и контрацепции [6]. На фоне приема дроспиренонсодержащего КОК через 6 мес. отмечалось снижение ИМТ на 7,45% (по сравнению с исходным уровнем; p<0,05). У всех пациенток ИМТ был в пределах нормальных значений.

Снижение ИМТ у пациенток на фоне приема КОК можно объяснить действием различных факторов: ингибирующим влиянием ДРСП на конверсию преадипоцитов в адипоциты [11], уменьшением задержки жидкости вследствие антиминералокортикоидной активности ДРСП [6]. При этом имело место снижение ОТ/ОБ на 3,7% (p<0,05).

Через 6 мес. использования КОК отмечалось снижение объема левого и правого яичников на 36,86% и 33,62% соответственно (p<0,05). Применение КОК при СПЯ приводит к уменьшению количества и размера фолликулов, и со временем объем яичников уменьшается, секреция тестостерона в яичниках снижается, что потенциально благоприятно влияет на углеводный и липидный обмен [12].

Исследователи сообщают о различном влиянии КОК на метаболизм глюкозы и гомеостаз инсулина. Причем одни свидетельствуют о том, что резистентность к инсулину индуцируется прогестином, другие предполагают, что это связано с эстрогеновым компонентом и что прогестин влияет только на период полураспада инсулина [13]. В нашем исследовании на фоне использования КОК отсутствовали статистически значимые изменения показателей углеводного обмена, в том числе и у тех пациенток, у которых значение HOMA-IR было на верхней границе нормы.

Таблица. Характеристики пациенток
Table. Characteristics of participants

Характеристика Characteristics	На этапе включения At baseline	Через 6 мес. After 6 months
ИМТ, м/кг^2 / BMI, m/kg^2	22,54±0,43	20,86±0,26*
ОТ/ОБ / WHR	0,81±0,01	0,78±0,01*
Объем яичника, см^3: Ovary volume, cm^3: **левого** / left **правого** / right	 12,75±0,43 13,0±0,54	 8,05±0,15* 8,63±0,14*
Глюкоза, моль/л / Glucose, mmol/l	4,95±0,08	4,9±0,07
Инсулин, мкЕд/мл / Insulin, μU/ml	9,91±0,42	9,52±0,31
HOMA-IR	3,2±1,12	3,06±0,07

Примечание. **p<0,05 по сравнению с исходным уровнем.*

Note. **p<0.05 vs. baseline.*

Известно, что ДРСП — единственный прогестин с антиальдостероновой активностью и что он может снижать индуцированную альдостероном резистентность к инсулину [14]. Таким образом, можно предположить, что отсутствие изменений показателей углеводного обмена может быть результатом антиальдостеронового эффекта ДРСП.

Ограничением исследования было отсутствие контрольной группы, включение в исследование пациенток ранней фазы и фазы расцвета репродуктивного периода, отсутствие у них ожирения и выраженных нарушений углеводного обмена.

Заключение

Результаты настоящего исследования показывают, что нежелательные явления при применении комбинации 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП у пациенток с СПЯ, не страдающих ожирением, редки и кратковременны. Использование микродозированного дроспиренонсодержащего контрацептива (Димиа®) не только не приводит к увеличению массы тела, но и благоприятно влияет на антропометрические показатели (ИМТ, ОТ/ОБ), что повышает комплаентность. На фоне использования комбинации 20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП у пациенток с СПЯ отмечается достоверное снижение объема обоих яичников. Эта комбинация нейтральна по отношению к углеводному обмену, что позволяет использовать ее у пациенток репродуктивного периода ранней фазы и фазы расцвета с СПЯ, нуждающихся в контрацепции и не заинтересованных в беременности.

Литература / References

1. Fornes R., Simin J., Nguyen M.H. et al. Pregnancy, perinatal and childhood outcomes in women with and without polycystic ovary syndrome and metformin during pregnancy: a nationwide population-based study. Reprod Biol Endocrinol. 2022;20(1):30. DOI: 10.1186/s12958-022-00905-6.

2. Brennan L., Teede H., Skouteris H. et al. Lifestyle and Behavioral Management of Polycystic Ovary Syndrome. J Womens Health (Larchmt). 2017;26(8):836–848. DOI: 10.1089/jwh.2016.5792.
3. De Melo A.S., Dos Reis R.M., Ferriani R.A., Vieira C.S. Hormonal contraception in women with polycystic ovary syndrome: choices, challenges, and noncontraceptive benefits. Open Access J Contracept. 2017;8:13–23. DOI: 10.2147/OAJC.S85543.
4. Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников. М.; 2021.
[Clinical recommendations. Polycystic ovary syndrome. M.; 2021 (in Russ.)].
5. Adeniji A.A., Essah P.A., Nestler J.E., Cheang K.I. Metabolic Effects of a Commonly Used Combined Hormonal Oral Contraceptive in Women With and Without Polycystic Ovary Syndrome. J Womens Health (Larchmt). 2016;25(6):638–645. DOI: 10.1089/jwh.2015.5418.
6. Bitzer J., Paoletti A.M. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials. Clin Drug Investig. 2009;29(2):73–78. DOI: 10.2165/0044011-200929020-00001.
7. Li L., Zhang R., Zeng J. et al. Effectiveness and safety assessment of drospirenone/ethinyl estradiol tablet in treatment of PCOS patients: a single center, prospective, observational study. BMC Womens Health. 2020;20(1):39. DOI: 10.1186/s12905-020-00905-x.
8. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod. 2004;19(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
9. Silva R.C., Pardini D.P., Kater CE. Polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, cardiovascular risk and the role of insulin sensitizing agents. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2006;50(2):281–290. DOI: 10.2147/OAJC.S85543.
10. De Melo A.S., Dias S.V., Cavalli Rde C. et al. Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: multifactorial assessment from the foetal stage to menopause. Reproduction. 2015;150(1):R11–R24. DOI: 10.1530/REP-14-0499.
11. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome. Endocrinology. 2011;152(1):113–125. DOI: 10.1210/en.2010-0674.
12. ESHRE Capri Workshop Group. Ovarian and endometrial function during hormonal contraception. Hum Reprod. 2001;16(7):1527–1535. DOI: 10.1093/humrep/16.7.1527.
13. Coussa A., Hasan H.A., Barber T.M. Impact of contraception and IVF hormones on metabolic, endocrine, and inflammatory status. J Assist Reprod Genet. 2020;37(6):1267–1272. DOI: 10.1007/s10815-020-01756-z.
14. Luther J.M. Effects of aldosterone on insulin sensitivity and secretion. Steroids. 2014;91:54–60. DOI: 10.1016/j.steroids.2014.08.016.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Сапрыкина Людмила Витальевна — *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.*
Нариманова Метанат Рафиговна — *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 0000-0003-0677-2952.*
Ибрагимова Джамиля 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.*
Контактная информация: *Сапрыкина Людмила Витальевна, e-mail: lioudsap@yandex.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *27.01.2022.*
Поступила **после рецензирования** *21.02.2022.*
Принята в печать *21.03.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:
Lyudmila V. Saprykina — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.*
Metanat R. Narimanova — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.*
Dzhamilya M. Ibragimova — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8738-868X.*
Contact information: *Lyudmila V. Saprykina, e-mail: lioudsap@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 *27.01.2022.*
Revised *21.02.2022.*
Accepted *21.03.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128

Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных

А.А. Пащенко[1], Ю.Э. Доброхотова[1], Д.С. Фомина[2,3], М.Г. Пащенко[4]

[1]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия
[4]ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ
Проведен анализ данных литературы, посвященной патогенезу, течению и фармакотерапии аллергических заболеваний респираторной системы на фоне беременности. Систематизированы рекомендации по диагностике и фармакотерапии аллергического ринита (АР) на фоне беременности, рассмотрена дифференциальная диагностика нарушений носового дыхания атопической и неатопической этиологии во время гестации, разработаны терапевтические подходы по ведению беременных с аллергическим фенотипом, т. е. сочетанием астмы с аллергическим ринитом и/или атопическим дерматитом. Доказана связь между неконтролируемым течением АР у беременных и риском развития дебюта бронхиальной астмы (БА). Оптимизация лечения и контроля симптомов аллергических заболеваний во время беременности в междисциплинарной практике врачей акушера-гинеколога и аллерголога-иммунолога имеет первостепенное значение для улучшения перинатальных исходов. АР на фоне беременности необходимо дифференцировать с наиболее частой формой нарушения носового дыхания у беременных — вазомоторным ринитом. Неконтролируемый вазомоторный ринит беременных тяжелого течения как отдельная нозологическая форма может ухудшать течение существующих АР и БА. Авторами приведен подход к ступенчатой терапии АР, основанный на фармакологических характеристиках и профиле безопасности лекарственных препаратов во время беременности.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аллергический ринит, бронхиальная астма, беременность, вазомоторный ринит беременных, фармакотерапия, акушерские осложнения.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Пащенко А.А., Доброхотова Ю.Э., Фомина Д.С., Пащенко М.Г. Непредсказуемый сценарий течения аллергических заболеваний респираторной системы у беременных. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):122–128. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128.*

Uncontrolled course of respiratory allergic diseases in pregnant women

A.A. Paschenko[1], Yu.E. Dobrokhotova[1], D.S. Fomina[2,3], M.G. Pashchenko[4]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2]City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation
[3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation
[4]P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT
The article presents the analysis of literature data on the pathogenesis, course and pharmacotherapy in pregnancy during respiratory allergic diseases. The article also considers the systematized ARIA recommendations (Updated 2020) on the diagnosis and pharmacotherapy of allergic rhinitis (AR) in pregnancy, differential diagnosis concerning nasal breathing disorders of atopic and non-atopic etiology during gestation, and the developed therapeutic methods for the patient management (in particular, pregnant women) with an allergic phenotype (a combination of asthma with allergic rhinitis and/or atopic dermatitis). The association between the uncontrolled course of allergic rhinitis in pregnant women and the risk of the bronchial asthma onset has been proven. Of utmost importance, for improving perinatal outcomes is the optimization of therapy and symptom control of allergic diseases during pregnancy in the interdisciplinary practice of an obstetrician-gynecologist and allergist/immunologist. AR in pregnancy should be differentiated from the most common form of nasal breathing disorders in pregnant women — vasomotor rhinitis. Severe uncontrolled vasomotor rhinitis in pregnant women, as an individual nosological form, can worsen the existing AR and bronchial asthma course. The authors present a mathod for the AR step therapy based on pharmacological characteristics and safety profile of drugs in pregnancy.
KEYWORDS: allergic rhinitis, bronchial asthma, pregnancy, vasomotor rhinitis of pregnant women, pharmacotherapy, obstetric complications.
FOR CITATION: *Paschenko A.A., Dobrokhotova Yu.E., Fomina D.S., Pashchenko M.G. Uncontrolled course of respiratory allergic diseases in pregnant women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):122–128 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-122-128.*

Введение

Проблема роста распространенности атопического фенотипа среди женщин репродуктивного возраста не теряет актуальности. Отмечается увеличение числа женщин с аллергическими заболеваниями в активном репродуктивном возрасте, при наблюдении на фоне беременности встречаемость достигает 18–20%. Исследователи подчеркивают, что каждая пятая беременность реализуется на фоне атопии, и лидирующие позиции занимают аллергические заболевания, а именно аллергический ринит (АР) и бронхиальная астма (БА), с респираторными симптомами, преимущественно опосредованными IgE-зависимым воспалительным каскадом [1, 2]. Распространенность различных форм ринита достигает 30% от общего числа беременных [3, 4]. S. Kim et al. [5] обнаружили связь обострений аллергического фенотипа БА (в сочетании с АР и/или атопическим дерматитом) и оперативных родоразрешений путем операции кесарева сечения (КС) — 27,1% таких случаев по сравнению с 18,9% случаев КС у беременных без БА ($p<0,001$). Прогнозировать тяжесть течения АР, риски реализации дебюта БА на фоне АР на стадии прегравидарной подготовки невозможно ввиду непредсказуемости клинического сценария. Отсутствие настороженности в отношении данной проблемы может сформировать определенные риски потери контроля над заболеванием и развития обострений во время беременности.

Распространенность подтвержденного АР, в том числе у женщин репродуктивного возраста, в Европе варьирует от 17% до 28,5%, в США — от 18% до 30% [1, 2]. В Российской Федерации АР страдают 18–38% населения [6]. Наиболее часто встречающейся патофизиологической формой АР у беременных является IgE-зависимый атопический вариант с доказанной сенсибилизацией к неинфекционным аэроаллергенам. Значимость распространения АР в общей популяции, и при беременности в частности, недооценена. Дифференциальная диагностика и правильная стратегия лечения с профилактикой осложнений затруднения носового дыхания у беременных играют важную роль в междисциплинарной практике врачей аллергологов и акушеров-гинекологов.

Аллергический ринит как предвестник БА

Принимая во внимание концепцию современной медицины с нацеленностью на персонализированный подход к пациенту, необходимо придерживаться актуальных принципов фенотипирования в аллергологии и иммунологии, что обеспечит разработку индивидуальных лечебных схем аллергических заболеваний респираторного тракта, в том числе во время беременности. Международная стратегия изучения астмы [7] предполагает фенотипирование астмы с дифференциацией типа воспаления, диагностику и рациональный подбор медикаментозной терапии. Среди фенотипических форм БА аллергический фенотип наиболее распространен, он чаще всего диагностируется в молодом возрасте, имеет строгую взаимосвязь с другими аллергическими заболеваниями со схожим патогенетическим механизмом, прежде всего АР и атопическим дерматитом. Кроме того, аллергическая БА — это наиболее распространенный фенотип астмы у женщин активного репродуктивного возраста [8].

Неконтролируемое течение АР у беременных является риском развития дебюта БА. По эпидемиологическим данным, каждый третий пациент имеет риск расширения спектра фенотип-связанных заболеваний до развития дебюта БА («атопический марш»). Риски дебюта БА увеличиваются в когорте пациенток с медикаментозно-неконтролируемым аллергическим риноконъюнктивитом. Доказанный феномен гиперреактивности бронхов у пациентов с АР — «молчаливое воспаление» — морфологически представлен субклиническим воспалением слизистой бронхиального дерева и реализует риски дебюта БА при воздействии экзогенных и эндогенных триггеров. Патофизиологические гормональные перестройки у женщин во время беременности могут стать дополнительными рисками осложнений. Изменения гормонального и иммунологического статуса во время беременности тесно взаимосвязаны и опосредованно могут влиять на спектр воспалительных процессов, некоторые из них выступают дополнительными триггерами и увеличивают риск развития бронхообструктивного синдрома. Эстрогены в повышенных концентрациях могут активировать тучные клетки с высвобождением гистамина, вызывая гиперемию и отек с гиперсекрецией слизистой оболочки верхних отделов дыхательных путей. Из всех хронических заболеваний респираторного тракта аллергической этиологии АР недооценен по значимости и рискам нежелательных последствий.

Особенности течения, принципы диагностики АР на фоне беременности

Сценарий течения АР во время беременности в целом похож на варианты течения БА, что подтверждает теорию общего аллергического фенотипа с единым паттерном воспаления, реализуемого на слизистых оболочках. Беременность является фактором риска и ухудшает течение АР в 30% наблюдений, кроме того, беременность на фоне АР несет дополнительный риск ухудшения течения или дебюта БА [8, 9].

Критерием постановки диагноза АР являются ежедневные симптомы, возникающие в течение часа при контакте с аллергеном [10, 11]:

- обильная ринорея;
- затруднение носового дыхания;
- зуд в полости носа;
- сопутствующие симптомы аллергического риноконъюнктивита, проявляющиеся одновременно, — интенсивный зуд конъюнктивы обоих глаз с обильным водянистым отделяемым, гиперемия и отечность век.

Возникновение симптомов АР может быть связано с началом периода пыления основных причинно-значимых аллергенов в конкретной географической полосе, т. е. проявлением сезонного АР (устаревшие названия — «поллиноз» или «сенная лихорадка») или диагностироваться круглогодично, например при наличии сенсибилизации к клещам домашней пыли (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*) или к эпителию и перхоти домашних животных с развитием аллергениндуцированного воспаления слизистой носовой полости.

Лабораторная диагностика АР основывается на проведении кожных скарификационных тестов с оценкой реакции гиперчувствительности немедленного типа (появления кожных папул) в ответ на нанесение на кожу основных аллергенов.

Любые кожные пробы с аллергенами запрещены во время беременности из-за риска гиперергических реакций и псевдоположительных результатов, поэтому применяется диагностика *in vitro*, что позволяет получить информацию об актуальном спектре сенсибилизации в дополнение к анамнестическим данным и разработать индивидуальный план элиминационных мероприятий, минимизируя контакт с причинно-значимым аллергеном. Кроме того, тестирование *in vitro* не имеет ограничений и не теряет своей информативности при проведении в период обострения заболевания. Серологические тесты (иммуноанализы) на аллерген-специфический IgE, например ИммуноКАП, имеют большую чувствительность и специфичность по сравнению со скарификационными кожными пробами.

Результаты исследования общего уровня IgE в сыворотке крови (повышен только в 30–40% случаев) и количества эозинофилов в периферической крови можно использовать как дополнительные суррогатные маркеры при фенотипировании заболевания.

Стоит отметить, что у пациенток с персистирующим АР в комплексное обследование надо включить оценку состояния нижнего респираторного тракта с помощью рутинных инструментальных методов, в том числе исследование функции внешнего дыхания.

Аллергический ринит сопровождается эозинофильным типом воспаления, однако эозинофилия слизистой носовой полости может наблюдаться также и при других состояниях, включая:

- БА без симптомов ринита;
- полипоз носовой полости в сочетании с аспириновой астмой или изолированный аспирин-индуцированный полипоз;
- неаллергический ринит с синдромом эозинофилии, проявляющийся склонностью к быстрому росту полипов в носовой полости при отрицательном аллергическом анамнезе и отсутствии сенсибилизации к аспирину.

Основным критерием определения характера и тяжести течения АР являются кратность и степень тяжести проявления основных симптомов по классификации Международной программы ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma, Updated 2020), которая была учреждена рабочей группой ВОЗ в 1999 г. [10]. Согласно данной классификации выделяют интермиттирующий АР, симптомы которого присутствуют менее 4 дней в неделю или менее 4 нед. в году, и персистирующий АР, симптомы которого присутствуют более 4 дней в неделю или более 4 нед. в году. Течение АР может быть легким или тяжелым. При легком течении АР симптомы выражены незначительно, сон, дневная активность и работоспособность не нарушены. При АР среднего или тяжелого течения симптомы вызывают дискомфорт и стресс, отмечаются нарушения сна, дневной активности, работоспособности.

Дифференциальная диагностика АР с основными формами затруднения носового дыхания в акушерской практике

При беременности спектр состояний для проведения дифференциального диагноза воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей дополняется вазомоторным ринитом беременных [12, 13]. Вазомоторный ринит беременных впервые был описан в 1898 г. и до сих пор сохраняет свои лидирующие позиции как причина нарушения носового дыхания в период гестации [14]. В алгоритме дифференциального поиска данная нозологическая форма является фактически диагнозом исключения среди бактериальных, вирусных или аллергических факторов, этиологически обусловливающих воспаление слизистой оболочки носовой полости. Утяжеление течения вазомоторного ринита беременных наблюдается начиная со II триместра беременности, и одним из объяснений этого может служить уникальное и присущее только периоду гестации изменение гормонального баланса в эндокринной системе [15]. Резкое увеличение концентрации прогестерона в начале нормально протекающей беременности подавляет дегрануляцию тучных клеток и опосредованно снижает концентрацию гистамина. Плацента, в свою очередь, выполняя функцию эндокринного органа, в течение I триместра способна секретировать диаминоксидазы (гистаминазы), в результате снижается концентрация сывороточного гистамина, что объясняет редкое возникновение данной нозологической формы ринита у беременных до II триместра. Предполагают, что эстрогенные гормоны, ингибируя ацетилхолинэстеразу, повышают в крови уровень ацетилхолина, воздействие которого в итоге и проявляется дилатацией сосудов и переполнением кавернозной ткани носовых раковин, отеком и гиперсекрецией слизистой оболочки носа.

Кроме того, существует гипотеза, что эстрадиол и прогестерон могут увеличивать экспрессию гистаминовых рецепторов в клетках эпителия полости носа, хотя имеется мало конкретных доказательств, подтверждающих это в фундаментальных исследованиях. Данные патогенетические механизмы могут способствовать поддержанию высокого уровня назальной гиперреактивности и, как следствие, объяснить быстрое развитие тахифилаксии при нерациональном использовании деконгестантов у беременных с вазомоторным ринитом [14].

Схожий механизм воздействия нарушенного гормонального баланса, проявляющегося повышенной экспрессией β_2-адренорецепторов клеточной мембраны клеток и активацией дегрануляции тучных клеток с высвобождением ряда медиаторов, может стать фактором потери контроля БА, сочетающейся с сезонным или круглогодичным АР.

Правильный дифференциально-диагностический поиск крайне важен для последующего назначения рациональной схемы противовоспалительной терапии. Необходимо достоверно дифференцировать этиологические и патогенетические различия между двумя формами нарушения носового дыхания. Прежде всего, надо иметь в виду, что в случае АР гормональный дисбаланс во время беременности выступает лишь в роли дополнительного триггера и встраивается в привычную схему IgE-зависимого иммунного ответа с инициацией привычными аллергенами, к которым задолго до этого выработана сенсибилизация иммунной системы, тогда как гормональные перестройки во время беременности с изменением биофизического профиля тканей и слизистой носовой полости являются главным этиологическим фактором развития вазомоторного ринита беременных [15].

Факторы риска возникновения ринита беременных еще до конца не известны. В систематических обзорах не выявлено большей частоты встречаемости БА и АР у пациенток с вазомоторным ринитом [16].

Диагноз «вазомоторный ринит беременных» рассматривается в современном акушерстве как диагноз исключения и ставится при персистенции симптомов затруднения носового дыхания у беременной более 6 нед. и полном исчезновении их в послеродовом периоде. Важным критерием является отсутствие другой этиологической причины воспаления слизистой носа, например сенсибилизации к аллергену с последующей иммунной реакцией немедленного типа.

Основной симптом вазомоторного ринита — заложенность носа может привести к появлению тревоги и стресса, снижению качества сна и питания. Неконтролируемый ринит может быть причиной ночного апноэ, что увеличивает риск гестационной гипертензии, преэклампсии и задержки внутриутробного роста плода [16]. Однако следует отметить, что далеко не все исследования выявили строгую связь неконтролируемого ринита с рисками возникновения больших акушерских синдромов [17]. Хотя вазомоторный ринит косвенно ухудшает течение беременности как значимый этиологический фактор нарушения сна и психологического дискомфорта у беременной, но он абсолютно точно не влияет на исход беременности [12–14]. Неконтролируемый вазомоторный ринит беременных может ухудшить течение БА и круглогодичного или сезонного АР, диагностированных до беременности, и стать фактором риска развития инфекционного риносинусита [18].

Медикаментозная терапия основных форм нарушения носового дыхания во время беременности

Современная медикаментозная терапия АР у беременных соответствует принципам, указанным ARIA [10] и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA).

Цели терапии АР во время беременности:

- достижение ремиссии АР и улучшение качества течения беременности;
- исключение риска возникновения дебюта БА или ухудшения течения сопутствующей астмы.

Ведение пациенток прежде всего предусматривает соблюдение следующих общих принципов:

- элиминация причинно-значимых аллергенов, соблюдение гипоаллергенной диеты по А.Д. Адо с исключением продуктов, ассоциированных с возникновением перекрестной аллергической реакции;
- выполнение мероприятий по соблюдению гигиены быта: регулярной влажной уборки, устранения ковровых покрытий, черной плесени и аллергенов домашней пыли;
- поддержание относительной влажности воздуха на уровне 45–60% в жилых помещениях;
- гигиеническое орошение носовой полости солевыми растворами.

Адаптированная медикаментозная терапия АР на фоне беременности в соответствии с наиболее актуальной версией ARIA, учитывая данные профиля безопасности лекарственных препаратов в период гестации, предусматривает последовательное (ступенчатое) использование нескольких групп препаратов [10, 19–23].

I ступень: интраназальные препараты кромолина натрия.

При использовании более 6 р/сут перейти на II ступень.

В период начала пыления основных аллергенов или минимального ухудшения контроля симптомов предусмотрен превентивный переход на следующую ступень базисной терапии АР.

II ступень

Сезонный ринит: один из вариантов монотерапии: интраназальные глюкокортикостероиды (инГКС); пероральный антигистаминный препарат (АГП) II поколения (преимущественно цетиризин или лоратадин).

Круглогодичный ринит: предпочтительна монотерапия инГКС. Альтернативная терапия: монотерапия пероральным АГП II поколения (преимущественно цетиризин или лоратадин).

III ступень

Сезонный ринит: при выраженных симптомах риноконъюнктивита или недостаточном контроле симптомов АР при монотерапии инГКС или пероральным АГП II поколения перейти на комбинированную терапию: инГКС + пероральный АГП II поколения (преимущественно цетиризин или лоратадин). Альтернативная терапия: антилейкотриеновые препараты в комбинации с инГКС или пероральными АГП II поколения при сезонном АР, а также при АР и сопутствующей аспириновой БА или астме, ассоциированной с физической нагрузкой.

Круглогодичный ринит: в случае недостаточного контроля симптомов АР при монотерапии инГКС перейти на комбинированную терапию: инГКС + пероральный АГП II поколения (преимущественно цетиризин или лоратадин).

К препаратам «скорой помощи» при АР, которые могут применяться на всех ступенях терапии, относятся:

- интраназальные деконгестанты — основные принципы фармакотерапии основываются на краткосрочном (до 3–4 дней) симптоматическом применении препаратов оксиметазолина в максимально низких дозировках, исключая риск трансплацентарной передачи лекарственного вещества и влияния на процессы роста плода, а также развития медикаментозного ринита у беременных;
- системные ГКС — для купирования обострения (введение системных ГКС при недостаточном контроле симптомов, в частности у пациенток с аллергическим фенотипом астмы с ухудшением течения астмы и сопутствующего ринита на фоне беременности, например в период пыления основных причинно-значимых аллергенов).

Особого внимания заслуживает проблема аллерген-специфической иммунотерапии (АСИТ) при беременности. Согласно Федеральным клиническим рекомендациям по проведению аллерген-специфической иммунотерапии, утвержденным Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ) в 2013 г., не рекомендуется проведение АСИТ во время беременности. Отдельно подчеркивается, что если беременность развилась во время лечения, то проведение АСИТ следует прекратить. Однако исследования потенциальных тератогенных и эмбриотоксических свойств лечебных аллергенов у животных не выявили летальных исходов либо токсического или тератогенного действия на плод, а также изменения активности миометрия и рождения плода с выраженными аномалиями развития. Возможные риски развития системных реакций во время терапии АСИТ и, как следствие, прерывание беременно-

сти ограничивают применение этого вида патогенетического лечения АР во время беременности.

Зарубежные клинические рекомендации все же допускают продолжение проведения АСИТ поддерживающими дозами аллергенов, постепенно уменьшая дозировку вводимых аллергенов до полной отмены (максимально снижая риск возникновения системных реакций во время беременности), если до наступления беременности терапия АСИТ приводила к выраженному контролю симптомов АР и использовалась как базисный вид терапии и если в анамнезе у беременной отсутствуют эпизоды системных аллергических реакций.

Рекомендации по применению ряда лекарственных средств были пересмотрены в последние годы, в частности, рациональные принципы фармакотерапии атопических заболеваний во взрослом возрасте практически исключают интраназальное применение кромолина натрия. Кромоны обладают крайне низкой фармакологической эффективностью в сравнении с другими препаратами, используемыми в лечении аллергических заболеваний. Фармакотерапия кромонами ассоциирована с увеличением кратности приема и постоянным подбором дозировки, низкой эффективностью купирования симптомов ринита. Однако минимальные показатели абсорбции действующего вещества в системный кровоток беременной при нанесении на слизистые оболочки и результаты систематического обзора нескольких статей, посвященных применению кромонов начиная с I триместра, характеризуют общий профиль безопасности этой группы препаратов как соответствующий категории действия на плод по FDA — B и не позволяют авторам статьи полностью исключить эту группу из базисной терапии АР [21].

Минимальное ухудшение состояния и контроля симптомов, увеличение кратности и дозировки интраназальных кромонов более 6 р/сут при однократной инсуффляции в каждый носовой ход, появление известных триггеров и аллергенов, ассоциированных с ухудшением течения ринита и риском ухудшения сопутствующей астмы (например, начало периода пыления основных аллергенов), должно превентивно рассматриваться как переход на следующую ступень (step up) в схемах базисной терапии АР, особенно на фоне беременности, учитывая допустимый профиль безопасности инГКС и пероральных АГП II поколения [24, 25].

Характеристика профиля безопасности применения инГКС основывается на данных терапии БА ингаляционными формами ГКС во время беременности. Согласно основным положениям GINA Updated 2020 в отношении терапии астмы беременных, рассмотренных в главе № 3 (Фармакотерапия БА в особых популяциях или в особых условиях, включая лечение беременных), терапия ингаляционными формами ГКС не сопровождается увеличением частоты развития аномалий и задержки роста плода [23, 26].

По данным мировой литературы, низкие дозы пероральных форм триамценолона увеличивают риск развития пороков дыхательной системы, однако в РФ триамценолон представлен в основном в виде топических форм и применяется в терапии атопического дерматита. Применение основных форм инГКС (мометазона и флутиказона фуроата, бекламетазона, будесонида) полностью безопасно во время I триместра беременности [26–28].

Интраназальные формы флутиказона фуроата имеют преимущество среди других форм инГКС. Интраназальные лекарственные формы с действующим веществом флутиказона фуроат дополнительно продемонстрировали высокую эффективность в устранении симптомов реактивного (атопического) воспаления слизистой оболочки глаз по сравнению с плацебо в крупных исследованиях с адекватным дизайном и могут использоваться в терапии риноконъюнктивита у беременных. Терапия флутиказона фуроатом аллергического риноконъюнктивита, особенного тяжелого, персистирующего течения, представляется очень перспективной, учитывая недопустимость во время беременности и лактации введения антигистаминных капель в конъюнктивальный мешок [28].

В терапии АР широко применяются капли и интраназальные формы блокаторов гистаминовых H_1-рецепторов (зарегистрированный на территории РФ лекарственный препарат азеластин), однако их использование запрещено во время беременности и в период лактации (категория действия на плод по FDA — C). Имеются сообщения о продолжающихся успешных исследованиях безопасности применения препаратов этой группы у лабораторных животных [29, 30].

Длительное и ситуационное использование пероральных форм АГП во время беременности ограничено препаратами II поколения. АГП I поколения характеризуются седативными и антихолинергическими эффектами, также их существенными недостатками являются короткий период полувыведения, сонливость, головокружение, нарушение координации. Применение АГП I поколения в терапии АР патогенетически нецелесообразно, учитывая М-холинолитический эффект с развитием сухости слизистых оболочек и ухудшением клиренса мокроты. Усиление вязкости мокроты с обструкцией бронхов исключает использование этой группы препаратов в том числе и у больных БА. АГП II поколения (лекарственные препараты цетиризин, левоцетиризин, лоратадин) имеют допустимый профиль безопасности во время беременности (категория действия на плод по FDA — B).

Более частое использование цетиризина для курсовой (не более 5–7 дней) и ситуационной терапии АР на фоне беременности обусловлено его фармакокинетическими преимуществами. Цетиризин характеризуется самой высокой аффинностью к H_1-рецепторам, что обеспечивает отсутствие антисеротонинового и антидопаминового действия даже при высоких концентрациях препарата, а седативный эффект полностью исключен при использовании терапевтических доз; кроме того, наименьшее сродство с М-холинорецепторами определяет отсутствие неблагоприятного холинолитического действия [31, 32].

В актуальных рекомендациях ARIA отдельно подчеркивается, что практические рекомендации рабочей группы Американской академии аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology), Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии (American College of Allergy, Asthma and Immunology) и Объединенного совета по аллергии, астме и иммунологии (Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology) не дают четких указаний по выбору терапии, тем не менее комбинация пероральных АГП и инГКС рассматривается в качестве рационального и наиболее приемлемого варианта терапии АР [10, 32].

Рациональная терапия вазомоторного ринита беременных направлена не только на ослабление симптомов заложенности носа и улучшение качества текущей беременности, но и на профилактику ухуд-

шения течения АР, БА или возникновения инфекционного риносинусита с возможной медикаментозной терапией пероральными системными ГКС и антибиотиками во время беременности.

Основной вид терапии вазомоторного ринита беременных — немедикаментозные методы воздействия на отек и неаллергическое воспаление слизистой оболочки носовой полости. Ослабление симптомов и улучшение качества течения беременности на фоне гормон-ассоциированного ринита можно достичь орошением носовой полости различными респираторными устройствами, содержащими солевой раствор, при использовании не менее 200 мл в каждую ноздрю и регулярными физическими упражнениями, направленными на физиологическую вазоконстрикцию сосудов и профилактику переполнения кавернозной ткани носовой полости. В качестве дополнительной немедикаментозной терапии рекомендуется сон с приподнятым головным концом кровати от 30 до 45 градусов и использование механических наружных носовых расширителей [33–35].

Нерациональная медикаментозная терапия вазомоторного ринита беременных лекарственными препаратами, содержащими инГКС, не имеет патогенетической точки приложения. В рандомизированном исследовании с участием 53 беременных терапия местными лекарственными препаратами, содержащими инГКС, не показала свою эффективность [13]. В научных публикациях встречаются крайне редкие сообщения об использовании назального спрея ипратропия бромида (0,03%), нелицензированного на территории РФ. При крайне тяжелом течении ринита беременных допустимо краткосрочное назначение группы интраназальных антиконгестантов (зарегистрированный на территории РФ оксиметазолин) в целях облегчения тяжелой заложенности носа во время беременности. Данную группу лекарственных препаратов нельзя применять более 3 дней подряд из-за риска развития медикаментозного ринита, кроме того, имеются данные о трансплацентарном воздействии и влиянии оксиметазолина на процессы роста плода при длительном применении высокой дозировки препарата [36, 37]. Применение антиконгестантов из группы ксилометазолина недопустимо во время беременности, согласны классификации FDA препарат относятся к категории безопасности С.

В РФ не зарегистрированы интраназальные препараты, содержащие псевдоэфедрин или комбинацию псевдоэфедрина и интраназального антигистаминного препарата. Перорального приема псевдоэфедринсодержащих лекарственных препаратов следует избегать в I триместре из-за риска развития гастрошизиса у плода, ограничен его прием у беременных с хронической или гестационной артериальной гипертензией, высокими рисками развития преэклампсии, выявленными по данным биохимического скрининга I триместра [8, 38].

Заключение

Увеличение частоты аллергических заболеваний в мире и все большую тенденцию к развитию атопии среди женщин репродуктивного возраста необходимо учитывать в дальнейших исследованиях, направленных на оптимизацию ведения беременных с аллергическим фенотипом, т. е. сочетанием астмы с АР и/или атопическим дерматитом. Принципы медикаментозной терапии АР на фоне беременности основываются на отчетах рабочей группы ARIA, включают в себя ступенчатый подход к терапии с целью профилактики дебюта астмы или снижения риска ухудшенного течения сопутствующей астмы. Целесообразна схема наиболее рационального подхода к ступенчатой терапии АР, основанного на фармакологических характеристиках и профиле безопасности применения лекарственных препаратов во время беременности. АР на фоне беременности необходимо дифференцировать с наиболее частой формой нарушения носового дыхания у беременных — вазомоторным ринитом. Неконтролируемый вазомоторный ринит беременных тяжелого течения как отдельная нозологическая форма может ухудшать течение существующих АР и БА.

Литература / References

1. Bousquet J., Schunemann H.J., Samolinski B. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5):1049–1062. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.07.053.
2. Pali-Schöll I., Namazy J., Jensen-Jarolim E. Allergic diseases and asthma in pregnancy, a secondary publication. World Allergy Organ J. 2017;10(1):10. DOI: 10.1186/s40413-017-0141-8.
3. Gani F., Braida A., Lombardi C. et al. Rhinitis in pregnancy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2003;35(8):306–313.
4. Ellegård E.K. The etiology and management of pregnancy rhinitis. Am J Respir Med. 2003;2(6):469–475. DOI: 10.1007/BF03256674.
5. Kim S., Kim J., Park S.Y. et al. Effect of pregnancy in asthma on health care use and perinatal outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2015;136(5):1215–23.e1–6. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.043.
6. Аллергология. Федеральные клинические рекомендации. Под ред. Р.М. Хаитова и Н.И. Ильиной. М.: Фармарус Принт Медиа; 2014.
[Allergology. Federal Clinical Guidelines. Ed. R.M. Khaitova and N.I. Ilyina. M.: Farmarus Print Media; 2014 (in Russ.)].
7. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, GINA Updated 2020. (Electronic resource.) URL: https://ginasthma.org/gina-reports (access date: 04.03.2022).
8. Meltzer E.O., Ratner P.H., McGraw T. Oral Phenylephrine HCl for Nasal Congestion in Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized, Open-label, Placebo-controlled Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2015;3:702. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.05.
9. Simons F.E., Schatz M. Anaphylaxis during pregnancy. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012;130(3):597–606. DOI: 10.1016/j.jaci.2012.06.035.
10. Bousquet J., Schünemann H.J., Togias A. et al. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(1):70–80.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2019.06.049.
11. Bousquet J., van Cauwenberge P., Khaltaev N. et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma. J Allergy Clin Immunol. 2001;108(5 Suppl):S147–334. DOI: 10.1067/mai.2001.118891.
12. Schatz M., Zeiger R.S. Diagnosis and management of rhinitis during pregnancy. Allergy Proc. 1988;9(5):545–554. DOI: 10.2500/108854188778965627.
13. Ellegård E., Hellgren M., Torén K., Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. Gynecol Obstet Invest. 2000;49(2):98–101. DOI: 10.1159/000010223.
14. Лопатин А.С. Диагностика и лечение ринита и риносинусита у беременных. Российский аллергологический журнал. 2006;1:12–18.
[Lopatin A.S. Diagnosis and treatment of rhinitis and rhinosinusitis in pregnant women. Russian Journal of Allergy. 2006;1:12–18 (in Russ.)].
15. Ellegård E., Karlsson G. IgE-mediated reactions and hyperreactivity in pregnancy rhinitis. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1999;125(10):1121–1125. DOI: 10.1001/archotol.125.10.1121.
16. Franklin K.A., Holmgren P.A., Jönsson F. et al. Snoring, pregnancy-induced hypertension, and growth retardation of the fetus. Chest. 2000;117(1):137–141. DOI: 10.1378/chest.117.1.137.
17. Ayrım A., Keskin E.A., Ozol D. et al. Influence of self-reported snoring and witnessed sleep apnea on gestational hypertension and fetal outcome in pregnancy. Arch Gynecol Obstet. 2011;283(2):195–199. DOI: 10.1007/s00404-009-1327-2.
18. Schatz M., Zeiger R.S., Falkoff R. et al. Asthma and allergic diseases during pregnancy. In: Adkinson N.F., Bochner B.S,. Busse W.W. et al., eds. Middleton's allergy: Principles and practice, 7th ed. Mosby, St. Louis; 2009.
19. Cox L., Nelson H., Lockey R. et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. J Allergy Clin Immunol. 2011;127(1 Suppl):S1–55. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.09.034.

20. Ненашева Н.М. Достижение контроля аллергического ринита с помощью ступенчатой терапии. Эффективная фармакотерапия. 2015;1(29):14–22. [Nenasheva N.M. Achieving control of allergic rhinitis with the help of stepwise therapy. Effective pharmacotherapy. 2015;1(29):14–22 (in Russ.)].
21. Lim A., Stewart K., König K., George J. Systematic review of the safety of regular preventive asthma medications during pregnancy. Ann Pharmacother. 2011;45(7–8):931–945. DOI: 10.1345/aph.1P764.
22. Wallace D.V., Dykewicz M.S., Bernstein D.I. et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. J Allergy Clin Immunol. 2008;122(2 Suppl):S1–84. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.003.
23. Namazy J.A., Schatz M. The safety of intranasal steroids during pregnancy: A good start. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:105. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.04.026.
24. The Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma was developed by an expert panel commissioned by the National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP) Coordinating Committee (CC), coordinated by the National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) of the National Institutes of Health. (Electronic resource.) URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK7232/ (access date: 04.03.2022).
25. Bachert C. A Review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. Clin Ther. 2009;31(5):921–944. DOI: 10.1016/j.clinthera.2009.05.017.
26. Somoskövi Á., Bártfai Z., Tamási L. et al. Population-based case-control study of allergic rhinitis during pregnancy for birth outcomes. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2007;131(1):21–27. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2005.11.035.
27. Bérard A., Sheehy O., Kurzinger M.L., Juhaeri J. Intranasal triamcinolone use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. J Allergy Clin Immunol. 2016;138:97. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.01.021.
28. Keith P.K., Scadding G.K. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? Curr Med Res Opin. 2009;25(8):2021–2041. DOI: 10.1185/03007990903094106.
29. Leurs R., Church M.K., Taglialatela M. H_1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. Clin Exp Allergy. 2002;32(4):489–498. DOI: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x.
30. Gillard M., Christophe B., Wels B. et al. H_1 antagonists: receptor affinity versus selectivity. Inflamm Res. 2003;5(Suppl 1):S49–50. DOI: 10.1007/s000110300050.
31. Gillard M., Benedetti M.S., Chatelain P., Baltes E. Histamine H_1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H_1-antihistamines. Inflamm Res. 2005;54(9):367–369. DOI: 10.1007/s00011-005-1368-3.
32. Brożek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950–958. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
33. Eccles R. Nasal airflow in health and disease. Acta Otolaryngol. 2000;120(5):580–595. DOI: 10.1080/000164800750000388.
34. Tomooka L.T., Murphy C., Davidson T.M. Clinical study and literature review of nasal irrigation. Laryngoscope. 2000;110(7):1189–1193. DOI: 10.1097/00005537-200007000-00023.
35. Rabago D., Zgierska A. Saline nasal irrigation for upper respiratory conditions. Am Fam Physician. 2009;80(10):1117–1119.
36. Yau W.P., Mitchell A.A., Lin K.J. et al. Use of decongestants during pregnancy and the risk of birth defects. Am J Epidemiol. 2013;178:198. DOI: 10.1093/aje/kws427.
37. Rayburn W.F., Anderson J.C., Smith C.V. et al. Uterine and fetal Doppler flow changes from a single dose of a long-acting intranasal decongestant. Obstet Gynecol. 1990;76(2):180–182.
38. Heinonen O.P., Sloan D., Shapiro S. Birth defects and drugs in pregnancy. Publishing Sciences Group Inc., Littleton: Massachusetts; 1977.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пащенко Александр Александрович — *аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0202-2740.*

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.*

Фомина Дарья Сергеевна — *к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119992, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; руководитель Московского городского научно-практического центра аллергологии и иммунологии при ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-5083-6637.*

Пащенко Марина Георгиевна — *врач аллерголог-иммунолог, заведующая аллергологическим кабинетом Медицинского центра преморбидных и неотложных состояний ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Большая Оленья, д. 8А; ORCID iD 0000-0003-1303-5686.*

Контактная информация: *Пащенко Александр Александрович, e-mail: al.paschenko2018@gmail.com.*

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

Конфликт интересов *отсутствует.*

Статья поступила *17.02.2022.*

Поступила **после рецензирования** *17.03.2022.*

Принята в печать *11.04.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Alexander A. Pashchenko — *postgraduate student 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 0000-0003-0202-2740.*

Yulia E. Dobrokhotova — *Dr. Sc. (Med.), Professor, Head 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 0000-0002-7830-2290.*

Daria S. Fomina — *C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 bldn. 2 Trubetskaya str., Moscow, 119992, Russian Federation; Head of the Moscow City Scientific and Practical Center of Allergology and Immunology at the City Clinical Hospital No. 52; 3 Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5083-6637.*

Marina G. Paschenko — *allergist-immunologist, Head of the allergological office of the Medical Center for Premorbid and Emergency Conditions at the P.V. Mandryka Central Military Clinical Hospital; 8A Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-5686.*

Contact information: *Alexander A. Pashchenko, e-mail: al.paschenko2018@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 *17.02.2022.*

Revised *17.03.2022.*

Accepted *11.04.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-129-137

Железодефицитные состояния в практике акушера-гинеколога

Ар.А. Михельсон, Е.Ю. Лебеденко, О.В. Гайда, Ал.А. Михельсон, Т.Е. Феоктистова, А.М. Михельсон

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Нехватка или переизбыток микроэлементов и витаминов ощутимо сказывается на жизнедеятельности организма на всех этапах его существования. Особенно значимо это проявляется во время беременности, так как оказывает непосредственное и отдаленное влияние на плод и новорожденного. Железо как один из основных микроэлементов играет важную роль в механизмах биологического окисления. Его обмен в организме довольно непрост и невозможен без взаимодействия с другими металлами и витаминами. Наиболее тесная взаимосвязь наблюдается с фолиевой кислотой, выполняющей ведущую функцию в широком спектре жизненно важных процессов, в том числе эмбриональных. Учитывая, что железо- и фолиеводефицитные состояния, в крайних случаях переходящие в анемию, весьма негативно сказываются на течении беременности, ее исходе и дальнейшем прогнозе для новорожденного, необходима их коррекция. Препараты для терапии весьма разнообразны, и подбор их должен быть осуществлен согласно особенностям метаболизма железа и фолиевой кислоты. На данный момент из существующих на российском рынке препаратов наиболее полноценно отвечают требованиям (валентность железа; соединение железа; сочетание с синергическими компонентами; форма выпуска) комбинированные препараты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: железо, фолиевая кислота, железодефицитная анемия, фолиеводефицитная анемия, терапия, комбинированные препараты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Михельсон Ар.А., Лебеденко Е.Ю., Гайда О.В. и др. Железодефицитные состояния в практике акушера-гинеколога. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):129–137. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-129-137.*

Iron deficiencies in obstetric-gynecologic practice

Ar.A. Mikhelson, E.Yu. Lebedenko, O.V. Gayda, Al.A. Mikhelson, T.E. Feoktistova, A.M. Mikhelson

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Deficiency or excess of microelements and vitamins significantly affects the vital activity at each step of human life. This is particularly significant during pregnancy because of immediate and long-term effects on the fetus and newborn. Iron is one of the essential microelements and plays an important role in the mechanisms of biological oxidation. Iron metabolism in the human body is quite complex and impossible without synergy with other metals and vitamins. Iron is most closely related to folic acid and is critical for many vital processes, including embryogenesis. Considering that iron and folic acid deficiencies (leading to anemias in extreme cases) negatively affect pregnancy course, its favorable outcome, and prognosis for a newborn, these conditions are to be addressed. Medications are diverse, they should be selected based on the specificity of iron and folic acid metabolism. Among preparations currently available in Russia, combined ones best meet the requirements (iron valence, iron compounds, association with synergid components, dosage form).

KEYWORDS: iron, folic acid, iron-deficiency anemia, folate-deficiency anemia, therapy, combined preparations.

FOR CITATION: *Mikhelson Ar.A., Lebedenko E.Yu., Gayda O.V. et al. Iron deficiencies in obstetric-gynecologic practice. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):129–137 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-129-137.*

Введение

Микроэлементы и витамины — малая, но определяющая часть тонко настроенного баланса работы всего организма. Их нехватка или переизбыток ощутимо сказываются на нормальной жизнедеятельности организма человека, так как они входят в состав практически всех ферментов и белков, регулирующих или участвующих в метаболических реакциях.

Некоторые периоды жизни, такие как эмбриогенез, детский возраст, половое созревание, особо требовательны к уровню микроэлементов и витаминов. Для женщин подобным состоянием становится беременность, при которой организм матери является единственным источником «строительных материалов» для плода. Следовательно, от обеспеченности женщины жизненно важными микроэлементами будет зависеть не только ее благополучие, но и успешность развития и пролонгирования гестации, а также отдаленные исходы для новорожденного [1–7].

Среди патологических состояний беременности, развивающихся в результате дисбаланса важнейших микроэлементов (цинк, медь, магний и железо), особое место занимает плацентарная недостаточность — основа для формирования преэклампсии, задержки роста плода, угрозы прерывания беременности и преждевременных родов [6, 8]. Кроме того, эти микроэлементы оказывают огромное влияние на развитие вторичных иммунодефицитов, а также сердечно-сосудистых заболеваний, которые в свою очередь вносят вклад в формирование осложнений гестации [9, 10].

Железо и его свойства

Невозможно переоценить роль железа в функционировании организма. Железо является одним из базовых микроэлементов и играет важную роль в механизмах биологического окисления. Оно участвует во множестве внутри- и внеклеточных процессов, таких как перенос кислорода к тканям, синтез ДНК, выступает кофактором почти 70 важнейших ферментов [11, 12], задействовано в обмене веществ в мышечной ткани [13]. Ионы железа участвуют в транспорте электронов цитохромов, железосеропротеинов, формируют активные центры окислительно-восстановительных ферментов — оксидазы, гидроксилазы, супероксиддисмутазы. Также железо необходимо для нормального эритропоэза [12]. Таким образом, для поддержания нормального уровня физиологически важных процессов необходим оптимальный запас данного микроэлемента [6]. Большинство литературных источников [12–16] сообщают, что пул железа в организме человека составляет от 3 до 5 г (80–95 мг/кг у женщин и 120–125 мг/кг у мужчин).

Наибольшая доля железа приходится на кислородсвязывающие белки: 75–80% — на гемоглобин; 5–10% — на миоглобин; около 1% находится в составе дыхательных ферментов, катализирующих окислительно-восстановительные реакции в клетках и тканях. Оставшиеся 20–25% железа находятся в резерве [12].

Достоверно известно, что у млекопитающих нет активных систем для выведения железа [16]. Суточные потери этого металла (с мочой, желчью, слущенным эпителием, волосами и т. п.) в норме весьма незначительны и достигают 1 мг. Исключением является женский организм в период менструации, когда физиологические потери железа у здоровых женщин составляют 20–30 мг. При длительных и обильных менструациях эта потеря может достигать 50–250 мг за цикл. Другие состояния, при которых расход железа многократно превышает обычные физиологические потребности, — беременность, роды и лактация, когда суммарная потеря железа может доходить до 1700–1800 мг [12].

Поступление железа в организм с пищей обычно составляет 12–15 мг. Однако в пищеварительном тракте усваивается лишь 10–15%, т. е. как раз те самые 1–2 мг экзогенного железа, составляющие физиологическую потребность. Остальной объем восполняется за счет рециркуляции внутреннего пула (лизис старых эритроцитов и распад гемоглобина освобождают около 21–24 мг железа в сутки). При повышенной потребности дефицит железа начинает восполняться за счет резервного, а затем транспортного фондов [12].

С пищей в организм поступают два варианта ионов: так называемые гемовое (двухвалентное — Fe^{2+}) и негемовое (трехвалентное — Fe^{3+}) железо. Причем гемовое железо более ценное для организма, так как поглощается в 10 раз лучше, чем негемовое.

Первыми участниками метаболизма этого элемента становятся восстанавливающие агенты в желудке (протеазы, соляная кислота), отделяющие гем от гемовых белков и переводящие его в гемин. Не входящее в состав гема Fe^{2+}, обладающее выраженным токсическим действием, связанным в том числе с высокой способностью генерировать свободные радикалы, в желудке связывается гликопротеином гастроферрином и транспортируется в кишечник [17]. Всасывание железа — активный процесс, происходящий благодаря специфическим белкам-переносчикам, преимущественно в двенадцатиперстной кишке и проксимальном отделе тощей кишки. При поглощении энтероцитом железо унифицируется и поступает только в виде Fe^{2+}. На апикальной мембране энтероцита, открытой в просвет кишечника, расположен белковый комплекс — ферроредуктаза щеточной каймы (ферроредуктаза дуоденального цитохрома B, или редуктаза DcytB), которая также восстанавливает трехвалентное железо в закисную форму Fe^{2+} [14, 18]. Полученное таким образом двухвалентное железо поглощается протон-сопряженным транспортером двухвалентных металлов 1 (DMT 1). Всасыванию трехвалентного железа помогают мобилферрин и β_3-интегрин [18].

Далее железо в составе гемина без изменений проникает в энтероцит с помощью трансмембранного белка-переносчика гема-1 (HCP-1) и лишь в клетке гемоксигеназа 1 (HO-1) отделяет железо от порфиринового кольца. В энтероците Fe^{2+} может использоваться на собственные нужды клетки, но этот объем совсем невелик, и в основном происходит окисление поступившего железа до Fe^{3+} ферроксидазой (гефестином) с последующим связыванием его транспортными и запасающими белками — трансферрином, ферритином, гемосидерином.

Трансферрин является компонентом так называемой быстро обменивающейся транспортной системы. Трансферрин образует замкнутый цикл транспортировки от места всасывания железа к костному мозгу и от клеток ретикулоэндотелиальной системы, где происходит распад гемоглобина, к костному мозгу и печени. Трансферрин является также белком острой фазы воспаления, предотвращающим потерю железа при инфекции и повреждениях, минимизирующим уровень гема железа, доступного для захвата бактериями [19]. Его синтез в гепатоцитах находится в прямой зависимости от концентрации железа в плазме, следовательно, при дефиците металла транспорт из кишечника в кровь с его помощью усиливается [12, 14].

Ферритин — компонент медленного обмена железа, содержащийся в клетках практически всех тканей. Связующая способность одной молекулы апоферритина чрезвычайно высока — по разным оценкам, от 3000 до 4000 ионов Fe^{3+}. Благодаря этому ферритин играет роль депо, позволяя организму сохранять железо в нетоксичном состоянии, в растворимом и легкодоступном виде [12].

Гемосидерин — плохо растворимый в воде полимер ферритина с повышенной концентрацией железа. Его формирование в цитоплазме начинается при перегрузке клетки железом, когда молекулы ферритина агрегируют.

Также стоит упомянуть лактоферрин — белок, который обнаружен в грудном молоке, слезной жидкости, желчи, синовиальной жидкости, панкреатическом соке и секрете тонкого кишечника, а также в ничтожных количествах содержится в плазме крови. Лактоферрин участвует в иммунных процессах и абсорбции железа в тонком кишечнике [12].

Экспорт железа в плазму опосредуется через единственный трансмембранный белок — ферропортин и контролируется его лигандом — пептидом гепсидином, синтезируемым главным образом гепатоцитами [14]. Гепсидин считается основным регулятором обмена железа [20]. Однако существует и ряд других белковых соединений, участвующих в этом процессе (протеин HFE, ядерные факторы GATA-1 и NFE-2) [12].

Обмен железа также зависит от половых гормонов. Андрогены стимулируют эритропоэз, эстрогены тормозят его,

что, по-видимому, обусловливает меньшее число эритроцитов у женщин по сравнению с мужчинами [12].

Основные источники железа плазмы крови — макрофаги (железо эндогенного происхождения) и энтероциты (железо экзогенного происхождения) [14]. Деградация старых и поврежденных эритроцитов в селезенке — основной источник рециркуляции гемового железа в организме (90% от общей переработки железа). В макрофагах двухвалентное железо высвобождается из гемов гемоглобина и проходит тот же метаболический путь, что и в энтероцитах [16].

В клетках тканей железо сконцентрировано в митохондриях, где оно включено в состав ферментов цитохромов (Fe^{3+}), ответственных за процессы тканевого дыхания [16]. Железо в восстановленном состоянии (Fe^{3+}) также включено в состав прочих различных ферментов клеток эритроидного ряда костного мозга, тучных клеток, макрофагов, нейтрофилов ретикулоэндотелиальной системы [16]. К таким ферментам относятся цитохромоксидаза, каталаза, пероксидаза, миелопероксидаза [12].

Для нормального эритропоэза необходимы витамины группы В, в первую очередь витамин B_{12} и фолиевая кислота, принимающие участие в синтезе глобина [12, 21].

Фолиевая кислота и ее свойства

Фолаты — общее название целой группы соединений, которые играют ведущую роль в широком спектре жизненно важных процессов, наиболее значимые из которых: эритропоэз, синтез и метилирование нуклеиновых кислот, пролиферация и дифференцировка клеток (в том числе эмбриональных и плацентарных структур) [22–26].

Общий фонд метаболитов фолиевой кислоты в организме ограничен и в совокупности составляет 6–10 мг. Организм человека не способен синтезировать фолиевую кислоту самостоятельно, поэтому получает ее лишь из экзогенных источников, это пища и жизнедеятельность кишечной микрофлоры. В отличие от железа, активные механизмы выведения излишков которого в организме отсутствуют, фолиевая кислота успешно экскретируется почками с мочой. Суточная потребность взрослого человека в фолиевой кислоте составляет 200 мкг. Женщинам в рамках прегравидарной подготовки, а также беременным рекомендуется употребление 400–800 мкг фолиевой кислоты ежедневно [27].

Место абсорбции фолиевой кислоты в кишечнике практически не отличается от такового для железа, это двенадцатиперстная, проксимальная часть тощей и, частично, подвздошная кишка [22].

Единого мнения о конкретных механизмах переноса фолатов через клеточную мембрану на данный момент нет [22], тем не менее процесс в целом можно описать следующим образом. В энтероцит фолат попадает с помощью активного переноса, относящегося к насыщаемому механизму всасывания [22]. К транспортировке готовы только моноглутаматные формы фолиевой кислоты (содержащие один остаток глутаминовой кислоты). Полиглутаматы подвергаются гидролизу пептидазами кишечника до моноглутаматов и лишь тогда могут быть распознаны рецептором энтероцита. При избытке витамина B_9 кишечный и почечный переносчики фолатов в значительной мере теряют свою активность [22, 28]. В подвздошной кишке существует и неспецифический ненасыщаемый механизм, с чьей помощью всасываются почти без ограничений как восстановленные, так и невосстановленные фолаты, что в некоторых ситуациях приводит к избыточному их поступлению в организм [22].

При поступлении в кровь до 80% (160–640 нг/мл) фолатов локализуется в эритроцитах, а примерно треть их объема (160–640 нг/мл) циркулирует в плазме в свободной форме [29], оставшаяся часть связана с глобулинами и β-липопротеидами и лишь незначительное количество переносится специальным фолатсвязывающим белком, производным фолатных рецепторов [22].

Часть моноглутаматов восстанавливаются до тетрагидрофолиевой кислоты (ТГФК, H_4-ФК) и 5-метилтетрагидрофолата (N^5-метил-ТГФК) в энтероцитах, однако в основном этот процесс происходит в клетках печени [28]. Именно ТГФК является активной формой витамина B_9 и в таком виде депонируется в печени и почках и в ходе дальнейших реакций биосинтеза, связанных единым фолатным циклом, служит источником одноуглеродных (метильных, CH_3-) фрагментов в клетке.

С фолатным циклом сопряжен другой, не менее важный процесс: при восстановлении N^5-метил-ТГФК до ТГФК метильная группа переносится сперва на кобаламин с образованием метилкобаламина (метил-B_{12}), а затем на гомоцистеин, регенерируя из него метионин. Этот цикл метилирования контролируется с помощью ферментов метионин-синтазы (MTR или гомоцистеинметилтрансферазы) и метионин-синтазы-редуктазы (MTRR) [28].

Гомоцистеин — непротеиногенная цитотоксическая аминокислота. Негативное действие гомоцистеина, направленное на эндотелиальную выстилку сосудов, нарушает реологические свойства крови и ангиодилатацию [30]. Повреждение эндотелия влечет за собой снижение синтеза газотрансмиттера — оксида азота (NO), имеющего широкий спектр биорегуляторного воздействия [31].

Железодефицитные состояния

Дефицит железа в организме сопряжен с тремя основными причинам. Первая причина связана с повышенной его потребностью в фазу активного роста детей, при занятиях спортом, донорстве, в период беременности и лактации. Вторая причина заключается в повышенной потере ионов железа. Такие состояния развиваются при кровотечениях различных локализации и генеза. Третья причина — нарушение всасывания пищевого железа при болезнях желудочно-кишечного тракта, при недостаточном поступлении его с пищей, при модификациях питания, длительном приеме антацидов, антикоагулянтов, глюкокортикоидов. Свою лепту вкладывают и генетически обусловленные дефекты, снижающие способность к усвоению фолиевой кислоты, однако оценка распространенности этих явлений все еще разнится [27, 32].

Стадиями развития железодефицита являются предлатентная, латентная и собственно манифестная анемия. Легкие формы анемии часто протекают практически бессимптомно [17]. Работ, посвященных распространенности и подробной классификации дефицитных состояний железа и фолиевой кислоты, на данный момент существует множество в связи с распространенностью данной проблемы и отсутствием однозначных взглядов на нее [15, 33–35].

Женщины с момента менархе находятся в зоне риска формирования железодефицитных состояний, которые мо-

гут переходить в железодефицитную анемию (ЖДА). Связано это с регулярными потерями железа во время менструации, повышенным потреблением и соответственно потерей железа во время беременности, родов и лактации, малым интергенетическим интервалом, различными патологиями органов малого таза, сопряженными с геморрагическим синдромом. Особенности пищевого поведения также оказывают большое влияние на формирование железодефицита. Анализ исследований, изучавших потребности в железе при соблюдении норм питания во время беременности, показал, что 100% женщин на этапе гестации получают железо с пищей в объеме ниже рекомендованной нормы [36].

Проблема дефицита железа актуальна и для послеродового периода. В настоящий момент не существует специальных клинических рекомендаций по послеродовому ведению женщин.

В процессе гестации изменятся суточная потребность в железе: в I триместре она увеличивается на 1 мг, во II — на 2 мг, а в III — на 3 мг в сутки. Это обусловлено повышенными потребностями в кислороде как организма матери, так и плода. Количество железа, транспортируемого плоду, даже при наличии анемии у матери обычно остается нормальным. Усиление потребности в железе обусловлено как усиленным эритропоэзом при физиологической гемоделюции, так и развитием плода и внеплодовых структур [37].

Проблемы, которые возникают при ЖДА, обусловлены гемической гипоксией и тканевым дефицитом железа. Во время беременности железодефицит может приводить к повышенному риску внутриутробной гибели плода, преждевременным родам, задержке роста плода, отслойке плаценты, слабости родовой деятельности, кровотечениям в послеродовом периоде, инфекционным осложнениям, субинволюции матки и гипогалактии. Неблагоприятные эффекты железодефицитных состояний влияют не только на организм женщины, но и определяют исходы беременности, затрагивая здоровье новорожденных. В отдаленной перспективе анемия, выявленная во время беременности у матери, может приводить к сердечно-сосудистым, метаболическим, иммунным нарушениям у детей. По данным ВОЗ [38], дефицит железа у матери в течение последнего триместра беременности, а также у детей в возрасте до 2 лет является неблагоприятным фактором для когнитивного развития ребенка. Несмотря на восполнение запасов железа у детей, рожденных от матерей с дефицитом железа, сохраняются проблемы со здоровьем, обусловленные внутриутробной недостаточностью железа [37].

Железодефицитная анемия — это гипохромная микроцитарная анемия, которая развивается вследствие абсолютного уменьшения запасов железа в организме. Она наиболее распространена среди дефицитных состояний. Во всем мире ЖДА выявляют у 41% беременных женщин и 27% новорожденных детей [39]. При этом в 95% случаев причиной служит железодефицит, существовавший до беременности [40]. В странах с низким и средним уровнем дохода примерно 18% материнских смертей ассоциированы с дефицитом железа. Женщины с латентным дефицитом железа представляют собой категорию повышенного риска развития ЖДА во время беременности, когда потребность в железе возрастает.

Согласно опубликованным данным [41, 42] распространенность послеродовой анемии колеблется в диапазоне от 22% до 29%. В некоторых дискретных популяциях послеродовая анемия выявляется у 35–60%, например при инструментальных родах, ручном удалении плаценты или разрыве влагалища 3-й или 4-й степени.

При истощении запаса фолиевой кислоты происходит нарушение созревания эритроцитов и миелоидных клеток, что приводит к анемии и лейкопении. Фолаты выступают как кофермент в переносе ряда одноуглеродных групп, что обеспечивает биосинтез пуриновых нуклеотидов и дезокситимидиловой кислоты — неотъемлемых компонентов синтеза ДНК и РНК. Участие фолиевой кислоты в пуриновом обмене имеет значение для нормального роста, развития и пролиферации тканей, в том числе для процессов кроветворения, эмбриогенеза [23–26].

Дефицит фолатов прочно ассоциирован с гипергомоцистеинемией, при которой наблюдается снижение концентраций метионина и S-аденозилметионина, что оказывает токсическое действие на нервную систему, приводит к развитию неврологических нарушений [2, 43–45]. Вследствие вышеописанных патологических процессов гипергомоцистеинемия является индикатором и ассоциируется с более высоким риском выкидыша и такими осложнениями беременности, как эклампсия, преждевременная отслойка плаценты, риск гестационного сахарного диабета [46].

Профилактика и терапия ЖДА

Профилактика дефицита железа заключается в дополнительном пероральном приеме железа в период преконцепции и на протяжении всей беременности [47].

При лечении ЖДА рекомендованная пероральная доза элементарного железа варьирует от 40 до 200 мг, терапия продолжается до 3–6 мес. [12]. Адекватный ответ на терапию, приблизительно через 2–3 нед. после начала приема препаратов железа, заключается в росте показателей сыворотки крови: гемоглобина (на 0,7–1,0 г/дл в неделю) и ферритина (до 50 мкг/л).

Точно оценить количество всасываемого железа (недостаточное, достаточное или избыточное) затруднительно, поскольку на этот процесс оказывает влияние большое количество факторов: pH содержимого желудка, сочетание с пищевыми продуктами, лекарственными средствами и пр. [12]. Увеличение разовой дозы препарата железа при этом может быть нерациональным из-за существования апоферритинового блока.

Учитывая способность двухвалентного железа оставаться растворимым, пероральные препараты железа представлены его солями, основная из них — сульфат железа [48]. Процент всасывания железа из сульфатных соединений более высокий по сравнению с другими солями, поэтому проведение терапии солевыми препаратами позволяет нормализовать уровень гемоглобина в среднем в течение 2 мес., а депонированного железа — через 3–4 мес.

Свободная диффузия двухвалентного железа увеличивает риск интоксикации железом: отдельные молекулы в аэробных условиях катализируют распространение активных форм кислорода и генерацию высокореактивных радикалов, таких как OH^{-}, индуцируя перекисное окисление липидов. Наиболее часто встречаются следующие побочные эффекты при проведении пероральной терапии препаратами железа: металлический привкус, раздражение желудка, тошнота, диарея и/или запор (усугубляется

высоким уровнем прогестерона, который замедляет кишечный транзит, и увеличивающейся тяжелой маткой, оказывающей давление на прямую кишку) [49].

В связи с этим появилась необходимость сочетать препараты с протекторами двухвалентного железа, которые повышают эффективность лечения путем стимуляции эритропоэза и гемопоэза и уменьшают побочные эффекты. Сочетание с фолиевой кислотой значительно улучшает усвоение железа и усиливает эритропоэз в силу синергии данных веществ. Однако польза фолатов этим не ограничивается, поскольку высока значимость их влияния на процессы ангиогенеза плаценты, а соответственно, на формирование патологий беременности: плацентарной недостаточности и ее следствий — преэклампсии и задержки роста плода, а при их катастрофическом исходе наступает гибель матери или плода [3, 27]. В начале II триместра начинается вторая волна инвазии цитотрофобласта, что обеспечивает усиление кровоснабжения плода [8]. Поэтому вполне обоснован дальнейший прием фолиевой кислоты беременными женщинами во II и III триместрах беременности [4, 50]. Накоплены данные [45, 50–53], подтверждающие пользу витамина B_9 в улучшении дальнейших прогнозов для новорожденного.

В настоящее время сформировалось несколько путей улучшения результатов фармакотерапии. К ним относятся: изменение режима дозирования (снижение дозы или увеличение интервала между приемами), разработка новых лекарственных форм препаратов, эффект дополнительных компонентов комбинированных препаратов. Таким образом, выбор препарата основывается на анализе таких характеристик, как валентность и соединение железа, форма фолата, форма выпуска, наличие дополнительных компонентов. Производство лекарственных форм замедленного высвобождения направлено одновременно как на повышение биодоступности элементарного железа, так и на повышение безопасности.

Согласно клиническим рекомендациям «Железодефицитная анемия» [54] применение препаратов железа в низких дозах короткими курсами (2 нед. в месяц) или альтернирующими (интерминтирующими) режимами (через день в течение месяца) более эффективно и имеет меньшую частоту побочных эффектов в отличие от применявшихся ранее препаратов железа в высоких дозах, в том числе их повторных (2–3 р/сут) приемов.

Поскольку клетки кишечника могут усваивать железо ограниченно, а их обновление происходит каждые 5–6 дней, прием дозы препарата через день приводит к улучшению всасывания перорального железа, так как дает доступ к ионам металла новым эпителиальным клеткам. При снижении концентрации свободных ионов железа уменьшается риск развития оксидативного стресса [55]. Все это также сокращает побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта.

Лекарственные препараты железа с пролонгированным высвобождением обладают большей безопасностью, обеспечивая длительное равномерное поддержание необходимой концентрации лекарственного вещества в организме, что также снижает частоту и выраженность побочных эффектов [56].

Сочетание действующего вещества и матрицы по сути является дисперсной системой и обладает соответствующими свойствами. Полимерная матрица в данном случае выступает в качестве водонерастворимой дисперсной среды, из которой, при поступлении препарата в желудочно-кишечный тракт и встрече с пищеварительными соками, в значительном объеме состоящими из воды, постепенно по градиенту концентрации вымывается дисперсная фаза (сульфат железа) [56]. Поэтапная деградация полимера под действием пищеварительных ферментов открывает доступ к более глубоким слоям, содержащим уже раствор сульфата железа. Внешний слой матрицы набухает, формируя слой гидрогеля на поверхности и обеспечивая высвобождение вещества с определенной скоростью [57]. Соотношение карбоксильных и эфирных групп, входящих в состав матрицы мономерных остатков, определяет значения pH, при которых будет происходит ее разрушение и, соответственно, контроль локализации высвобождения лекарственного вещества.

На данный момент из обращающихся на российском рынке препаратов железа отвечает требованиям (валентность железа, соединение железа, сочетание с синергическими компонентами, форма выпуска) препарат Гино-Тардиферон® («Пьер Фабр Медикамент Продакшн», Франция), в котором используются матрицеобразующие компоненты Eudragit RL и RS, обладающие независимым от pH набуханием [56, 57, 59]. Препарат Гино-Тардиферон® представляет собой комплекс сульфата железа и фолиевой кислоты с модифицированным высвобождением двухвалентного железа. Комбинация сульфата железа и вспомогательных веществ обеспечивает постепенное и непрерывное высвобождение железа. Всасывание усиливается по мере истощения запасов железа и снижается при его достаточных уровнях. Фолиевая кислота в данном случае характеризуется обычным, не замедленным высвобождением [59–63].

Заключение

Беременность зачастую протекает на фоне дефицита микроэлементов и витаминов, участвующих в основополагающих метаболических процессах организмов матери и плода. Дефицит железа и фолиевой кислоты пагубно сказывается не только на исходе самой гестации и родов, но и ухудшает прогноз состояния здоровья женщины и новорожденного. Во время беременности потребность в железе возрастает практически экспоненциально к концу II триместра.

Известно, что эффективнее всасывается Fe^{2+}, тогда как Fe^{3+} требует дополнительных факторов (наличия соляной кислоты, витамина С и др.) и работы ферментов (ферроредуктаз) для окисления иона Fe^{3+} до Fe^{2+}. Также лучше усваиваются органические, чем неорганические, соединения железа, а среди них лучше — комплексы с белками, чем с полисахаридами. Следующим фактором является наличие синергических компоненов, отсутствие или недостаток которых может снижать биологические эффекты железа. Дозировка препарата в пересчете на элементарное железо также имеет большое значение, так как увеличение суточной дозы повышает частоту и выраженность побочных реакций. Важно и то, что пероральные препараты железа из-за более низкого количества и выраженности побочных эффектов предпочтительнее парентеральных форм, и прежде всего препараты, обладающие эффектом замедленного высвобождения. Все вышеперечисленные характеристики накладывают определенные требования на препараты, применяемые

для терапии железодефицитных состояний у беременных. Таким препаратом является Гино-Тардиферон®, способствующий предотвращению развития дефицита железа и фолиевой кислоты во время беременности за счет надлежащего гематологического ответа и поддержания концентрации фолиевой кислоты. ▲

Литература

1. Wen S.W., Guo Y., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A Cohort study. PLoS One. 2016;11(2):e0149818. DOI: 10.1371/journal.pone.0149818.
2. Kharb S., Aggarwal D., Bala J., Nanda S. Evaluation of homocysteine, vitamin B_{12} and folic acid levels during all the trimesters in pregnant and preeclamptic womens. Curr Hypertens Rev. 2016;12(3):234–238. DOI: 10.2174/1573402112666161010151632.
3. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
4. McAlpine J.M., Scott R., Scuffham P.A. et al. The association between third trimester multivitamin/mineral supplements and gestational length in uncomplicated pregnancies. Women Birth. 2016;29(1):41–46. DOI: 10.1016/j.wombi.2015.07.185.
5. Li B., Zhang X., Peng X. et al. Folic acid and risk of preterm birth: a meta-analysis. Front Neurosci. 2019;13:1284. DOI: 10.3389/fnins.2019.01284.
6. Погорелова Т.Н., Гунько В.О., Никашина А.А. и др. Нарушение баланса свободных металлов и металлсодержащих белков в околоплодных водах при плацентарной недостаточности. Клиническая лабораторная диагностика. 2021;66(5):266–270. DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-266-270.
7. Радзинский В.Е., Климова О.И., Мингалева Н.В. и др. Преодоление недостатка витаминов и минералов как компонент прегравидарной подготовки (по материалам результатов открытой наблюдательной программы «ГЕРА»). StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2021;3(77):60–65.
8. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Ткаченко В.А. Плацентарная недостаточность как базовая патология осложнений и исходов гестационного периода. Российский вестник акушера-гинеколога. 2020;20(1):5–15. DOI: 10.17116/rosakush2020200115.
9. Бережной В.В., Корнева В.В. Комплексные подходы в терапии дефицита железа, цинка, витаминов группы В у детей школьного возраста. Современная педиатрия. 2016;3(75):45–53. DOI: 10.15574/SP.2016.75.45.
10. Шамов И.А., Гасанова П.О. Железо, абсорбция, транспорт. Вестник гематологии. 2016;12(1):31–38.
11. Ващенко В.И., Ващенко Т.Н. Церулоплазмин — от метаболита до лекарственного средства. Психофармакология и биологическая наркология. 2006;6(3):1254–1269.
12. Громова О.А., Ребров В.Г. Железо как жизненно необходимый нутриент. Эффективная фармакотерапия: Акушерство, гинекология. 2012;2:46–52.
13. Roberts H., Bourque S.L., Renaud S.J. Maternal iron homeostasis: effect on placental development and function. Reproduction. 2020;160(4):R65–R78. DOI: 10.1530/REP-20-0271.
14. Духанин А.С. Актуальные представления о фармакологической коррекции железодефицитных состояний в гинекологической практике. Гинекология. 2021;23(4):300–306. DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201064.
15. Лукина Е.А., Цветаева Н.В., Сметанина Н.С. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение вторичной перегрузки железом». М.; 2014.
16. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Ночная Ю.А., Руднов В.А. Анемия воспаления: особенности, необходимость и возможность коррекции. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;1:20–35. DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Хаджидис А.К. Нежелательные эффекты сульфата железа в акушерской, педиатрической и терапевтической практике. Земский врач. 2010;2:39–44.
18. Ермоленко В.М., Филатова Н.Н. Физиология метаболизма железа. Анемия. 2004;1:3–10.
19. Ярец Ю.И. Специфические белки: практическое пособие для врачей: в 2 частях. Часть II. Клинико-диагностическое значение определения специфических белков. Гомель; 2015.
20. Шахвердиева И.Дж. Изучение гепсидина и других белков — регуляторов обмена железа в различные триместры беременности. Клиническая лабораторная диагностика. 2019;64(8):477–480. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-477-480.
21. Тутельян В.А. Витамины и микроэлементы в клинической фармакологии. М.: Палея; 2001.
22. Шалджян А.Л., Вартанян Г.С., Саарян А.В., Агаджанов М.И. Возможные биохимические механизмы, вовлеченные в благотворные и побочные эффекты фолатов. Ожирение и метаболизм. 2016;13(3):9–14. DOI: 10.14341/OMET201639-14.
23. Irwin R.E., Thursby S.-J., Ondičová M. et al. A randomized controlled trial of folic acid intervention in pregnancy highlights a putative methylation-regulated control element at ZFP57 Randomized Controlled Trial Clin Epigenetics. 2019;11(1):31. DOI: 10.1186/s13148-019-0618-0.
24. Harrison A., Pentieva K., Ozaki M. et al. Assessment of candidate folate sensitive-differentially methylated regions in a randomised controlled trial of continued folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy. Ann Hum Genet. 2019;83(1):23–33. DOI: 10.1111/ahg.12281.
25. Caffrey A., Irwin R.E., McNulty H. et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2018;107(4):566–575. DOI: 10.1093/ajcn/nqx069.
26. Mills J.L., Signore C. Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. Am Clin Mol Teratol. 2004;70(11):844–845. DOI: 10.1002/bdra.20075.
27. Ших Е.В., Махова А.А. Преимущества проведения коррекции фолатного статуса с использованием витаминно-минерального комплекса, содержащего метафолин. Трудный пациент. 2013;9:26–31.
28. Litwack G. Human Biochemistry (Second Edition). Academic Press, 2022. DOI: 10.1016/B978-0-323-85718-5.00021-2.
29. Павлович С.В. Фолаты: мифы и реальность. XIII Всероссийский научный форум «Мать и дитя». Сателлитный симпозиум компании «Д-р Редди'с Лабораторис Лтд.». Гинекология. 2012;5.
30. Ларина Т.Н., Супрун С.В. Фолатный цикл: патогенетические механизмы осложнений беременности (литературный обзор). Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018;70:113–120.
31. Михельсон А.А., Погорелова Т.Н., Гунько В.О. и др. Нарушение обмена аминокислот — предшественников газотрансмиттеров при преждевременных родах. Биомедицинская химия. 2021;67(5):443–448. DOI: 10.18097/PBMC20216705443.
32. Давыдова Ю.В. Фолиеводефицитные состояния и роль их коррекции в профилактике акушерских и перинатальных осложнений. Perinatology and pediatric Ukraine. 2018;1(73):63–68. DOI: 10.15574/PP.2018.73.63.
33. Радзинский В.Е., Соловьева А.В., Стуров В.Г. и др. Анемия и репродуктивное здоровье. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2019.
34. Сорокина А.В. Анемия у беременных. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;5:132–137. DOI: 10.17116/rosakush2015154132-137.
35. Демидова М.А., Малыгин А.С. Фолаты и репродуктивное здоровье женщин: современный взгляд на проблему. Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение. 2021;9(33):29–34. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3-29-34.
36. Milman N.T. Dietary iron intake in pregnant women in Europe: a review of 24 studies from 14 countries in the period 1991–2014. J Nutr Metab. 2020;2020:7102190. DOI: 10.1155/2020/ 7102190.
37. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
38. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
39. Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva, World Health Organization; 2008.
40. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. Ann Hematol. 2008;87:949–959. DOI: 10.1007/s00277-008-0518-4.
41. Medina G.C., León J., Romaní V.A. Maternal anaemia after delivery: prevalence and risk factors. J Obstet Gynaecol. 2018;38:55–59. DOI: 10.1080/01443615.2017.1328669.
42. Auerbach M., Abernathy J., Juul S. et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med 2021;34(6):1002–1005. DOI: 10.1080/14767058.2019.1619690.
43. Choudhury S., Borah A. Activation of NMDA receptor by elevated homocysteine in chronic liver disease contributes to encephalopathy. Med Hypotheses. 2015;85(1):64–67. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.03.027.
44. Moretti R. Vitamin D, Homocysteine and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. Front Aging Neurosci. 2017;9:169. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00169.
45. Schrott R., Murphy S.K. Folic acid throughout pregnancy: too much? Am J Clin Nutr. 2018;107(4):497–498. DOI: 10.1093/ajcn/nqy055.
46. Жученко Л.А. Первичная массовая профилактика фолат-зависимых врожденных пороков развития: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2009.

47. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. Obstet Gynecol. 2021;1;138(2):e55–e64. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004477.
48. Круглов Д.С. Лекарственные средства, применяемые для профилактики и лечения железодефицитных состояний. Научное обозрение. Медицинские науки. 2017;4:26–41.
49. Pavord S., Daru J., Prasannan N. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2020;188(6):819–830. DOI: 10.1111/bjh.16221.
50. McNulty H., Rollins M., Cassidy T. et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial) Randomized Controlled Trial. BMC Med. 2019;17(1):196. DOI: 10.1186/s12916-019-1432-4.
51. Zhu X., Wei L., Cao D. et al. Low serum folate status in the second trimester increase the risk of low birthweight in Chinese women. J Obstet Gynaecol Res. 2018;44(11):2037–2044. DOI: 10.1111/jog.13757.
52. Henry L.-A., Cassidy T., McLaughlin M. et al. Folic Acid Supplementation throughout pregnancy: psychological developmental benefits for children Randomized Controlled Trial. Acta Paediatr. 2018;107(8):1370–1378. DOI: 10.1111/apa.14290.
53. Caffrey A., McNulty H., Rollins M. et al. Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial Randomized Controlled Trial. BMC Med. 2021;19(1):73. DOI: 10.1186/s12916-021-01914-9.
54. Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. М.; 2021.
55. Stoffel N.U., Cercamondi C.I. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2017;4(11):e524–e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5.
56. Грехнева Е.В., Кудрявцева Т.Н. Особенности использования полимеров Eudragit® для создания готовых лекарственных форм биологически активных веществ. Auditorium. 2020;1(25):8–13.
57. Совет экспертов «Железодефицитные состояния у беременных: новая комбинация — новые возможности». Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2021;9(4):79–82. DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4-79-82.
58. Демина Н.Б. Современные тенденции развития технологии матричных лекарственных форм с модифицированным высвобождением (обзор). Химико-фармацевтический журнал. 2016;50(7):44–50. DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.
59. Осипян Е.Э., Ших Е.В., Дроздов В.Н. Технологии пролонгированного высвобождения: влияние на эффективность и безопасность препаратов железа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;3:149–155. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-149-155.
60. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Пероральная пролонгированная форма препарата железа для лечения железодефицитной анемии: клинический разбор и фармакоэкономическая оценка. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):88–94. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-88-94.
61. Бертумье Д., Дюпине П., Трануа Ф. Композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества, способ ее получения и применение. Патент №2414211 (Электронный ресурс.) URL: https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru (дата обращения: 14.02.2022).
62. Ших Е.В., Махова А.А. Клинико-фармакологические подходы к выбору препарата для профилактики и лечения железодефицита во время беременности. Фармакология и Фармакотерапия. 2021;4:20–27.
63. Инструкция по медицинскому применению препарата Гино-Тардиферон®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e528be41-33a0-4036-a3c3-61f4bc249b46&t= (дата обращения: 14.02.2022).

References

1. Wen S.W., Guo Y., Rodger M. et al. Folic acid supplementation in pregnancy and the risk of pre-eclampsia-A Cohort study. PLoS One. 2016;11(2):e0149818. DOI: 10.1371/journal.pone.0149818.
2. Kharb S., Aggarwal D., Bala J., Nanda S. Evaluation of homocysteine, vitamin B12 and folic acid levels during all the trimesters in pregnant and preeclamptic womens. Curr Hypertens Rev. 2016;12(3):234–238. DOI: 10.2174/1573402112666161010151632.
3. Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
4. McAlpine J.M., Scott R., Scuffham P.A. et al. The association between third trimester multivitamin/mineral supplements and gestational length in uncomplicated pregnancies. Women Birth. 2016;29(1):41–46. DOI: 10.1016/j.wombi.2015.07.185.
5. Li B., Zhang X., Peng X. et al. Folic acid and risk of preterm birth: a meta-analysis. Front Neurosci. 2019;13:1284. DOI: 10.3389/fnins.2019.01284.
6. Pogorelova T.N., Gunko V.O., Nikashina A.A. et al. Violation of the balance of free metals and metal-containing proteins in amniotic fluid in placental insufficiency. Clinical laboratory diagnostics. 2021;66(5):266–270 (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2021-66-5-266-270.
7. Radzinsky V.E., Klimova O.I., Mingaleva N.V. et al. Overcoming the lack of vitamins and minerals as a component of preconception preparation (based on the results of the open observational program "HERA"). StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, barren marriage. 2021;3(77):60–65 (in Russ.).
8. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Tkachenko V.A. Placental insufficiency as the underlying condition of the complications and outcomes of the gestation period. Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist. 2020;20(1):5–15 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush2020200115.
9. Berezhnoy V.V., Korneva V.V. Complex approaches to curing teenage deficiencies of iron, zink and vitamins of b group. Modern Pediatrics. 2016;3(75):45–53 (in Russ.). DOI: 10.15574/SP.2016.75.45.
10. Shamov I.A., Gasanova P.O. Iron, absorption, transport. Bulletin of hematology. 2016;12(1):31–38 (in Russ.).
11. Vashchenko V.I., Vashchenko T.N. Ceruloplasmin — from metabolite to drug. Psychopharmacology and biological narcology. 2006;6(3):1254–1269 (in Russ.).
12. Gromova O.A., Rebrov V.G. Iron as a vital nutrient. Effective Pharmacotherapy: Obstetrics, gynecology. 2012;2:46–52 (in Russ.).
13. Roberts H., Bourque S.L., Renaud S.J. Maternal iron homeostasis: effect on placental development and function. Reproduction. 2020;160(4):R65–R78. DOI: 10.1530/REP-20-0271.
14. Dukhanin A.S. Current views on the pharmacological correction of iron deficiency conditions in gynecological practice. Gynecology. 2021;23(4):300–306 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.4.201064.
15. Lukina E.A., Tsvetaeva N.V., Smetanina N.S. Federal clinical guidelines "Diagnosis and treatment of secondary iron overload". M.; 2014 (in Russ.).
16. Orlov Yu.P., Govorova N.V., Nochnaya Yu.A., Rudnov V.A. Anemia of inflammation: features, the necessity for and possibility of correction (literature review). Alexander Saltanov Intensive Care Herald. 2019;1:20–35 (in Russ.). DOI: 10.21320/1818-474X-2019-1-20-35.
17. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Khadzhidis A.K. Adverse effects of iron sulfate in obstetrics, pediatrics and therapeutics. Zemskiy vrach. 2010;2:39–44 (in Russ.).
18. Ermolenko V.M., Filatova N.N. Physiology of iron metabolism. Anemia. 2004;1:3–10 (in Russ.).
19. Yarets Yu.I. Specific proteins: a practical guide for physicians: in 2 parts. Part II. Clinical and diagnostic significance of the determination of specific proteins. Gomel; 2015 (in Russ.).
20. Shahverdieva I.J. Changes of cytokine profile in the blood of pregnant women with anemia. Clinical laboratory diagnostics. 2019;64(8):477–480 (in Russ.). DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-8-477-480.
21. Tutelyan V.A. Vitamins and trace elements in clinical pharmacology. M.: Palea; 2001 (in Russ.).
22. Shaldzhyan A.L., Vartanyan G.S., Saaryan A.V., Agadzhanov M.I. Possible biochemical mechanisms involved in beneficial and adverse effects of folates. Obesity and metabolism. 2016;13(3):9–14 (in Russ.). DOI: 10.14341/OMET201639-14.
23. Irwin R.E., Thursby S.-J., Ondičová M. et al. A randomized controlled trial of folic acid intervention in pregnancy highlights a putative methylation-regulated control element at ZFP57. Clin Epigenetics. 2019;11(1):31. DOI: 10.1186/s13148-019-0618-0.
24. Harrison A., Pentieva K., Ozaki M. et al. Assessment of candidate folate sensitive-differentially methylated regions in a randomised controlled trial of continued folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy. Ann Hum Genet. 2019;83(1):23–33. DOI: 10.1111/ahg.12281.
25. Caffrey A., Irwin R.E., McNulty H. et al. Gene-specific DNA methylation in newborns in response to folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy: epigenetic analysis from a randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2018;107(4):566–575. DOI: 10.1093/ajcn/nqx069.
26. Mills J.L., Signore C. Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. Am Clin Mol Teratol. 2004;70(11):844–845. DOI: 10.1002/bdra.20075.
27. Shikh E.V., Makhova A.A. Benefits of folate status correction using metafolin-contained vitamin-mineral complex. Difficult patient. 2013;9:26–31 (in Russ.).
28. Litwack G. Human Biochemistry (Second Edition). Academic Press, 2022. DOI: 10.1016/B978-0-323-85718-5.00021-2.
29. Pavlovich S.V. Folates: myths and reality. XIII All-Russian Scientific Forum "Mother and Child". Satellite Symposium of Dr. Reddy's Laboratories Ltd. Gynecology. 2012;5(in Russ.).
30. Larina T.N., Suprun S.V. Folate cycle: pathogenetic mechanisms of pregnancy complications (review). Bull physical and pat breath. 2018;70:113–120 (in Russ.).

31. Mikhelson A.A., Pogorelova T.N., Gunko V.O. et al. Impairments in metabolism of amino acids — precursors of gasotransmitters in the premature birth. Biomedical Chemistry. 2021;67(5):443–448 (in Russ.). DOI: 10.18097/PBMC20216705443.
32. Davydova Yu.V. Folate deficiency and the role of its correction in prevention of obstetric and perinatal complications. Perinatology and Pediatrics Ukraine. 2018;1(73):63–68 (in Russ.). DOI: 10.15574/PP.2018.73.63.
33. Radzinsky V.E., Solovieva A.V., Sturov V.G. et al. Anemia and reproductive health. M.: Editorial staff of StatusPraesens; 2019 (in Russ.).
34. Sorokina A.V. Anemia in pregnancy. Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist. 2015;5:132–137 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush2015154132-137.
35. Demidova M.A., Malygin A.S. Folate and women's reproductive health: a modern view on the problem. Obstetrics and gynecology. News. Opinions. Education. 2021;9(33):29–34 (in Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-3-29-34.
36. Milman N.T. Dietary iron intake in pregnant women in Europe: a review of 24 studies from 14 countries in the period 1991–2014. J Nutr Metab. 2020;2020:7102190. DOI: 10.1155/2020/ 7102190.
37. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Food and Nutrition Board. Washington, DC: National Academy Press; 2001.
38. WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020.
39. Benoist B., McLean E., Egli I., Cogswell M. World Health Organization. Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005: WHO global database on anaemia. Geneva, World Health Organization; 2008.
40. Milman N. Prepartum anaemia: prevention and treatment. Ann Hematol. 2008;87:949–959. DOI: 10.1007/s00277-008-0518-4.
41. Medina G.C., León J., Romaní V.A. Maternal anaemia after delivery: prevalence and risk factors. J Obstet Gynaecol. 2018;38:55–59. DOI: 10.1080/01443615.2017.1328669.
42. Auerbach M., Abernathy J., Juul S. et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. J Matern Fetal Neonatal Med. 2021;34(6):1002–1005. DOI: 10.1080/14767058.2019.1619690.
43. Choudhury S., Borah A. Activation of NMDA receptor by elevated homocysteine in chronic liver disease contributes to encephalopathy. Med Hypotheses. 2015;85(1):64–67. DOI: 10.1016/j.mehy.2015.03.027.
44. Moretti R. Vitamin D, Homocysteine and Folate in Subcortical Vascular Dementia and Alzheimer Dementia. Front Aging Neurosci. 2017;9:169. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00169.
45. Schrott R., Murphy S.K. Folic acid throughout pregnancy: too much? Am J Clin Nutr. 2018;107(4):497–498. DOI: 10.1093/ajcn/nqy055.
46. Zhuchenko L.A. Primary mass prevention of folate-dependent congenital malformations: thesis. M.; 2009 (in Russ.).
47. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. Obstet Gynecol. 2021;1;138(2):e55–e64. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004477.
48. Kruglov D.S. The medicines employed for prevention and cure iron deficiency status. Scientific review. Medical Sciences. 2017;4:26–41 (in Russ.).
49. Pavord S., Daru J., Prasannan N. et al. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol. 2020;188(6):819–830. DOI: 10.1111/bjh.16221.
50. McNulty H., Rollins M., Cassidy T. et al. Effect of continued folic acid supplementation beyond the first trimester of pregnancy on cognitive performance in the child: a follow-up study from a randomized controlled trial (FASSTT Offspring Trial) Randomized Controlled Trial. BMC Med. 2019;17(1):196. DOI: 10.1186/s12916-019-1432-4.
51. Zhu X., Wei L., Cao D. et al. Low serum folate status in the second trimester increase the risk of low birthweight in Chinese women. J Obstet Gynaecol Res. 2018;44(11):2037–2044. DOI: 10.1111/jog.13757.
52. Henry L.-A., Cassidy T., McLaughlin M. et al. Folic Acid Supplementation throughout pregnancy: psychological developmental benefits for children Randomized Controlled Trial. Acta Paediatr. 2018;107(8):1370–1378. DOI: 10.1111/apa.14290.
53. Caffrey A., McNulty H., Rollins M. et al. Effects of maternal folic acid supplementation during the second and third trimesters of pregnancy on neurocognitive development in the child: an 11-year follow-up from a randomised controlled trial. BMC Med. 2021;19(1):73. DOI: 10.1186/s12916-021-01914-9.
54. Clinical guidelines "Iron deficiency anemia". M.; 2021 (in Russ.).
55. Stoffel N.U., Cercamondi C.I. et al. Iron absorption from oral iron supplements given on consecutive versus alternate days and as single morning doses versus twice-daily split dosing in iron-depleted women: two open-label, randomised controlled trials. Lancet Haematol. 2017;4(11):e524–e533. DOI: 10.1016/S2352-3026(17)30182-5.
56. Grekhneva E.V., Kudryavtseva T.N. Features of the use of Eudragit® polymers for the creation of finished dosage forms of biologically active substances. Auditorium. 2020;1(25):8–13 (in Russ.).
57. Expert Council "Iron-deficiency conditions in pregnant women: new combination — new opportunities" Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2021;9(4):79–82 (in Russ.). DOI: 10.33029/2303-9698-2021-9-4- 79-82.
58. Demina N.B. Current trends in the development of technologies for matrix formulations with modified release (review). Chemical Pharmaceutical J. 2016;50(7):44–50 (in Russ.). DOI: 10.30906/0023-1134-2016-50-7-44-50.
59. Osipyan E.E., Shikh E.V., Drozdov V.N. Prolonged-release technologies: influence on the efficacy and safety of iron formulations. Issues of gynecology, obstetrics and perinatology. 2019;3:149–155 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2019-3-149-155.
60. Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Oral long-acting form of iron preparation for the treatment of iron deficiency anemia: clinical review and pharmacoeconomic evaluation. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):88–94 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-88-94.
61. Berthumier D., Dupinet P., Tranoy F. Composition with prolonged release of the active substance, method of its preparation and use. Patent No. 2414211 (Electronic resource.) URL: https://patents.google.com/patent/RU2414211C2/ru (access date: 14.02.2022) (in Russ.).
62. Shikh E.V., Makhova A.A. Clinical and pharmacological approaches to the choice of drug for the prevention and treatment of iron deficiency during pregnancy. Pharmacology and Pharmacotherapy. 2021;4:20–27 (in Russ.).
63. Instructions for the medical use of the drug Gino-Tardiferon® (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e528be41–33a0–4036-a3c3–61f4bc249b46&t= (access date: 14.02.2022) (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Михельсон Артур Александрович — *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-8282-2248.*
Лебеденко Елизавета Юрьевна — *д.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-2602-1486.*
Гайда Оксана Владимировна — *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-6966-1793.*
Михельсон Александр Александрович — *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-5053-5941.*
Феоктистова Татьяна Евгеньевна — *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 3 ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-1591-2013.*
Михельсон Алия Михайловна — *к.м.н., врач акушер-гинеколог ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-1680-8509.*
Контактная информация: *Михельсон Артур Александрович, e-mail: artur.mikhelson@gmail.com.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *04.03.2022.*
Поступила **после рецензирования** *31.03.2022.*
Принята в печать *25.04.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:
Artur A. Mikhelson — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8282-2248.*
Elizaveta Yu. Lebedenko — *Dr. Sc. (Med.), associate Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2602-1486.*
Oksana V. Gayda — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6966-1793.*
Aleksandr A. Mikhelson — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5053-5941.*
Tatyana E. Feoktistova — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 3, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1591-2013.*
Aliya M. Mikhelson — *C. Sc. (Med.), obstetrician-gynecologist, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1680-8509.*
Contact information: *Artur A. Mikhelson, e-mail: artur.mikhelson@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 *04.03.2022.*
Revised *31.03.2022.*
Accepted *25.04.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-138-145

Возможности применения молочной кислоты в акушерско-гинекологической практике

А.М. Савичева[1,2], П.А. Шадрова[3]

[1]ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[3]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ
В настоящее время в структуре инфекционных заболеваний нижних отделов женского репродуктивного тракта лидируют воспалительные и дисбиотические процессы, этиологическим фактором которых выступает условно-патогенная микрофлора. К нарушению вагинальной микроэкосистемы, которая является первой линией защиты на пути распространения инфекционных патогенов и где в норме доминируют лактобациллы, приводят изменения в гормональном профиле, особенности интимной гигиены, сексуальной жизни женщины и др. Особое значение заболевания, вызванные активизацией аэробной и анаэробной оппортунистической микрофлоры, приобретают в период беременности, приводя к серьезным репродуктивным проблемам и значительно повышая риски перинатальных осложнений. Частые рецидивы процесса ввиду возрастающей антибиотикорезистентности, а также отсутствие возможностей для противомикробной терапии в I триместре беременности вынуждают обратить внимание на поиски альтернативного средства лечения с достаточной эффективностью и безопасностью. Использование локальных препаратов, содержащих молочную кислоту, приводит к снижению вагинального pH и созданию условий, неблагоприятных для жизнедеятельности условно-патогенной микробиоты, поддерживая защитные функции лактофлоры. Являясь естественным химическим веществом для данного локуса, препараты, содержащие лактат (молочная кислота), практически не обладают побочными эффектами и могут применяться как последовательно с антибактериальными препаратами, так и в качестве монотерапии.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бактериальный вагиноз, аэробный вагинит, молочная кислота, условно-патогенная микрофлора, вагинальная микробиота, лактобациллы, дисбиоз, беременность, нормофлора.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Савичева А.М., Шадрова П.А. Возможности применения молочной кислоты в акушерско-гинекологической практике. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):138–145. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-138-145.*

Potential use of lactic acid in obstetrics and gynecology

A.M. Savicheva[1,2], P.A. Shadrova[3]

[1]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, St. Petersburg, Russian Federation
[2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
[3]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT
Inflammatory diseases and dysbiosis provoked by opportunistic microbes currently rank first among lower reproductive tract infections in women. Lactobacilli are predominant in the vaginal microecosystem that is considered the first line of defense against infectious agents. Changes in hormonal profile, the pattern of intimate hygiene and sex life, and other factors impair the vaginal microecosystem. Diseases resulting from the activation of aerobic and anaerobic opportunistic microbes are particularly harmful during pregnancy, since they cause serious reproductive disorders and significantly increase the risks of perinatal complications. Frequent recurrences due to growing antibiotic resistance and the lack of potential antimicrobial treatment in the first trimester of pregnancy force to search for alternative therapeutic tools with good efficacy and safety. Topical agents containing lactic acid decrease vaginal pH and provide unfavorable conditions for the activity of opportunistic microbes, thereby maintaining the protective functions of Lactobacilli. Lactic acid is a natural chemical for this locus. As a result, agents containing this compound are virtually lacking side effects. They can be used along with antibiotics or as monotherapy.
KEYWORDS: bacterial vaginosis, aerobic vaginitis, lactic acid, opportunistic microbes, vaginal microbiota, Lactobacilli, dysbiosis, pregnancy, normal flora.
FOR CITATION: *Savicheva A.M., Shadrova P.A. Potential use of lactic acid in obstetrics and gynecology. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):138–145 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-138-145.*

Введение

Вагинальные инфекции продолжают занимать лидирующие позиции среди актуальных проблем современного акушерства и гинекологии. Количество обращений пациенток за медицинской помощью в амбулаторной гинекологической практике остается неизменно высоким на протяжении многих лет, составляя около 10 млн случаев ежегодно. Причем более 70% женщин хотя бы раз в жизни сталкиваются с инфекцией органов репродуктивной системы, вызванной как облигатными, так и факультативными микроорганизмами [1, 2]. Заболевания нижних отделов репродуктивного тракта, обусловленные воздействием

условно-патогенных микроорганизмов, к которым относят бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ) и вульвовагинальный кандидоз, занимают большую часть среди диагностируемых заболеваний влагалища [3, 4]. Особенность данных инфекций состоит в том, что они могут протекать как без клинических проявлений, так и с выраженной симптоматикой, сопровождающейся гомогенными обильными выделениями из влагалища, зудом, жжением, дизурическими расстройствами и диспареунией (характерными для воспалительных заболеваний), приводя в итоге к серьезным последствиям для женского организма [5].

Нарушение вагинальной микроэкосистемы вызывают гормональные перестройки (обусловленные относительной гипоэстрогенией), нерациональное использование противомикробных и антисептических препаратов (как местно, так и системно), длительное применение внутриматочных контрацептивов, нарушения интимной гигиены. При возникновении дисбаланса между нормофлорой и условно-патогенными микроорганизмами вагинального локуса развиваются дисбиотические состояния, такие как БВ и АВ [6]. Для данных заболеваний характерно значительное уменьшение, а иногда и полное замещение вагинальных лактобацилл оппортунистической микрофлорой.

Особенности течения БВ и АВ

Развитие БВ связано с дефицитом лактобациллярной микрофлоры на фоне прогрессивно возрастающего количества анаэробных бактерий (*G. vaginalis, A. vaginae, Megasphaera, Prevotella, Mobiluncus, Dialister, Peptoniphilus, Sneathia, Eggerthella, Aerococcus, Finegoldia*), что может приводить к развитию симптомов, требующих обращения к врачу, — обильным влагалищным выделениям с неприятным «рыбным» запахом, усугубляющимся после полового контакта. У здоровых женщин достаточно часто в составе вагинального биотопа присутствует *G. vaginalis*, и до недавних пор именно этот микроорганизм считался единственным этиологическим агентом БВ за счет формирования микробных биопленок, где он представлен в наибольшей концентрации [7, 8]. В настоящее время исследования в области молекулярной биологии позволили выявить 13 видов рода *Gardnerella*, которые отличаются генетически и фенотипически, различия затрагивают и патогенный потенциал различных штаммов гарднерелл [9]. Это подтверждается выявлением данного микроорганизма как у здоровых пациенток, так и у женщин с разной степенью проявления БВ. Новые данные по видовому разнообразию рода *Gardnerella* позволили расширить представления о патогенезе БВ, в котором процесс инициируется видом *G. vaginalis* с высоким патогенным потенциалом с одновременным замещением лактобацилл, приводя к образованию микробных биопленок. Впоследствии происходит взаимодействие *G. vaginalis* и *P. bivia* с образованием метаболитов, способствующих их дальнейшему росту. Продуцируемые ферменты (сиалидаза и др.) приводят к разрушению эпителия влагалища и присоединению к микробной биопленке «вторичных» агентов, к которым относят *A. vaginae*, с образованием «зрелой биопленки» [10, 11]. Концентрация отдельных микроорганизмов в толще данного образования может достигать 10^{11} КОЕ/мл. Отсутствие локальной воспалительной реакции обусловлено сниженным уровнем иммуноглобулина А (IgA), а продуцирование *G. vaginalis* токсического протеина приводит к иммуносупрессии путем уменьшения выработки интерлейкина-8 (ИЛ-8) [12]. В толще микробной биопленки БВ-ассоциированные микроорганизмы приобретают устойчивость к воздействию пероксида водорода и антибактериальных препаратов, что является причиной частых рецидивов заболевания у 30% женщин в течение 3 мес. после окончания лечения [13, 14]. Недавние исследования [14, 15] показали, что для рецидивирующего течения БВ наиболее характерно одновременное выявление трех и более генотипов *G. vaginalis* во влагалище женщин и их максимальная концентрация более 10^8 ГЭ/мл, причем в 78% случаев имеет место сочетание 1, 2 и 4-го генотипов. Серьезные осложнения, к которым приводит БВ, особенно рецидивирующие его формы, затрагивают психоэмоциональное состояние женщины и ее репродуктивное здоровье, повышая восприимчивость к инфекциям, передаваемым половым путем, таким как ВИЧ/СПИД, генитальный герпес, папилломавирусная, хламидийная, гонококковая инфекции. Восприимчивость и активизация латентно протекающей вирусной инфекции возникают вследствие низкого окислительно-восстановительного потенциала и развивающейся гипоксии тканей шейки матки и влагалища на фоне высоких значений pH (более 4,5). По данным ряда исследователей [16], значение pH влагалища более 5,3 в 95% говорит о наличии у пациентки БВ. Поэтому часто измерения pH бывает достаточно для диагностики БВ.

Бактериальный вагиноз оказывает негативное влияние на фертильность женщин. Заболевание часто диагностируется у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, что подтверждается обнаружением микробных биопленок, содержащих БВ-ассоциированные микроорганизмы в гистологических образцах маточных труб, удаленных при оперативном вмешательстве [17, 18]. Данные проведенных исследований [17, 19] показали существенное увеличение риска контаминации микроорганизмами, ассоциированными с БВ, эндометрия и маточных труб у женщин с вагинальной инфекцией, который в 5,7 раза превышал аналогичные показатели у здоровых женщин.

Частота встречаемости БВ у беременных достигает 15–20%, вызывая различные неблагоприятные исходы на любом этапе гестационного процесса: начиная с доклинической потери беременности и заканчивая повышенным риском развития хориоамнионита и послеродового эндометрита, которые встречаются до 8 раз чаще у женщин с БВ [20–22]. Ферменты, продуцируемые БВ-ассоциированными бактериями (протеазы, муциназы, гемолизин и др.), могут разрушать микроструктуры плодных оболочек, что приводит к цитокиновому каскаду, высвобождению арахидоновой кислоты и активации синтеза простагландинов, запуская процесс сокращения миометрия и развитие родовой деятельности [22].

Имеются отличия АВ и БВ не только в клинических проявлениях, но и в состоянии слизистой оболочки влагалища [6, 23]. Особенностью АВ является выраженная клиническая симптоматика, сопровождающаяся воспалением, гноевидными выделениями и субъективными ощущениями в виде жжения, зуда и диспареунии. Заболевание сопряжено с уменьшением вагинальных лактобацилл и одновременным увеличением количества аэробных представителей вагинальной микробиоты: *S. agalactiae, E. faecalis, E. coli, S. aureus* [24]. При визуальном осмотре обращает на себя внимание гиперемия стенок влагалища, обильные выделения, неприятный (не «рыбный») запах. Значения pH

вагинальных выделений обычно находятся на уровне 4,5, но могут быть и выше.

По данным разных авторов [25, 26], распространенность АВ колеблется в пределах от 5% до 25%, причем среди беременных и небеременных женщин данный показатель составляет 13% и 4–8% соответственно.

Изучение иммунологической составляющей АВ позволило выявить активацию локального иммунитета, что приводит к увеличению миграции лейкоцитов и появлению специфических проявлений, характерных для данного состояния. В некоторых работах [27, 28] было отражено влияние бактериальных липополисахаридов, которые стимулируют врожденный иммунитет с образованием токсичных лейкоцитов. При заболевании прогрессивно растет уровень ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, что обусловливает ярко выраженную клиническую симптоматику. Рядом авторов [28] выявлены значительные различия в экспрессии мРНК цитокинов у женщин с вагинальными инфекциями по сравнению со здоровыми. Маркерами АВ были повышенные уровни мРНК *IL1b, IL10* и *TLR4*, КВВ — повышенные уровни мРНК *IL1b* и *TLR4*, БВ — сниженные уровни мРНК *IL18* и *GATA3*.

Наряду с БВ, при АВ также возрастает активность сиалидазы, что повышает риск развития осложнений во время беременности [26]. Период гестации ассоциирован с прогрессированием дисбиотических нарушений ввиду иммунологической толерантности материнского организма [29]. Таким образом, при АВ трехкратно увеличивается вероятность преждевременных родов, развития хориоамнионита и шестикратно повышается риск преждевременного разрыва плодных оболочек [27, 28].

Что касается диагностики БВ и АВ, то в настоящее время согласно «Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин» [1] следует применять методы микроскопии вагинальных выделений, а также методы молекулярной диагностики с использованием тест-систем, зарегистрированных в Российской Федерации. В ряде случаев можно применять методы бактериологического исследования с выделением микроорганизмов и тест на антибиотикорезистентность, особенно при АВ [30].

Физиологический микробиоценоз влагалища

Для поддержания стабильности вагинальной микросреды необходимо сочетание факторов, к которым относятся состояние микробиоты и локальный иммунитет слизистой оболочки влагалища [31]. Несмотря на разнообразие населяющих вагинальный биотоп микроорганизмов, представленных аэробными и анаэробными бактериями, в условиях доминирования лактобациллярной микрофлоры и механизмов их жесткой межвидовой конкуренции обеспечивается «микробиологический гомеостаз» [32, 33]. Различные виды семейства *Lactobacillus spp.* отличаются своими защитными свойствами за счет их ферментативной, бактерицидной и иммуностимулирующей активности путем выполнения барьерной функции в отношении облигатных патогенов и оппортунистической микрофлоры [34].

Защитным механизмом, определяющим бактерицидные свойства цервико-вагинального локуса, является поддержание низких значений pH вагинальной среды (<4,5) за счет активной продукции перекиси водорода и молочной кислоты, которая губительна для большинства видов микроорганизмов. Поддержание низких значений pH (по некоторым данным [34, 35], на уровне 3,8–4,4) обусловлено биохимическим процессом по расщеплению гликогена, который является основным субстратом для жизнедеятельности лактобацилл, приводя в конечном итоге к образованию молочной кислоты. Активная выработка гликогена клетками вагинального эпителия обусловливается влиянием женских половых гормонов, основные из которых — эстрогены — максимально представлены в репродуктивном периоде, а также во время беременности. Способность лактобацилл под действием эстрогенов адгезироваться на клетках вагинального эпителия обеспечивает колонизационную резистентность вагинального биотопа, препятствуя размножению других микроорганизмов [36].

Сохранение постоянства видового и количественного состава вагинальной микробиоты приобретает еще большее значение в период беременности, поскольку именно этот механизм является одним из ключевых в обеспечении защиты плода. Под влиянием гормональных изменений в организме матери происходит увеличение количества и усиление свойств цервикальной слизи, формируя как механический, так и иммунологический барьер в отношении восходящей инфекции. Морфологические изменения слизистой оболочки влагалища, приводящие к ее гиперплазии под действием эстрогенов, обеспечивают десквамацию клеток эпителия и активное высвобождение гликогена, что продолжается поддержанием низких значений pH путем активного синтеза молочной кислоты. Период гестации ассоциирован, как правило, со значительным сокращением видового разнообразия лактобациллярной микрофлоры на фоне выраженной активности в отношении других микроорганизмов, что поддерживается выработкой секреторного IgA, лизоцима и других факторов локального иммунитета [37].

Исследования в области молекулярной биологии позволили определить виды *Lactobacillus spp.* с максимальной активностью в отношении продукции перекиси водорода и лактата, к которым относятся *L. crispatus, L. jensenii, L. gasseri* и *L. vaginalis* [38]. Во влагалище обнаружена молочная кислота в виде 2 изомеров D(-) и L(+), которые также отличаются по своим протективным свойствам. Именно способность *Lactobacillus spp.* продуцировать определенный изомер является одним из показателей защитных функций различных видов лактобактерий. Установлено, что *L. crispatus,* которую традиционно относят к виду, ассоциированному с максимальным здоровьем вагинальной экосистемы, продуцирует в 4 раза больше изомера D(-), чем L(+), а *L. jensenii* — в 9 раз больше, и *L. iners* производит исключительно изомер L(+) [39].

Было обнаружено, что *L. gasseri* и *L. iners* связаны с нестабильностью микробиоценоза у беременных. Вид *L. iners* способен приобретать патогенные свойства при pH более 4,5 и вырабатывать инеролизин — цитолитический токсин, образующий поры в вагинальных эпителиальных клетках. И только *L. crispatus* до сих пор признается надежным защитником здоровья влагалища, обеспечивающим стабильность внутриматочного барьера и низкие риски развития вагинальной инфекции и неблагоприятных исходов беременности. Поэтому доминирование *L. crispatus* в составе вагинального микробиоценоза на раннем сроке беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе прогнозирует благоприятный ее исход. Напротив, доминирование *L. iners* в составе вагинальной микрофлоры в I три-

местре беременности и преобладание нелактобациллярных видов микроорганизмов являются факторами риска развития ранних форм невынашивания беременности [37].

Результаты исследований [36, 40] последних лет продемонстрировали неоднозначную эффективность пероксида водорода в условиях вагинального биотопа ввиду анаэробного характера среды, которая препятствует продукции перекиси, а также губительному эффекту данного вещества и в отношении самих лактобацилл. В связи с этим большие усилия направлены на изучение молочной кислоты как важнейшей составляющей в профилактике дисбиотических состояний, обеспечивающей защиту влагалища от чужеродных микроорганизмов [36].

Особенности молочной кислоты связаны с ее свободной продукцией в анаэробной среде влагалища и отсутствием выраженного влияния на сами лактобациллы, наряду с инактивацией БВ-ассоциированных анаэробных и аэробных микроорганизмов [41]. Отмечена также активность лактата в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans* и *C. non-albicans*), возбудителей инфекций, передаваемых половым путем (*C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*), а также вируса простого герпеса 2-го типа [41–43].

Применение препарата, содержащего молочную кислоту

При терапии БВ и АВ в первую очередь назначаются противомикробные препараты местно или системно (метронидазол или клиндамицин) с целью элиминации возбудителей заболевания [44, 45]. Однако, как было сказано ранее, частые рецидивы процесса и устойчивость условно-патогенных микроорганизмов к антибактериальным препаратам заставляют врачей назначать второй этап терапии в целях предотвращения возможного рецидива, а также долгосрочной профилактики. Второй этап терапии БВ в России используется давно. Он предусматривает назначение пробиотиков, содержащих лактобациллы, или препаратов молочной кислоты. И то и другое направлено на восстановление физиологических значений pH влагалища и создание оптимальных условий для размножения вагинальных лактобацилл. Несомненно, такая схема должна отвечать всем правилам безопасности, в том числе у беременных. В связи с этим перспективным и обоснованным методом для длительной профилактики и лечения дисбиозов влагалища является применение средства, снижающего вагинальный pH [46].

В России с 2012 г. зарегистрирован препарат в форме вагинальных суппозиториев, содержащий 100 мг молочной кислоты, — Лактодепантол® (прежнее название — Фемилекс®). Его действие обусловлено способностью к снижению окислительно-восстановительного потенциала вагинальной среды и одновременному выраженному подавлению роста анаэробных и аэробных бактерий. Наряду с этим происходит восстановление нормальной микрофлоры, представленной лактобациллами, для которых эта среда является оптимальной. Молочная кислота, входящая в состав препарата, обеспечивает нормализацию pH влагалищной жидкости в пределах значений от 3,5 до 4,5, что неблагоприятно влияет на штаммы бактерий, не обладающих кислотоустойчивостью, таким образом защищая нижние отделы репродуктивного тракта от патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Химическое вещество, входящее в состав данных вагинальных суппозиториев, представляет собой неактивную форму, образованную в результате брожения и включающую в себя как D(-), так и L(+) изомеры молочной кислоты.

Помимо антимикробных свойств, обусловленных снижением pH, молочная кислота обладает способностью повышать проницаемость наружной мембраны грамотрицательных бактерий, что может увеличивать эффективность антибактериальных препаратов при их совместном применении. В ходе проведенных исследований обнаружено значительное повышение проницаемости клеточной стенки *E. coli* с высвобождением бактериальных липополисахаридов из наружной мембраны, из чего можно сделать вывод о прямом ингибирующем влиянии молочной кислоты на бактерии [47]. Большинство микроорганизмов, ответственных за развитие БВ, теряют способность к воспроизведению при значениях pH ниже 4,7. В отношении *G. vaginalis* получены достоверные данные об отсутствии генетической приспособленности данного патогена к низким значениям вагинальной среды.

Исследование *in vitro* [48] показало, что молочная кислота изменяет морфологические свойства и функционирование клеток условно-патогенной микрофлоры, поскольку обладает выраженным противомикробным действием, она подавляет развитие культур: *E. coli* — в 4 раза и *S. aureus* — в 2,6 раза по сравнению с контрольными образцами, наряду с этим проявляет стимулирующее действие в отношении лактобацилл. Синергизм молочной кислоты и лактофлоры в отношении условно-патогенных микроорганизмов позволяет применять данное вещество в качестве комбинированной и монотерапии вагинальных инфекций.

Сочетанное использование метронидазола (для лечения БВ) и молочной кислоты характеризуется более быстрым клиническим эффектом, заключающимся в уменьшении влагалищных выделений, и достоверно более быстрым снижением содержания БВ-ассоциированной микрофлоры, что позволяет сделать вывод о синергичном взаимодействии данных препаратов, усилении антибактериального эффекта и потенцировании роста лактофлоры, что способствует восстановлению вагинального гомеостаза [49].

Эффективность применения вагинальных суппозиториев с молочной кислотой в качестве монотерапии БВ была оценена в исследовании Е.Ф. Кира и соав. [50], в котором приняли участие 114 женщин с верифицированным диагнозом БВ. Всех пациенток разделили на 4 группы в зависимости от метода лечения: 1-ю группу составили 33 пациентки, получавшие монотерапию препаратом, содержащим молочную кислоту, в виде вагинальных суппозиториев по 1 суппозиторию в сутки в течение 10 дней; 2-ю группу — 26 женщин, лечение у которых проводилось вагинальными таблетками, содержащими аскорбиновую кислоту, по 1 таблетке в сутки в течение 6 дней; 3-ю группу — 28 пациенток, лечение которых проводилось местным антисептиком, содержащим хлоргексидин, по 1 суппозиторию в сутки в сочетании с молочной кислотой по 1 суппозиторию в сутки в течение 10 дней; 4-ю группу — 27 пациенток, получавших вагинальные суппозитории с клиндамицином по 1 суппозиторию в сутки в течение 7 дней. Результаты проведенного исследования показали суммарную частоту выздоровления и улучшения состояния пациенток 1-й группы, равную 93,9%, что гораздо выше, чем в других группах ($p<0,05$).

В последующей работе [49] проводилось изучение эффективности двухэтапной терапии БВ (метронидазол в сочетании с молочной кислотой или пробиотиком).

В исследовании приняли участие 140 женщин с диагностированным БВ, которых рандомизировали в 3 группы: 1-я группа получала вагинальную форму метронидазола и молочную кислоту с интервалом 12 ч на протяжении 10 дней; 2-я группа получала последовательно метронидазол в течение 10 дней и молочную кислоту (также 10 дней), всего курс лечения составил 20 дней; 3-я группа применяла метронидазол в течение 10 дней, затем пробиотик (также в течение 10 дней), общим курсом 20 дней. Были получены достоверно значимые различия: у пациенток 2-й группы уменьшилось количество влагалищных выделений с аминным запахом, снизилось количество «ключевых» клеток в вагинальных препаратах и нормализовался pH влагалища по сравнению с пациентками двух других групп.

Применение препарата, содержащего молочную кислоту, во время беременности

Лечение вагинальных инфекций во время беременности имеет ряд ограничений ввиду сокращенного списка лекарственных средств, разрешенных к применению у беременных, особенно в I триместре. В настоящее время в арсенале акушеров-гинекологов имеется антисептический препарат для лечения БВ, рекомендованный к использованию в I триместре беременности, а начиная со II триместра беременности возможно назначение противомикробных препаратов, содержащих клиндамицин или метронидазол [1]. В этой связи возникает необходимость поиска альтернативных антибиотикам терапевтических схем, которые будут обладать благоприятным профилем эффективности и безопасности. Физиологическим и патогенетически обоснованным средством для терапии БВ является местное использование препарата, снижающего pH вагинального секрета.

В настоящее время вагинальные суппозитории, содержащие 100 мг молочной кислоты, возможно использовать у беременных пациенток после консультации с врачом и проведения оценки пользы и риска [51].

В 2019 г. под руководством профессора В.Е. Радзинского [52] было проведено исследование, в котором приняли участие 100 беременных женщин на сроке до 27 нед. гестации и 100 небеременных пациенток репродуктивного возраста, рандомизированных на 4 группы: 1-ю группу составили 50 небеременных женщин с АВ; 2-ю группу — 50 небеременных пациенток с острым вагинитом смешанной этиологии (бактериально-кандидозной); 3-ю группу — 50 пациенток с АВ, которые находились на сроке беременности до 27 нед. включительно; 4-ю группу — 50 беременных женщин на сроке до 27 нед. беременности включительно с острым вагинитом смешанной бактериально-кандидозной этиологии. Все женщины применяли препарат, содержащий хлоргексидин и декспантенол, по 1 вагинальному суппозиторию 2 р/сут в течение 7 дней, на втором этапе — препарат, содержащий 100 мг молочной кислоты, по 1 вагинальному суппозиторию в сутки в течение 10 дней. После проведенного курса лечения были получены результаты, свидетельствующие о высокой клинико-лабораторной эффективности двухэтапной терапии аэробного и смешанного вагинита. Не было выявлено статистически значимых различий в исходах у беременных и небеременных женщин, что показывает одинаковую эффективность лечения. Частота рецидивов заболевания, которую оценивали через 2 мес. наблюдений, не превышала 3% и была обусловлена наличием сопутствующих факторов риска.

Заключение

Положительный опыт применения вагинальных суппозиториев, содержащих молочную кислоту, в Российской Федерации в течение 10 лет подкрепляется множеством исследований как среди небеременных пациенток с диагностированным БВ, АВ или со смешанными инфекциями влагалища, так и среди беременных, что указывает на безопасность и эффективность лечения и профилактики данных заболеваний. Препарат обладает минимальным количеством побочных эффектов, в основном связанных с индивидуальной непереносимостью, что позволяет использовать его у широкой группы пациенток. Совместное применение с антибактериальными препаратами или антисептиками, а также применение в качестве монотерапии суппозиториев с молочной кислотой является важным звеном в поддержании вагинального здоровья и улучшении репродуктивных исходов у женщин.

Литература

1. Клинические рекомендации п диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. М.; 2019.
2. Wagenlehner F., Wullt B., Ballarini S. et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient webbased study (GESPRIT). Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018;18(1):107–117. DOI: 10.1080/14737167.2017.1359543.
3. Stapleton A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. Microbiol Spectr. 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0025–2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
4. Lewis A.L., Gilbert N.M. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. GMS Infect Dis. 2020;8:02. DOI: 10.3205/id000046.
5. Sherrard J., Wilson G., Donders J. et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29:1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
6. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. Obstet Gynecol Surv. 2010;65:462–473. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3181e09621.
7. Alves P., Castro J., Sousa C. et al. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. J Infect Dis. 2014;210(4):593–596. DOI: 10.1093/infdis/jiu131.
8. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2005;106:1013–1023. DOI: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.
9. Vaneechoutte M., Guschin A., van Simaey L. et al. Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. Int J Syst Evol Microbiol. 2019;69(3):679–687. DOI: 10.1099/ijsem.0.003200.
10. Hillier S.L., Marrazzo J., Holmes K.K. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
11. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E. et al. An updated conceptual model on the pathogenesis of bacterial vaginosis. J Infect Dis. 2019;220(9):1399–1405. DOI: 10.1093/infdis/jiz342.
12. Mitchell C., Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. Am J Reprod Immunol. 2014;71(6):555–563. DOI: 10.1111/aji.12264.
13. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1):97.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.06.039.
14. Gonçalves C.S., Morton A.N., Hocking J. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis. 2006;193:1478. DOI: 10.1086/503780.

15. Крысанова А.А., Гущин А.Е., Савичева А.М. Значение определения генотипов Gardnerella vaginalis в диагностике рецидивирующего бактериального вагиноза. Медицинский алфавит. 2021;30:48–52. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-30-48-52.
16. Менухова Ю.Н. Оценка клинических и микробиологических критериев диагностики и эффективности лечения бактериального вагиноза: автореф. дис. … канд. мед. наук. СПб.; 2014.
17. Van Oostrum N., de Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2013;28(7):1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/det096.
18. Taylor-Robinson D., Boustouller Y.L. Damage to oviduct organ cultures by Gardnerella vaginalis. Int J Exp Pathol. 2011;92(4):260–265. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2011.00768.x.
19. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PLoS One. 2013;8(1):e53997. DOI: 10.1371/journal.pone.0053997.
20. Subtil D., Brabant G., Tilloy E. et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;392(10160):2171–2179. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31617-9.
21. Abou C.L., Fenollar F., Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? Front Cell Infect Microbiol. 2022;11:672429. DOI: 10.3389/fcimb.2021.672429.
22. Гродницкая Е.Э., Шаманова М.Б., Палей О.С., Курцер М.А. Микробиоценоз влагалища и пути его коррекции у женщин с самопроизвольным прерыванием беременности в поздние сроки гестации в анамнезе. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;1:21–25.
23. Donders G.G., Bosmans E., Dekeersmaecker A. et al. Pathogenesis of abnormal vaginal bacterial flora. Am J Obstet Gynecol. 2020;182(4):872–878. DOI: 10.1016/s0002-9378(00)70338-3.
24. Rumyantseva T.A., Bellen G., Savochkina Y.A. et al. Diagnosis of Aerobic Vaginitis by Quantitative Real-Time PCR. Arch Gynecol Obstet. 2016;294(1):109–114. DOI: 10.1007/s00404-015-4007-4.
25. Dermendjiev T., Pehlivanov B., Hadjieva K., Stanev S. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis. Akush Ginekol (Sofiia). 2015;54(9):4–8.
26. Donders G., Bellen G., Grinceviciene S. et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. Res Microbiol. 2017;168(9–10):845–858. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.004.
27. Hedges S.R., Barrientes F., Desmond R.A., Schwebke J.R. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. J Infect Dis. 2006;193:556–562. DOI: 10.1086/499824.
28. Будиловская О.В., Шипицына Е.В., Спасибова Е.В. и др. Дифференциальная экспрессия генов местного иммунного ответа во влагалище: значение для диагностики вагинальных инфекций. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2019;168(11):588–592.
29. Lewis W.G., Robinson L.S., Perry J.C. et al. Hydrolysis of the secreted sialoglycoprotein Immunoglobulin A (IgA) in ex vivo and biochemical models of bacterial vaginosis. J Biological Chemistry. 2012;287:2079–2089. DOI: 10.1074/jbc.M111.278135.
30. Прилепская В.Н., Кира Е.Ф., Аполихина И.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин: руководство для врачей. М.; 2019.
31. Cauci S., Culhane J.F., Di S.M., McCollum K. Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:132–137. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.05.035.
32. Hassan M.F., Rund N.M.A., El-Tohamy O. et al. Does aerobic vaginitis have adverse pregnancy outcomes? Prospective observational study. Infect Dis Obstet Gynecol. 2020;2020:5842150. DOI: 10.1155/2020/5842150.
33. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
34. Valenti P., Rosa L., Capobianco D. et al. Role of Lactobacilli and Lactoferrinin the Mucosal Cervicovaginal Defense. Front Immunol. 2018;9:376. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00376.
35. Савичева А.М., Тапильская Н.И., Шипицына Е.В. и др. Бактериальный вагиноз и аэробный вагинит как основные нарушения баланса вагинальной микрофлоры. Особенности диагностики и терапии. Акушерство и гинекология. 2017;5:24–31. DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31.
36. Amabebe E., Anumba D.O.C. The Vaginal Microenvironment: The Physiologic Role of Lactobacilli. Front Med (Lausanne). 2018;5:181. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181.
37. Синякова А.А., Шипицына Е.В., Будиловская О.В. и др. Особенности микрофлоры влагалища в первом триместре у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(5):32–41. DOI: 10.17816/JOWD67532-41.
38. Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Артемова Л.В. и др. Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. Лекция. М.; 2005.
39. Edwards V.L., Smith S.B., McComb E.J. et al. The cervicovaginal microbiota host interaction modulates Chlamydia trachomatis infection. Med Bio. 2019;10(4):e01548. DOI: 10.1128/mBio.01548-19.
40. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. М.: Медицинское информационное агентство; 2012.
41. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. BMC Infect Dis. 2011;11:200. DOI: 10.1186/1471-2334-11-200.
42. Tachedjian G., Aldunate M., Bradshaw C.S. et al. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. Res Microbiol. 2017;168(9–10):782–792. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.001.
43. Lourenço A., Pedro N.A., Salazar S.B. Effect of Acetic Acid and Lactic Acid at Low pH in Growth and Azole Resistance of Candida albicans and Candida glabrata. Front Microbiol. 2018;9:3265. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03265.
44. Клинические рекомендации. Бактериальный вагиноз. М.; 2022.
45. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019.
46. Conti C., Malacrino C., Mastromarino P. Inhibition of herpes simplex virus type 2 by vaginal lactobacilli. J Physiol Pharmacol. 2009;60(6):19–26.
47. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
48. Кира Е.Ф., Рыбальченко О.В., Орлова О.Г., Коршакова Н.Ю. Изучение активности молочной кислоты in vitro и ее значение для клинической практики в лечении инфекций влагалища. Акушерство и гинекология. 2017;11:84–90. DOI: 10.18565/aig.2017.11.84-91.
49. Кира Е.Ф., Пекарев О.Г., Молчанов О.Л. и др. Сравнительный анализ эффективности и безопасности параллельного или последовательного сочетания метронидазола с молочной кислотой и двухэтапного метода метронидазол плюс пробиотик. Многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование. Акушерство и гинекология. 2016;9:87–93. DOI: 10.18565/aig.2016.9.87-93.
50. Кира Е.Ф., Прилепская В.Н, Костава М.Н. и др. Современные подходы к выбору препарата локального действия в терапии бактериального вагиноза. Акушерство и гинекология. 2012;7:59–67.
51. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Лактодепантол (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=87d480af-fe1a-459ea995-41e039221be9&t= (дата обращения: 11.02.2022).
52. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Оразов М.Р. и др. Результаты многоцентрового наблюдательного исследования: терапия острого вагинита неспецифической и смешанной этиологии у пациенток репродуктивного возраста. Акушерство и гинекология. 2019;8:150–158. DOI: 10.18565/aig.2019.8.150-158.

References

1. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract. M.; 2019 (in Russ.).
2. Wagenlehner F., Wullt B., Ballarini S. et al. Social and economic burden of recurrent urinary tract infections and quality of life: a patient webbased study (GESPRIT). Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res. 2018;18(1):107–117. DOI: 10.1080/14737167.2017.135954.

3. Stapleton A.E. The Vaginal Microbiota and Urinary Tract Infection. Microbiol Spectr. 2016;4(6):10.1128/microbiolspec.UTI-0025–2016. DOI: 10.1128/microbiolspec.UTI-0025-2016.
4. Lewis A.L., Gilbert N.M. Roles of the vagina and the vaginal microbiota in urinary tract infection: evidence from clinical correlations and experimental models. GMS Infect Dis. 2020;8:02. DOI: 10.3205/id000046.
5. Sherrard J., Wilson G., Donders J. et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29:1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
6. Donders G. Diagnosis and management of bacterial vaginosis and other types of abnormal vaginal bacterial flora: a review. Obstet Gynecol Surv. 2010;65:462–473. DOI: 10.1097/OGX.0b013e3181e09621.
7. Alves P., Castro J., Sousa C. et al. Gardnerella vaginalis outcompetes 29 other bacterial species isolated from patients with bacterial vaginosis, using in an in vitro biofilm formation model. J Infect Dis. 2014;210(4):593–596. DOI: 10.1093/infdis/jiu131.
8. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. Obstet Gynecol. 2005;106:1013–1023. DOI: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.
9. Vaneechoutte M., Guschin A., van Simaey L. et al. Emended description of Gardnerella vaginalis and description of Gardnerella leopoldii sp. nov., Gardnerella piotii sp. nov. and Gardnerella swidsinskii sp. nov., with delineation of 13 genomic species within the genus Gardnerella. Int J Syst Evol Microbiol. 2019;69(3):679–687. DOI: 10.1099/ijsem.0.003200.
10. Hillier S.L., Marrazzo J., Holmes K.K. Sexually transmitted diseases. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008.
11. Muzny C.A., Taylor C.M., Swords W.E. et al. An Updated Conceptual Model on the Pathogenesis of Bacterial Vaginosis. J Infect Dis. 2019;220(9):1399–1405. DOI: 10.1093/infdis/jiz342.
12. Mitchell C., Marrazzo J. Bacterial vaginosis and the cervicovaginal immune response. Am J Reprod Immunol. 2014;71(6):555–563. DOI: 10.1111/aji.12264.
13. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standard therapy with oral metronidazole. Am J Obstet Gynecol. 2008;198(1):97.e1–6. DOI: 10,1016/j.ajog.2007.06.039.
14. Gonçalves C.S., Morton A.N., Hocking J. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. J Infect Dis. 2006;193:1478. DOI: 10.1086/503780.
15. Krysanova A.A., Gushchin A.E., Savicheva A.M. Significance of Gardnerella vaginalis genotyping in the diagnosis of recurrent bacterial vaginosis. Medical alphabet. 2021;30:48–52 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-30-48-52.
16. Menukhova Yu.N. Evaluation of clinical and microbiological criteria for the diagnosis and effectiveness of treatment of bacterial vaginosis: thesis. St. Petersburg; 2014 (in Russ.).
17. Van Oostrum N., de Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod. 2013;28(7):1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/ det096.
18. Taylor-Robinson D., Boustouller Y.L. Damage to oviduct organ cultures by Gardnerella vaginalis. Int J Exp Pathol. 2011;92(4):260–265. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2011.00768.x.
19. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PLoS One. 2013;8(1):e53997. DOI: 10.1371/journal.pone.0053997.
20. Subtil D., Brabant G., Tilloy E. et al. Early clindamycin for bacterial vaginosis in pregnancy (PREMEVA): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial. Lancet. 2018;392(10160):2171–2179. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31617-9.
21. Abou C.L., Fenollar F., Diop K. Bacterial Vaginosis: What Do We Currently Know? Front Cell Infect Microbiol. 2022;11:672429. DOI: 10.3389/fcimb.2021.672429.
22. Grodnitskaya E.E., Shamanova M.B., Paley O.S., Kurtser M.A. Microbiocenosis of the vagina and ways of its correction in women with a history of spontaneous abortion in late gestation. Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist. 2011;1:21–25 (in Russ.).
23. Donders G.G., Bosmans E., Dekeersmaecker A. et al. Pathogenesis of Abnormal Vaginal Bacterial Flora. Am J Obstet Gynecol. 2020;182(4):872–878. DOI: 10.1016/s0002-9378(00)70338-3.
24. Rumyantseva T.A., Bellen G., Savochkina Y.A. et al. Diagnosis of Aerobic Vaginitis by Quantitative Real-Time PCR. Arch Gynecol Obstet. 2016;294(1):109–114. DOI: 10.1007/s00404-015-4007-4.
25. Dermendjiev T., Pehlivanov B., Hadjieva K., Stanev S. Epidemiological, clinical and microbiological findings in women with aerobic vaginitis. Akush Ginekol (Sofiia). 2015;54(9):4–8.
26. Donders G., Bellen G., Grinceviciene S. et al. Aerobic vaginitis: no longer a stranger. Res Microbiol. 2017;168(9–10):845–858. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.004.
27. Hedges S.R., Barrientes F., Desmond R.A., Schwebke J.R. Local and systemic cytokine levels in relation to changes in vaginal flora. J Infect Dis. 2006;193:556–562. DOI: 10.1086/499824.
28. Budilovskaya O.V., Shipitsyna E.V., Thanksgiving E.V. et al. Differential expression of local immune response genes in the vagina: implications for the diagnosis of vaginal infections. Bulletin of experimental biology and medicine. 2019;168(11):588–592 (in Russ.).
29. Lewis W.G., Robinson L.S., Perry J.C. et al. Hydrolysis of the secreted sialoglycoprotein Immunoglobulin A (IgA) in ex vivo and biochemical models of bacterial vaginosis. J Biological Chemistry. 2012;287:2079–2089. DOI: 10.1074/jbc.M111.278135.
30. Prilepskaya V.N., Kira E.F., Apolikhina I.A. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women: manual. M.; 2019 (in Russ.).
31. Cauci S., Culhane J.F., Di S.M., McCollum K. Among pregnant women with bacterial vaginosis, the hydrolytic enzymes sialidase and prolidase are positively associated with interleukin-1beta. Am J Obstet Gynecol. 2008;198:132–137. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.05.035.
32. Hassan M.F., Rund N.M.A., El-Tohamy O. et al. Does Aerobic Vaginitis Have Adverse Pregnancy Outcomes? Prospective Observational Study. Infect Dis Obstet Gynecol. 2020;2020:5842150. DOI: 10.1155/2020/5842150.
33. Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive age women. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(Suppl 1):4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
34. Valenti P., Rosa L., Capobianco D. et al. Role of Lactobacilli and Lactoferrinin the Mucosal Cervicovaginal Defense. Front Immunol. 2018;9:376. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00376.
35. Savicheva A.M., Tapilskaya N.I., Shipitsyna E.V. Bacterial vaginosis and aerobic vaginitis as the main disturbances in the balance of the vaginal microflora. Features of diagnostics and therapy. Obstetrics and gynecology. 2017;5:24–31 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.5.24-31.
36. Amabebe E., Anumba D.O.C. The vaginal microenvironment: the physiologic role of Lactobacilli. Front Med (Lausanne). 2018;5:181. DOI: 10.3389/fmed.2018.00181.
37. Sinyakova A.A., Shipitsyna E.V., Budilovskaya O.V. Peculiarities of the vaginal microflora in the first trimester in women with a history of miscarriage. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2018;67(5):32–41 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD67532-41.
38. Kafarskaya L.I., Efimov B.A., Artemova L.V. and other Microecology of the vagina. Microbiocenosis in normal conditions, in pathological conditions and methods for its correction. Lecture. M.; 2005 (in Russ.).
39. Edwards V.L., Smith S.B., McComb E.J. et al. The cervicovaginal microbiota host interaction modulates Chlamydia trachomatis infection. Med Bio. 2019;10(4):e01548. DOI: 10.1128/mBio.01548-19.
40. Kira E.F. Bacterial vaginosis. M.: "Medical Information Agency"; 2012 (in Russ.).
41. O'Hanlon D.E., Moench T.R., Cone R.A. In vaginal fluid, bacteria associated with bacterial vaginosis can be suppressed with lactic acid but not hydrogen peroxide. BMC Infect Dis. 2011;11:200. DOI: 10.1186/1471-2334-11-200.
42. Tachedjian G., Aldunate M., Bradshaw C.S. et al. The role of lactic acid production by probiotic Lactobacillus species in vaginal health. Res Microbiol. 2017;168(9–10):782–792. DOI: 10.1016/j.resmic.2017.04.001.
43. Lourenço A., Pedro N.A., Salazar S.B. Effect of Acetic Acid and Lactic Acid at Low pH in Growth and Azole Resistance of Candida albicans and Candida glabrata. Front Microbiol. 2018;9:3265. DOI: 10.3389/fmicb.2018.03265.

44. Clinical recommendations. Bacterial vaginosis. M.; 2022 (in Russ.).
45. Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. M.; 2019 (in Russ.).
46. Conti C., Malacrino C., Mastromarino P. Inhibition of herpes simplex virus type 2 by vaginal lactobacilli. J Physiol Pharmacol. 2009;60(6):19–26.
47. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
48. Kira E.F., Rybalchenko O.V., Orlova O.G., Korshakova N.Yu. Study of lactic acid activity in vitro and its significance for clinical practice in the treatment of vaginal infections. Obstetrics and gynecology. 2017;11:84–90. (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.11.84-91.
49. Kira E.F., Pekarev O.G., Molchanov O.L. Comparative analysis of the efficacy and safety of parallel or sequential combination of metronidazole with lactic acid and a two-stage method of metronidazole plus a probiotic. Multicenter randomized controlled trial. Obstetrics and gynecology. 2016;9:87–93 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2016.9.87-93.
50. Kira E.F., Prilepskaya V.N., Kostava M.N. et al. Modern approaches to the choice drug of local action in the treatment of bacterial vaginosis. Obstetrics and gynecology. 2012;7:59–67 (in Russ.).
51. Instructions for the medical use of the drug Lactodepantol (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=87d480af-fe1a-459e-a995-41e039221be9&t= (access date: 11.02.2022) (in Russ.).
52. Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Orazov M.R. et al. Results of a multicenter observational study: treatment of acute vaginitis of nonspecific and mixed etiology in patients of reproductive age. Obstetrics and gynecology. 2019;8:150–158 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.8.150-158.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Савичева Алевтина Михайловна — *д.м.н., профессор, заведующая отделом медицинской микробиологии, заведующая лабораторией клинической микробиологии ФГБНУ НИИ АГиР им. Д.О. Отта; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3; заведующая кафедрой клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-3870-5930.*

Шадрова Полина Андреевна — *аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117437, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3721-1421.*

Контактная информация: *Шадрова Полина Андреевна, e-mail: shadrovapolina@hotmail.com.*

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

Конфликт интересов *отсутствует.*

Статья поступила *17.03.2022.*

Поступила **после рецензирования** *11.04.2022.*

Принята в печать *28.04.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Alevtina M. Savicheva — *Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Division of Medical Microbiology, Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction; 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russian Federation; Head of the Department of Clinical Lab Diagnostics, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3870-5930.*

Polina A. Shadrova — *postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3721-1421.*

Contact information: *Polina A. Shadrova, e-mail: shadrovapolina@hotmail.com.*

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

There is no **conflict of interests**.

Received *17.03.2022.*

Revised *11.04.2022.*

Accepted *28.04.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-146-152

Патогенетическое обоснование применения комбинированного препарата с анальгетическим действием для купирования болевого синдрома при первичной дисменорее

Ю.Ю. Чеботарева, Ю.А. Петров

ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

РЕЗЮМЕ

Дисменорея — это комплекс симптомов, чаще всего возникающих за день до или в первые дни менструации. В статье детализированы факторы риска, распространенность первичной и вторичной дисменореи. Проанализированы этиология и патогенез менструальной боли, механизм обезболивающего действия комбинированного препарата с анальгетическим действием и возможности его применения при первичной дисменорее в зависимости от степени тяжести заболевания. Данные систематизированных обзоров, посвященных сравнительному анализу эффективности методов коррекции первичной дисменореи, свидетельствуют в пользу применения НПВП при умеренной и тяжелой тазовой боли. В коррекции болевой симптоматики широкое действие НПВП реализуется путем снижения синтеза простагландинов — медиаторов воспаления. Наиболее часто для купирования симптомов дисменореи пациентки используют НПВП или спазмолитики. Отмечен интерес отечественных исследователей к фиксированным комбинациям НПВП и миотропных спазмолитиков, таких как ибупрофен, питофенона гидрохлорид (миотропное спазмолитическое средство) и фенпивериния бромид (М-холиноблокирующее средство центрального и периферического действия). Приведено патогенетическое обоснование применения данной комбинации при первичной дисменорее.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: первичная дисменорея, тазовая боль, НПВП, менструальная боль, миотропное спазмолитическое средство, М-холиноблокатор, фиксированная комбинация.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Чеботарева Ю.Ю., Петров Ю.А. Патогенетическое обоснование применения комбинированного препарата с анальгетическим действием для купирования болевого синдрома при первичной дисменорее. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):146–152. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-146-152.*

Pathogenic basis for the use of a combined analgesic for pain relief in primary dysmenorrhea

Yu.Yu. Chebotareva, Yu.A. Petrov

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

ABSTRACT

Dysmenorrhea is a complex of symptoms that most commonly occurs a day before or on the first day of menstruation. This paper describes in detail risk factors and prevalence of the primary and secondary dysmenorrhea. The authors discuss the etiology and pathogenesis of period pain, the mechanism of analgesic action of combined analgesic, and its use for primary dysmenorrhea depending on its severity. Systematic reviews of the comparative analysis of the efficacy of management strategies for primary dysmenorrhea have demonstrated that NSAIDs are beneficial for moderate-to-severe pelvic pain. A broad effect of NSAIDs on pain relief is mediated by reducing the production of prostaglandins (inflammatory mediators). NSAIDs or antispasmodics are most commonly used to reduce dysmenorrhea symptoms. Russian scientists focus on fixed-dose combinations of NSAIDs and myotropic antispasmodics, e.g., ibuprofen, pitofenone hydrochloride (myotropic antispasmodic), and fenpiverinium bromide (M-cholinoblocker with central and peripheral action). The pathogenic basis for the use of this combination for primary dysmenorrhea is addressed.

KEYWORDS: primary dysmenorrhea, pelvic pain, NSAIDs, menstrual pain, myotropic antispasmodic, M-cholinoblocker, fixed-dose combination.

FOR CITATION: *Chebotareva Yu.Yu., Petrov Yu.A. Pathogenic basis for the use of a combined analgesic for pain relief in primary dysmenorrhea. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):146–152 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-146-152.*

Введение

Дисменорея — это комплекс симптомов, чаще всего возникающих за день до или в первые дни менструации. В основном дисменорея проявляется тянущими или схваткообразными болями внизу живота и пояснице. Как правило, менструальная боль появляется через 1–2 года после менархе, интенсивность симптоматики варьирует в зависимости от эмоционального состояния, настроения, физических нагрузок [1].

Менструальную тазовую боль можно трактовать как изолированное заболевание. Первичная, или идиопатическая, дисменорея остается распространенной причиной обращения к врачу акушеру-гинекологу женщин раннего и активного репродуктивного возраста [2, 3]. Вторичная

дисменорея может быть симптомом ряда заболеваний. Механизм болевого синдрома при вторичной дисменорее ассоциируется с воспалением, которое поддерживается эстрогенами. Пролонгация данного состояния связана с развитием хронической тазовой боли на фоне периферической и центральной сенситизации нервной системы или прогрессией аденомиоза, связанного с хроническим эстроген-зависимым воспалением [2]. Поэтому современные аспекты коррекции дисменореи предполагают профилактику развития синдрома хронической тазовой боли и эндометриоза.

Дисменорея как глобальная медицинская и социальная проблема

Менструальная боль встречается у 50–90% несовершеннолетних подростков и женщин активного репродуктивного возраста и является ведущей причиной пропуска учебных занятий и невыхода на работу [4–6]. Помимо боли, при дисменорее имеет место комплекс эндокринных, эмоционально-психических и вегетативных симптомов, влияющих на качество жизни пациентки [4, 5, 7].

У несовершеннолетних пациенток болевая симптоматика может сочетаться с рвотой, диареей, головокружением, обмороками, головной болью [7–9]. Но и при умеренной интенсивности или отсутствии боли, когда состояние позволяет не пропускать учебу или работу, отмечается снижение внимания и производительности труда пациенток. По эпидемиологическим оценкам, в США ежегодно теряется 2 млрд долларов (600 млн часов рабочего времени) в результате пропуска работы или снижения функциональных возможностей работниц из-за тазовой боли во время месячных и другой связанной с ними симптоматики [6]. Оценка эпидемиологических данных в Российской Федерации затруднена, так как лишь 15% пациенток с дисменореей обращаются за медицинской помощью, хотя при сборе анамнеза около 90% пациенток подтверждают, что испытывают боли во время менструации [10]. Чрезвычайно распространена дисменорея в популяции студенток [11, 12]. Так, 47–70% студенток университетов самостоятельно применяют анальгетики для облегчения боли, до 30% — используют альтернативные методы лечения и только 15–20% — обращаются к врачу [13]. Дисменорея отмечалась значимо чаще у студенток поколения миллениума («миллениалов»), чем в поколении «зумеров» (84,4% против 65,45%, $p<0,05$) [14]. Ее реальная распространенность может недооцениваться, поскольку многие женщины считают болезненное течение менструального цикла вариантом нормы и избегают визита к врачу даже при выраженном дискомфорте [8, 15]. Установлено, что 58,2% учащихся в возрасте от 16 лет до 21 года пропускают по данной причине от одного и более учебных дней в году ($n=783$, $p=0,005$) [16]. Расходы здравоохранения на лечение таких пациенток в 2,2 раза превышают затраты на лечение женщин без дисменореи [17]. При дисменорее снижается продуктивность работы, ухудшается социальная жизнь, нарушаются отношения с коллегами, с семьей [18].

Таким образом, дисменорея является медицинской и социальной проблемой, оказывающей негативное влияние на качество жизни женщины в репродуктивном периоде по всему миру.

Наиболее часто для купирования симптомов дисменореи пациентки используют нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), такие как ибупрофен [19] или спазмолитики [5]. Действие НПВП реализуется путем снижения синтеза простагландинов — медиаторов воспаления [2].

Отмечен интерес отечественных исследователей к фиксированным комбинациям НПВП или парацетамола и миотропных спазмолитиков для повышения эффективности анальгезии [1, 20]. Одним из современных комбинированных препаратов, доступных в Российской Федерации, является фиксированная комбинация ибупрофена, питофенона гидрохлорида (миотропное спазмолитическое средство) и фенпивериния бромида (М-холиноблокирующее средство центрального и периферического действия).

Дисменорея — не только боль

Тяжелая степень дисменореи связана с выраженной болевой симптоматикой, резким снижением активности и наличием ряда вегетативных симптомов [8, 13]. Все это требует неотложного медикаментозного лечения и существенно снижает качество жизни пациенток [21].

Интенсивность боли при дисменорее обычно достигает пика через 24–36 ч после начала менструации, продолжительность болевого синдрома редко превышает несколько дней [6]. Приступообразные менструальные боли могут длиться периодами по 2–3 мин, отдавать из нижней части живота в поясницу, типичны двусторонние боли [1]. До начала менструации некоторые пациентки чувствуют дискомфорт внизу живота. Одновременно у них наблюдается гиперальгезия и аллодиния в других частях тела, включая предплечья, запястья, нижние конечности, верхнюю часть спины, ротовую полость, в течение всего менструального цикла [22–25]. Помимо боли, пациентки сталкиваются с резкими переменами настроения, раздражительностью, плаксивостью. К ассоциированным с дисменореей расстройствам эмоциональной сферы и поведения также могут относиться анорексия, депрессия, сонливость, бессонница, булимия, непереносимость запахов, извращение вкуса [5]. В то же время депрессия и боль поддерживают друг друга: стресс, негативные эмоции повышают восприимчивость человека к боли [26].

Вследствие спазма гладкой мускулатуры органов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) возможны тошнота, рвота, вздутие живота, диарея. Отдельный блок дополнительных симптомов составляют адренергические реакции, проявляющиеся в виде головной боли, слабости, головокружения, бледности кожи, иногда с зонами гиперемии на груди и шее [5, 6, 27].

Как уже было представлено выше, при постановке диагноза выделяют первичную и вторичную дисменорею. Разнообразные симптомы первичной дисменореи, по современному представлению, имеют связь с аномальной экспрессией клеточных гормонов простагландинов [4–6, 27, 28]. Вторичная дисменорея может включать патофизиологические механизмы первичной дисменореи, но обусловлена иными состояниями и в первую очередь требует терапии основного заболевания. Чаще развитие вторичной дисменореи связывают с эндометриозом, воспалительными заболеваниями органов малого таза, лейомиомой и интерстициальным циститом [4, 7]. Вторичная дисменорея нередко обусловлена генетической предрасположенностью к агрессивному поведению клеток эндометрия при снижении системного иммунитета и хроническом воспалении [29]. У 10–20% женщин этот процесс связан с аденомиозом [30].

Молекулярно-клеточные предпосылки симптомов дисменореи

В основе патогенеза дисменореи лежит нарушение сократительной деятельности миометрия [31]. При первичной дисменорее маточный тонус в состоянии покоя составляет более 10 мм рт. ст., а внутриматочное давление — свыше 120 мм рт. ст., в момент сокращения оно может повышаться до 300 мм рт. ст. [32].

Ключевая роль в развитии первичной дисменореи отводится дисбалансу в продукции метаболитов арахидоновой кислоты — простаноидов (простагландинов, тромбоксанов, простациклина) [6]. Овуляторные уровни прогестерона стабилизируют клеточные лизосомы, но в конце лютеиновой фазы, когда уровень прогестерона снижается, лизосомы разрушаются и высвобождают фосфолипазу A_2. Этот фермент инициирует метаболические пути, приводящие к синтезу простаноидов (рис. 1).

Простаноиды сами не вызывают болевых ощущений и находятся в крови и тканях здоровых людей. Однако они влияют на различные процессы в клетках. Болевой синдром связан с действием простагландинов [33]. При гиперпродукции простагландинов, в особенности простагландина E_2 (ПГ E_2) и простагландина $F_{2\alpha}$ (ПГ $F_{2\alpha}$), наблюдается дисбаланс регуляторных молекул в эндометрии, миометрии, гладкой мускулатуре органов ЖКТ и кровеносных сосудов, в менструальной крови. ПГ $F_{2\alpha}$ и ПГ E_2 могут влиять на состояние других внутренних органов, вызывая вегетативную симптоматику, связанную с бронхоспазмом, тошнотой, рвотой, диареей, артериальной гипертензией [34].

Дискоординация мышечных сокращений перерастает в спазм гладкой мускулатуры и сосудов, что в свою очередь вызывает ишемию тканей и вторичное повреждение клеток с выбросом фосфолипазы и новый синтез простагландинов. Возможно вовлечение гормонального дисбаланса: повышение уровня простагландинов приводит к расстройству вазопрессин-окситоциновой регуляции ритма мышечных сокращений. Спазм и ишемия приводят к стимуляции болевых рецепторов как простагландинами, так и другими активными веществами (ионами калия и кальция, лейкотриенами) — появляется менструальная боль. Результатом повышения экспрессии простагландинов является системное снижение порога боли (повышение чувствительности к боли). Повышение концентрации активных альгогенных веществ в крови может вызывать головную боль и другие симптомы — рвоту, диарею, нарушения ритма сердца [5, 6, 28]. На практике уровень простагландинов в менструальной крови прямо пропорционален риску развития болевого синдрома [28]. Выраженность менструальной боли и связанных с ней симптомов прямо пропорциональна количеству высвобождаемых простагландинов [9]. Высокое внутриматочное давление, перистальтика и спазм миометрия, объясняющие первичную дисменорею, приводят к механическому напряжению и повреждению матки и в конечном счете могут стимулировать развитие аденомиоза [9]. Кроме того, микротравма в области зоны эндомиометриального перехода (*junctional zone*) служит одним из ключевых звеньев патогенеза эндометриоза [35].

Каскадный механизм развития дисменореи обусловливает важность оперативности медицинской помощи при появлении симптоматики, а в некоторых случаях и фармакологической профилактики состояния.

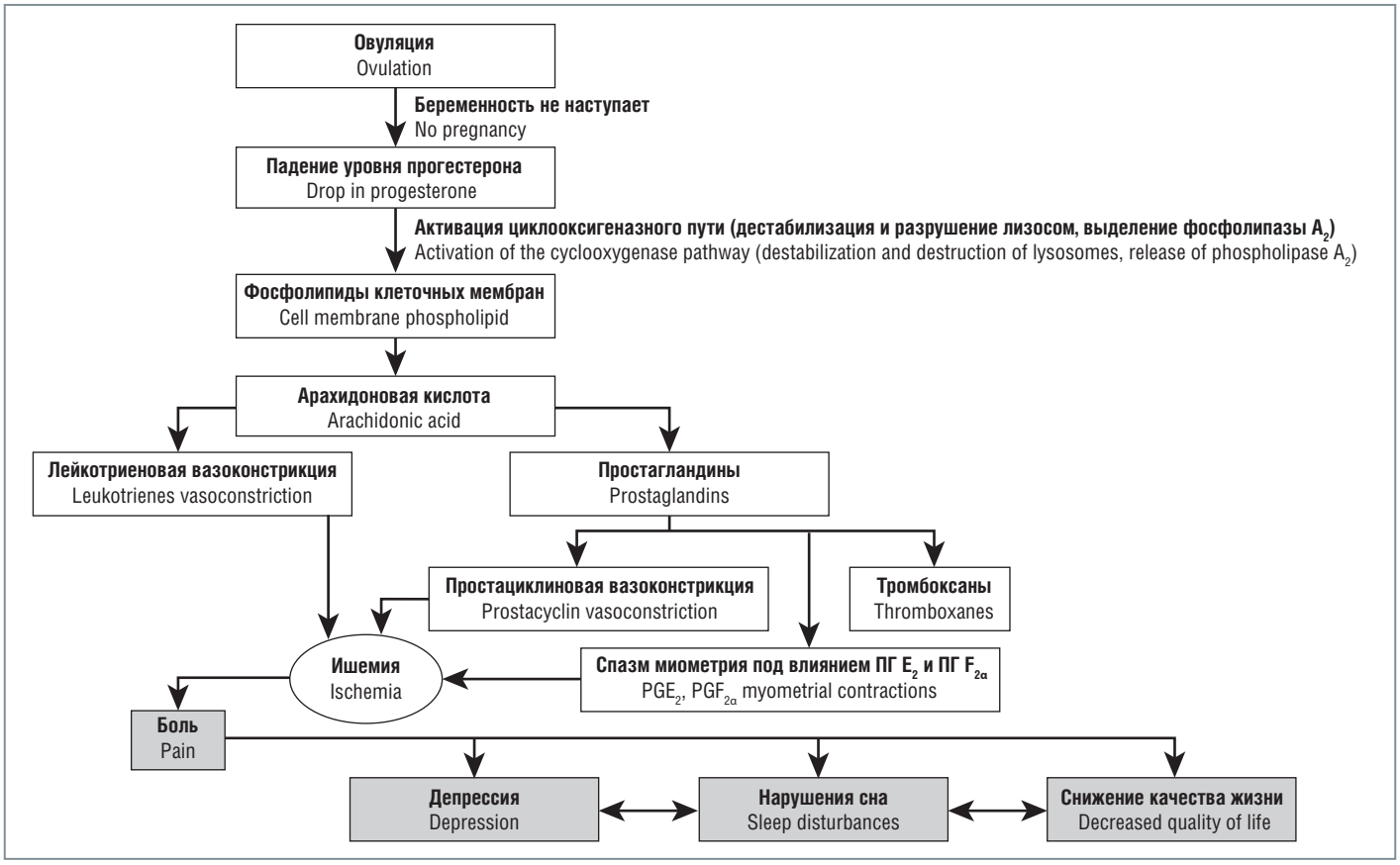


Рис. 1. Патогенетические механизмы развития боли и других симптомов при дисменорее [6]

Fig. 1. Pathogenic mechanisms of pain and other symptoms in dysmenorrhea [6]

Дисменорею связывают и с влиянием половых гормонов на синтез простагландинов и различные физиологические процессы, а также на работу различных систем организма, в том числе нейрогормональной и ренин-ангиотензин-альдостероновой. Изменение реактивности этих систем в ответ на колебания половых гормонов во время менструального цикла и повышенная чувствительность самого организма могут способствовать появлению симптомов предменструального синдрома и первичной дисменореи. Следовательно, нарушение гомеостаза и недостаточная адаптация могут быть ключевыми механизмами, лежащими в основе этих состояний [36].

Как и чем лечить дисменорею

Риск развития эндометриоза является еще одним веским доводом в пользу необходимости ранней и активной терапии первичной дисменореи [37].

К медикаментозным средствам первой линии относят НПВП, которые быстро и полностью купируют менструальную боль у большинства пациенток [38–40]. Действие НПВП следует рассматривать как патогенетическое, поскольку они снижают концентрацию ПГ $F_{2\alpha}$ и ПГ E_2 в менструальном секрете. Однако дополнительными лекарственными средствами в этой ситуации будут спазмолитики [41]. В связи с этим особую значимость приобретает раннее выявление первичной дисменореи как предиктора хронизации боли и требует дифференцированного подхода к терапии [42].

Патофизиология первичной дисменореи достаточно изучена, и в настоящее время исследования сосредоточены на методах лечения, направленных на оптимизацию состояния пациенток. При ведении пациенток с дисменореей применяют фармакологические и нефармакологические (физические упражнения, тепловое воздействие) методы, но на момент написания статьи в Российской Федерации наиболее распространенным методом облегчения боли является прием НПВП [4, 7, 43, 44].

Систематизированный обзор, посвященный сравнительному анализу эффективности методов коррекции первичной дисменореи, свидетельствует в пользу применения НПВП при умеренной и тяжелой тазовой боли [43]. В основе действия НПВП лежит принцип периферической десенситизации как легкой тазовой боли (монотерапия), так и тяжелого болевого синдрома (в составе комплексной терапии) [2].

По результатам систематического обзора и сетевого метаанализа 35 клинических плацебо-контролируемых исследований терапии дисменореи, в которых участвовало в общей сложности 4383 пациентки, ибупрофен признан одним из двух наиболее эффективных (отношение шансов (ОШ) составило 10,08, 95% доверительный интервал (ДИ) 3,29–30,85) и одним из двух наиболее безопасных НПВП (оценка на основании метода кривых SUCRA 79,7%). Ибупрофен во включенных в метаанализ клинических исследованиях назначался в дозах 200–400 мг, сетевой метаанализ проводился с кетопрофеном (50–75 мг), диклофенаком (25–50 мг), напроксеном (250–550 мг) и ацетилсалициловой кислотой (500–650 мг) [45]. Систематический обзор двойных слепых рандомизированных контролируемых исследований показал достоверный анальгезирующий эффект НПВП по сравнению с плацебо при ОШ 4,50 и 95% ДИ 3,85–5,27 без существенной разницы между отдельными представителями группы [33].

Действие фиксированной комбинации ибупрофена, питофенона гидрохлорида и фенпивериния бромида (СПАЗГАН НЕО) на основные патофизиологические механизмы развития дисменореи — комплексное (рис. 2).

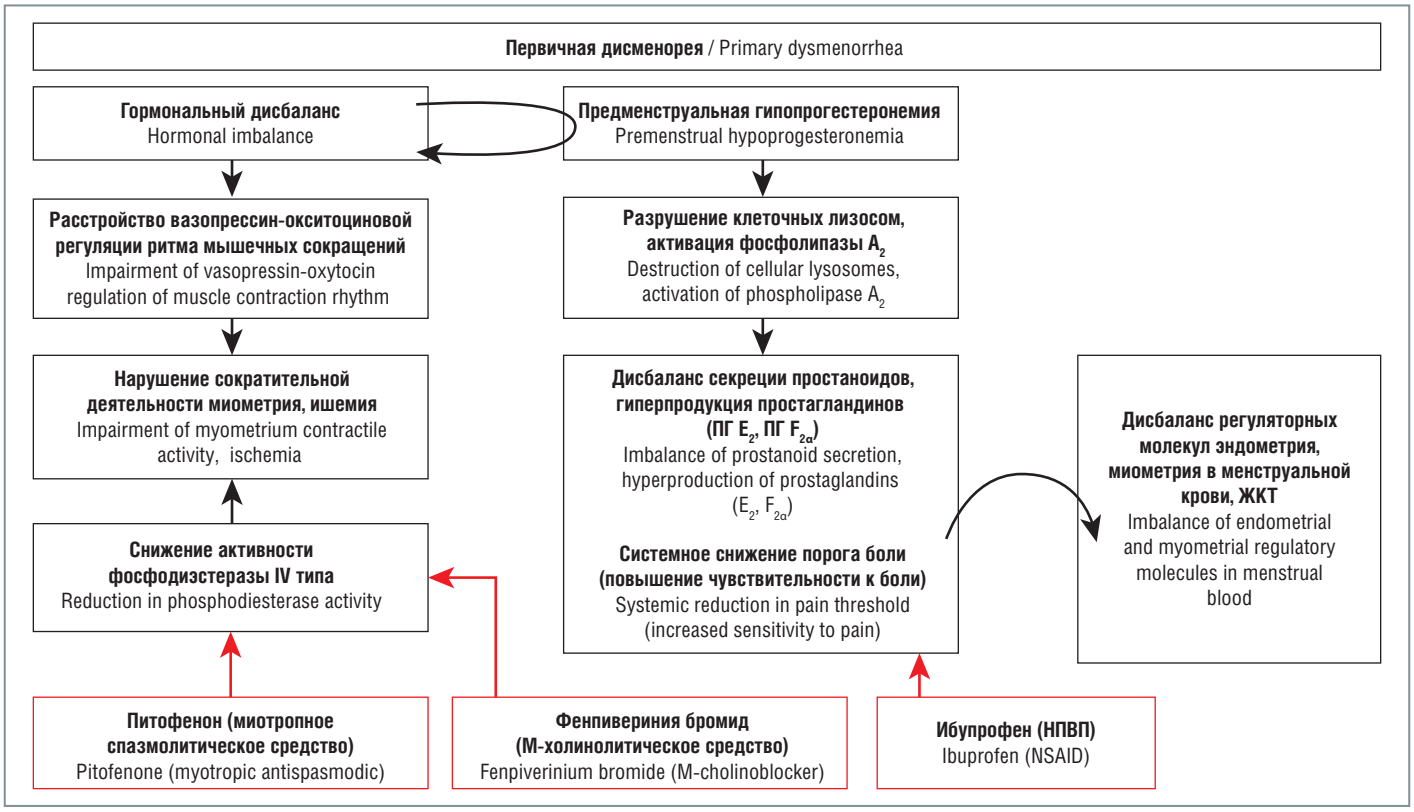


Рис. 2. Схема механизма действия комбинации лекарственных средств при первичной дисменорее
Fig. 2. The schematic mechanism of action of fixed-dose combination in primary dysmenorrhea

Действие ибупрофена основывается на подавлении выработки простагландинов путем ингибирования циклооксигеназного пути метаболизма арахидоновой кислоты. Снижается стимуляция сокращения миометрия простагландинами, повышается болевой порог [45].

Фенпивериния бромид оказывает более целенаправленное действие на гладкую мускулатуру внутренних органов, что существенно облегчает состояние пациенток. Блокирование мускариновых холинергических рецепторов приводит к затруднению деполяризации мембран миоцитов, снижению потока ионов кальция в эти клетки и, как следствие, к снижению тонуса гладкой мускулатуры. Таким образом, фенпивериния бромид облегчает спазмы, из-за которых развивается и усиливается менструальная боль.

Облегчает спазмы гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов также миотропное спазмолитическое средство питофенон. Действие питофенона сфокусировано на снижении активности фосфодиэстеразы IV типа. Воздействие на фосфодиэстеразу IV типа также приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры, так как этот фермент составляет основное звено гидролиза циклического аденозинмонофосфата в клетках гладких мышц матки, мочеточников, желчевыводящих путей, органов ЖКТ, мышечных клетках сосудов и секреторных клетках, являясь индуктором сокращения гладкой мускулатуры в данной локализации [5].

Таким образом, комбинация лекарственных средств, входящих в состав препарата СПАЗГАН НЕО, устраняет спазм гладкой мускулатуры, а также ишемию, что приводит к купированию боли при менструации.

Преимущества в эффективности и безопасности комбинации ибупрофена, питофенона гидрохлорида и фенпивериния бромида по сравнению с монопрепаратами из группы НПВП при терапии дисменореи отмечены в отечественной научной литературе. Ряд авторов данную фиксированную комбинацию рассматривают как препарат выбора [46].

Так как дисменорея представляет собой циклический процесс, фиксированная комбинация ибупрофена, питофенона гидрохлорида и фенпивериния бромида может быть назначена с профилактической целью за 2–3 дня до менструации или при непосредственной манифестации болевого синдрома. Длительность приема не должна превышать 5 дней. СПАЗГАН НЕО является безрецептурным препаратом, поэтому доступен для оперативного оказания медицинской помощи при появлении симптомов дисменореи.

Однако хотелось бы напомнить, что НПВП могут оказывать неблагоприятное влияние на ЖКТ. Последние данные свидетельствуют о том, что длительное использование этих препаратов может увеличивать риск развития нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, венозной тромбоэмболии [8]. СПАЗГАН НЕО выпускается в форме таблеток, покрытых оболочкой, что позволяет снизить риск прямого влияния их компонентов на слизистую желудка.

Заключение

Первичная дисменорея является крупной медицинской и социальной проблемой, так как затрагивает обширную категорию пациенток репродуктивного возраста. Комплекс симптомов, из которых главным является менструальная боль в животе и пояснице — тянущая, режущая, схваткообразная, — в основном возникает, по современным представлениям, в результате аномально высокой сократимости миометрия, сужения артериол и тканевой гипоксии. Ключевыми молекулами в развитии данного состояния часто являются ПГ E_2 и ПГ $F_{2\alpha}$. СПАЗГАН НЕО эффективен в снижении менструальной боли и других проявлений дисменореи благодаря сочетанию трех компонентов препарата, которые влияют на основные патогенетические механизмы развития дисменореи. СПАЗГАН НЕО хорошо подходит для оперативного обезболивания, так как отпускается без рецепта. Вовлечение нескольких молекулярно-клеточных механизмов, главными из которых являются подавление выработки простагландинов и препятствие спазму гладкой мускулатуры внутренних органов и сосудов, обусловливает патогенетическую оправданность и преимущество в эффективности препарата СПАЗГАН НЕО при дисменорее. ▲

Литература

1. Пересада О.А. Концепция дисменореи и современные лечебные подходы: опыт применения спазмалгона. Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2016;6(3(45)):403–410.
2. Кузнецова И.В. Роль воспаления в происхождении дисменореи и возможность ее терапии с помощью нестероидных противовоспалительных средств. Эффективная фармакотерапия. 2019;15(13):18–25.
3. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.
4. McKenna K.A., Fogleman C.D. Dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2021;104(2):164–170. PMID: 34383437.
5. Джобава Э.М., Мандрыкина Ж.А., Логинова К.Б. и др. Дисменорея. Этиопатогенез, дифференциальная диагностика и терапия в практике современного акушера–гинеколога. РМЖ. Мать и дитя. 2012;1:28–34.
6. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. Obstet Gynecol. 2020;136(5):1047–1058. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004096.
7. Osayande A.S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014;89(5):341–346. PMID: 24695505.
8. De Sanctis V., Soliman A., Bernasconi S. et al. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. Pediatr Endocrinol Rev. 2015;13(2):512–520. PMID: 26841639.
9. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
10. Олина А.А., Метелева Т.А. Дисменорея. Как улучшить качество жизни? РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):46–52. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.
11. Abu H.H.A., Mitaeb A.A., Al-Hamshri S., Sweileh W.M. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. BMC Womens Health. 2018;18(1):18. DOI: 10.1186/s12905-018-0516-1.
12. Ameade E.P.K., Amalba A., Mohammed B.S. Prevalence of dysmenorrhea among University students in Northern Ghana; its impact and management strategies. BMC Womens Health. 2018;18(1):39. DOI: 10.1186/s12905-018-0532-1.
13. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
14. Петров Ю.А., Чеботарева Ю.Ю. Проблемы репродуктивного здоровья и поведения студенток Ростовского государственного медицинского университета с учетом теории фенотипов поколений. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022;18(1(94)):5–15. DOI: 10.33029/1816-2134-2022-18-1-5-15.
15. Wong C.L. Health-related quality of life among Chinese adolescent girls with Dysmenorrhoea. Reprod Health. 2018;15(1):80. DOI: 10.1186/s12978-018-0540-5.
16. Al-Matouq S., Al-Mutairi H., Al-Mutairi O. et al. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. BMC Pediatr. 2019;19(1):80. DOI: 10.1186/s12887-019-1442-6.
17. Akiyama S., Tanaka E., Cristeau O. et al. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women,

using a claims database. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:295–306. DOI: 10.2147/CEOR.S127760.
18. Kitamura M., Takeda T., Koga S. et al. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. Arch Womens Ment Health. 2012;15(2):131–133. DOI: 10.1007/s00737-012-0266-2.
19. Тутова А.Ю. Дисменорея или болезненные менструации. В кн.: World science: problems and innovations: сборник статей L Международной научно-практической конференции "Наука и просвещение". Пенза; 2021:268–270.
20. Крутова В.А., Тулендинова А.И., Асланян И.Э. К вопросу о купировании тазовой боли при дисменорее в подростковом возрасте. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016;4:57–60.
21. Payne L.A., Rapkin A.J., Seidman L.C. et al. Experimental and procedural pain responses in primary dysmenorrhea: a systematic review. J Pain Res. 2017;10:2233–2246. DOI: 10.2147/JPR.S143512.
22. Wei S.Y., Chen L.F., Lin M.W. et al. The OPRM1 A118G polymorphism modulates the descending pain modulatory system for individual pain experience in young women with primary dysmenorrheal. Sci Rep. 2017;7:39906. DOI: 10.1038/srep39906.
23. Payne L.A., Rapkin A.J., Lung K.C. et al. Pain catastrophizing predicts menstrual pain ratings in adolescent girls with chronic pain. Pain Med. 2016;17(1):16–24. DOI: 10.1111/pme.12869.
24. Slater H., Paananen M., Smith A.J. et al. Heightened cold Pain and pressure Pain sensitivity in young female adults with moderate-to-severe menstrual pain. Pain. 2015;156(12):2468–2478. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000317.
25. Lee L.C., Tu C.H., Chen L.F. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism with primary dysmenorrheal. PLoS One. 2014;9(11):e112766. DOI: 10.1371/journal.pone.0112766.
26. Craig K.D., Versloot J., Goubert L. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms. J Pain. 2010;11(2):101–108. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.08.008.
27. Буралкина Н.А., Каткова А.С., Киселева И.А. Дисменорея: патогенетическое обоснование фармакотерапии. Медицинский совет. 2018;7:23–26. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26.
28. Кулагина Н.В. Спазмолитическая терапия первичной дисменореи. Медицинский совет. 2018;13:180–184. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-180-184.
29. Sacco K., Portelli M., Pollacco J. et al. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2012;28(2):134–138. DOI: 10.3109/09513590.2011.588753.
30. Chaban V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons. Pain Res Treat. 2012;2012(2012):960780. DOI: 10.1155/2012/960780.
31. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub2.
32. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M. et al. Adenomyosis and endometriosis. re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation an MRI study. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(4):917–932. DOI: 10.1007/s00404-014-3437-8.
33. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. Epidemiol Rev. 2014;36:104–113. DOI: 10.1093/epirev/mxt009.
34. Фон Вольф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина. Под ред. Андреевой Е.Н. М.: МЕДпресс-информ; 2017.
35. Ibrahim M.G., Chiantera V., Frangini S. et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. Fertil Steril. 2015;104(6):1475–1483.e1–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.002.
36. Уварова Е.В., Хащенко Е.П., Юсубова В.Р. Сочетание предменструального синдрома и дисменореи у молодых женщин: особенности ведения. Эффективная фармакотерапия. 2020;16(7):24–28. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-7-24-28.
37. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Никонец А.Д. и др. Дисменорея, эндометриоз, аденомиоз: клинико-патогенетические взаимоотношения. Гинекология. 2018;20(1):9–15. DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15.
38. Camlibel M., Erdur B., Yilmaz A. et al. Comparison of the Effects of Piroxicam and Diclofenac Sodium as Treatments for Primary Dysmenorrhea. Med Sci Monit. 2019;6(25):157–164. DOI: 10.12659/MSM.911711.
39. Burnett M., Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. J Obstet Gynaecol Can. 2017;39(7):585–595. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
40. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.
41. Momoeda M., Kondo M., Elliesen J. et al. Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study. Int J Womens Health. 2017;9:295–305. DOI: 10.2147/IJWH.S134576.
42. Bajalan Z., Moafi F., MoradiBaglooei M., Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2019;40(3):185–194. DOI: 10.1080/0167482X.2018.1470619.
43. Livshits A., Seidman D.S. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecology. Pharmaceuticals (Basel). 2010;3(7):2082–2089. DOI: 10.3390/ph3072082.
44. Jo J., Lee S.H. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. Sci Rep. 2018;8(1):16252. DOI: 10.1038/s41598-018-34303-z.
45. Nie W., Xu P., Hao C. et al. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99:e19881. DOI: 10.1097/MD.0000000000019881.
46. Чушков Ю.В. Лечение дисменореи: современные возможности применения нестероидных противовоспалительных средств. Фарматека. 2011;13:31–36.

References

1. Peresada O.A. The concept of dysmenorrhea and modern therapeutic approaches: the experience of using spasmalgon. Reproductive health. Eastern Europe. 2016;6(3)45)):403–410 (in Russ.).
2. Kuznetsova I.V. Role of inflammation in the dysmenorrhea origin and the possibility of its therapy with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Effektivnaya farmakoterapiya. 2019;15(13):18–25 (in Russ.).
3. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.
4. McKenna K.A., Fogleman C.D. Dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2021;104(2):164–170. PMID: 34383437.
5. Dzhobava E.M., Mandrykina Zh.A., Loginova K.B. et al. Dysmenorrhea. Etiopathogenesis, differential diagnosis and therapy in the practice of a modern obstetrician-gynecologist. Russian Journal of Woman and Child Health. 2012;1:28–34 (in Russ.).
6. Ferries-Rowe E., Corey E., Archer J.S. Primary Dysmenorrhea: Diagnosis and Therapy. Obstet Gynecol. 2020;136(5):1047–1058. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004096.
7. Osayande A.S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014;89(5):341–346. PMID: 24695505.
8. De Sanctis V., Soliman A., Bernasconi S. et al. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. Pediatr Endocrinol Rev. 2015;13(2):512–520. PMID: 26841639.
9. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
10. Olina A.A., Meteleva T.A. Dysmenorrhea. How to improve the quality of life? RMJ. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):46–52 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.
11. Abu H.H.A., Mitaeb A.A., Al-Hamshri S., Sweileh W.M. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students. BMC Womens Health. 2018;18(1):18. DOI: 10.1186/s12905-018-0516-1.
12. Ameade E.P.K., Amalba A., Mohammed B.S. Prevalence of dysmenorrhea among University students in Northern Ghana; its impact and management strategies. BMC Womens Health. 2018;18(1):39. DOI: 10.1186/s12905-018-0532-1.
13. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
14. Petrov Yu.A., Chebotareva Yu.Yu. Problems of reproductive health and behavior of female students of Rostov state medical university taking into account the theory of phenotypes of generations. Pediatric and adolescent reproductive health. 2022;18(1(94)):5–15 (in Russ.). DOI: 10.33029/1816-2134-2022-18-1-5-15.
15. Wong C.L. Health-related quality of life among Chinese adolescent girls with Dysmenorrhoea. Reprod Health. 2018;15(1):80. DOI: 10.1186/s12978-018-0540-5.

16. Al-Matouq S., Al-Mutairi H., Al-Mutairi O. et al. Dysmenorrhea among high-school students and its associated factors in Kuwait. BMC Pediatr. 2019;19(1):80. DOI: 10.1186/s12887-019-1442-6.
17. Akiyama S., Tanaka E., Cristeau O. et al. Evaluation of the treatment patterns and economic burden of dysmenorrhea in Japanese women, using a claims database. Clinicoecon Outcomes Res. 2017;9:295–306. DOI: 10.2147/CEOR.S127760.
18. Kitamura M., Takeda T., Koga S. et al. Relationship between premenstrual symptoms and dysmenorrhea in Japanese high school students. Arch Womens Ment Health. 2012;15(2):131–133. DOI: 10.1007/s00737-012-0266-2.
19. Tutova A.Yu. Dysmenorrhea or painful menstruation. In: World science: problems and innovations: collection of articles of the L International Scientific and Practical Conference "Nauka i Procveshcheniye". Penza; 2021:268–270 (in Russ.).
20. Krutova V.A., Tulendinova A.I., Aslanyan I.E. On the issue of relief of pelvic pain in dysmenorrhea in adolescence. Reproductive health of children and adolescents. 2016;4:57–60 (in Russ.).
21. Payne L.A., Rapkin A.J., Seidman L.C. et al. Experimental and procedural pain responses in primary dysmenorrhea: a systematic review. J Pain Res. 2017;10:2233–2246. DOI: 10.2147/JPR.S143512.
22. Wei S.Y., Chen L.F., Lin M.W. et al. The OPRM1 A118G polymorphism modulates the descending pain modulatory system for individual pain experience in young women with primary dysmenorrheal. Sci Rep. 2017;7:39906. DOI: 10.1038/srep39906.
23 Payne L.A., Rapkin A.J., Lung K.C. et al. Pain catastrophizing predicts menstrual pain ratings in adolescent girls with chronic pain. Pain Med. 2016;17(1):16–24. DOI: 10.1111/pme.12869.
24. Slater H., Paananen M., Smith A.J. et al. Heightened cold Pain and pressure Pain sensitivity in young female adults with moderate-to-severe menstrual pain. Pain. 2015;156(12):2468–2478. DOI: 10.1097/j.pain.0000000000000317.
25. Lee L.C., Tu C.H., Chen L.F. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor gene Val66Met polymorphism with primary dysmenorrheal. PLoS One. 2014;9(11):e112766. DOI: 10.1371/journal.pone.0112766.
26. Craig K.D., Versloot J., Goubert L. et al. Perceiving pain in others: automatic and controlled mechanisms. J Pain. 2010;11(2):101–108. DOI: 10.1016/j.jpain.2009.08.008.
27. Buralkina N.A., Katkova A.S., Kiseleva I.A. Dysmenorrhea: pathogenetic validation of pharmacotherapy. Medical council. 2018;7:23–26 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-7-23-26.
28. Kulagina N.V. Spasmolytic therapy for primary dysmenorrhea. Medical council. 2018;13:180–184 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-13-180-184.
29. Sacco K., Portelli M., Pollacco J. et al. The role of prostaglandin E2 in endometriosis. Gynecol Endocrinol. 2012;28(2):134–138. DOI: 10.3109/09513590.2011.588753.
30. Chaban V. Estrogen and visceral nociception at the level of primary sensory neurons. Pain Res Treat. 2012;2012(2012):960780. DOI: 10.1155/2012/960780.
31. Marjoribanks J., Proctor M., Farquhar C., Derks R.S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for primary dysmenorrhea. Cochrane Database Syst Rev. 2010;(1):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub2.
32. Leyendecker G., Bilgicyildirim A., Inacker M. et al. Adenomyosis and endometriosis. re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation an MRI study. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(4):917–932. DOI: 10.1007/s00404-014-3437-8.
33. Ju H., Jones M., Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. Epidemiol Rev. 2014;36:104–113. DOI: 10.1093/epirev/mxt009.
34. Fon Volff M., Shtute P. Gynecological endocrinology and reproductive medicine. Ed. Andreeva E.N. M.: MEDpress-inform; 2018 (in Russ.).
35. Ibrahim M.G., Chiantera V., Frangini S. et al. Ultramicro-trauma in the endometrial-myometrial junctional zone and pale cell migration in adenomyosis. Fertil Steril. 2015;104(6):1475–1483.e1–3. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.002.
36. Uvarova E.V., Khashchenko E.P., Yusubova V.R. The combination of premenstrual syndrome and dysmenorrhea in young women: features of management. Effektivnaya farmakoterapiya. 2020;16(7):24–28 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-7-24-28.
37. Unanian A.L., Sidorova I.S., Nikonets A.D. et al. Dysmenorrhea, endometriosis, adenomyosis: clinical and pathogenetic relationships. Gynecology. 2018;20(1):9–15 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696_20.1.9-15.
38. Camlibel M., Erdur B., Yilmaz A. et al. Comparison of the Effects of Piroxicam and Diclofenac Sodium as Treatments for Primary Dysmenorrhea. Med Sci Monit. 2019;6(25):157–164. DOI: 10.12659/MSM.911711.
39. Burnett M., Lemyre M. No. 345-Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. J Obstet Gynaecol. Can. 2017;39(7):585–595. DOI: 10.1016/j.jogc.2016.12.023.
40. Marjoribanks J., Ayeleke R.O., Farquhar C., Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2015;2015(7):CD001751. DOI: 10.1002/14651858.CD001751.pub3.
41. Momoeda M., Kondo M., Elliesen J. et al. Efficacy and safety of a flexible extended regimen of ethinylestradiol/drospirenone for the treatment of dysmenorrhea: a multicenter, randomized, open-label, active-controlled study. Int J Womens Health. 2017;9:295–305. DOI: 10.2147/IJWH.S134576.
42. Bajalan Z., Moafi F., MoradiBaglooei M., Alimoradi Z. Mental health and primary dysmenorrhea: a systematic review. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2019;40(3):185–194. DOI: 10.1080/0167482X.2018.1470619.
43. Livshits A., Seidman D.S. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in gynecology. Pharmaceuticals (Basel). 2010;3(7):2082–2089. DOI: 10.3390/ph3072082.
44. Jo J., Lee S.H. Heat therapy for primary dysmenorrhea: A systematic review and meta-analysis of its effects on pain relief and quality of life. Sci Rep. 2018;8(1):16252. DOI: 10.1038/s41598-018-34303-z.
45. Nie W., Xu P., Hao C. et al. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics for primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99:e19881. DOI: 10.1097/MD.0000000000019881.
46. Chushkov Yu.V. Treatment of dysmenorrhea: modern possibilities of using nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Farmateka. 2011;13:31–36 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Чеботарева Юлия Юрьевна — *д.м.н., доцент, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.*
Петров Юрий Алексеевич — *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-2348-8809.*
Контактная информация: *Чеботарева Юлия Юрьевна, e-mail: chebotarevajulia@inbox.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *14.03.2022.*
Поступила **после рецензирования** *06.04.2022.*
Принята в печать *29.04.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:
Yuliya Yu. Chebotareva — *Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9609-0917.*
Yuriy A. Petrov — *Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Rostov State Medical University; 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2348-8809.*
Contact information: *Yuliya Yu. Chebotareva, e-mail: chebotarevajulia@inbox.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 *14.03.2022.*
Revised *06.04.2022.*
Accepted *29.04.2022.*

РЕКЛАМА

СПАЗГАН НЕО

ДИСМЕНОРЕЯ

№1 причина пропуска учебных занятий и невыхода на работу

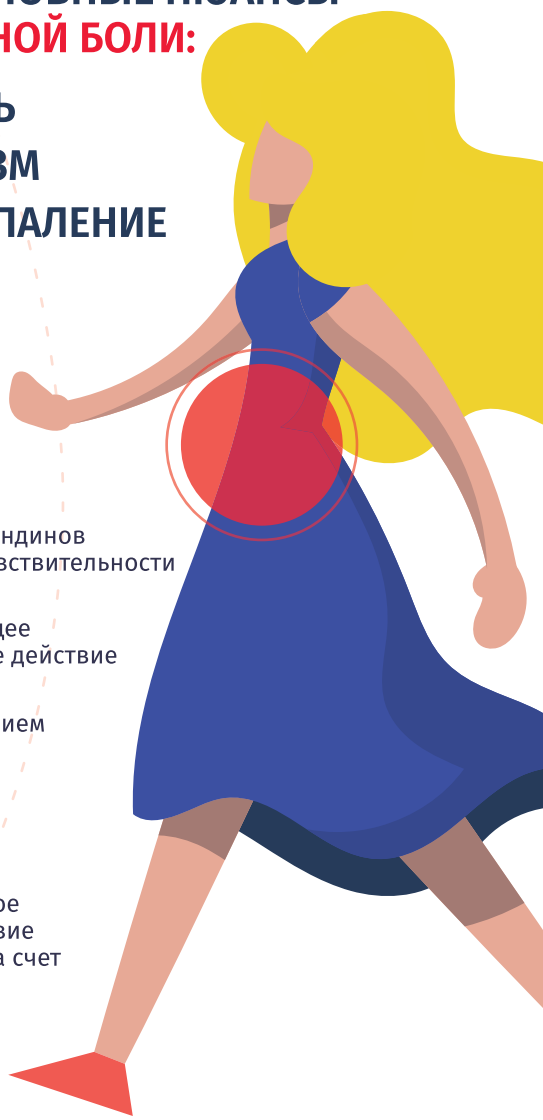
Страдают до **90%** женщин

Средний возраст **16-40** лет

3 ТРОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ *

НА ОСНОВНЫЕ НЮАНСЫ МЕНСТРУАЛЬНОЙ БОЛИ:

- БОЛЬ
- СПАЗМ
- ВОСПАЛЕНИЕ



400 мг Ибупрофен

- Угнетает синтез простагландинов (модуляторов болевой чувствительности и воспаления)
- Оказывает обезболивающее и противовоспалительное действие
- Обладает выраженным жаропонижающим действием

5 мг Питофенона гидрохлорид

- Оказывает прямое миотропное действие на гладкую мускулатуру внутренних органов и вызывает ее расслабление

0.1 мг Фенпивериния Бромид

- Оказывает дополнительное расслабляющее воздействие на гладкую мускулатуру за счет м-холиноблокирующего действия

20 таблеток, покрытых пленочной оболочкой

*Согласно инструкции по медицинскому применению препарат Спазган НЕО РУ ЛП 003270 27.10.2015

Состав: Ибупрофен 400мг, Питофенон 5мг, Фенпивериния бромид 0,1мг

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ПРОКОНСУЛЬТИРОВАТЬСЯ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-153-156

Мультимодальный подход к ведению беременной пациентки с артериовенозной мальформацией головного мозга

С.Б. Керчелаева[1], В.В. Дергунова[1], Н.Ю. Иванников[2], О.Ю. Юшина[2]

[1]РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ
На сегодняшний день одно из ведущих мест в структуре материнской смертности занимает экстрагенитальная патология. Артериовенозная мальформация (АВМ) головного мозга — это врожденная аномалия развития сосудистой системы, представляющая собой патологическое прямое соединение малых артерий с малыми венами без промежуточного капиллярного ложа, что создает предпосылки к разрыву сосудов и кровотечению и может привести к смерти или серьезной инвалидности. АВМ головного мозга являются причиной внутричерепных кровоизлияний у беременных в 23% случаев, а материнской смертности — в 5–12% случаев. Авторами статьи представлено собственное клиническое наблюдение беременной с АМВ с благоприятным исходом для матери и плода. Обсуждаются подходы к ведению данной категории пациенток. Своевременная диагностика АВМ во время беременности, применение мультимодального подхода для ведения беременности, родов и послеродового периода, разработка алгоритма оказания медицинской помощи этим пациенткам позволят снизить материнскую смертность, заболеваемость и улучшить перинатальные исходы.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность, роды, послеродовый период, артериовенозная мальформация, кровотечение, мультимодальный подход.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Керчелаева С.Б., Дергунова В.В., Иванников Н.Ю., Юшина О.Ю. Мультимодальный подход к ведению беременной пациентки с артериовенозной мальформацией головного мозга. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):153–156. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-153-156.*

Multimodal approach to the management of pregnant women with brain arteriovenous malformation

S.B. Kerchelaeva[1], V.V. Dergunova[1], N.Yu. Ivannikov[2], O.Yu.Yushina[2]

[1]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2]F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT
Extragenital diseases currently hold one of the leading positions among the causes of maternal death. Brain arteriovenous malformation (AVM) is a congenital anomaly of the vascular system, which is a pathological direct connection between small arteries and small veins without an interim capillary network. This phenomenon is a prerequisite for vessel rupture and hemorrhage that is potentially lethal or results in severe disability. Brain AVMs cause intracranial hemorrhages in 23% of pregnant women and maternal death in 5–12%. The authors share their experience with brain AVM in a pregnant woman with favorable maternal and fetal outcomes. Management approaches are discussed. Timely diagnosis of AVM during pregnancy, multimodal management approach to pregnancy, delivery, and postnatal period, and the development of medical care algorithm reduce the rate of maternal death and morbidity and improve perinatal outcomes.
KEYWORDS: pregnancy, delivery, postnatal period, arteriovenous malformation, hemorrhage, multimodal approach.
FOR CITATION: *Kerchelaeva S.B., Dergunova V.V., Ivannikov N.Yu., Yushina O.Yu. Multimodal approach to the management of pregnant women with brain arteriovenous malformation. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):153–156 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-153-156.*

Введение

В настоящее время в структуре материнской смертности экстрагенитальная патология занимает ведущее место [1]. Среди соматических заболеваний, осложняющих течение беременности, родов и послеродового периода, следует отметить острые цереброваскулярные нарушения [2]. Артериовенозная мальформация (АВМ) головного мозга — это врожденная аномалия развития сосудистой системы, представляющая собой патологическое прямое соединение малых артерий с малыми венами без промежуточного капиллярного ложа, что создает предпосылки к разрыву и кровотечению и может привести к смерти или серьезной инвалидности [3, 4].

Беременность и роды являются гипердинамическими состояниями с точки зрения гемодинамики. Например, по данным некоторых исследователей, объем крови увеличивается на 50% к 32-й неделе беременности. Сердечный выброс увеличивается на 30–50% в течение первых 24 нед. гестации, а в первом периоде родов повышается на 50% по сравнению с исходным уровнем во время беременности. АД также увеличивается до 20% во время сокращений матки. Существует мнение, что диапазон церебральной

ауторегуляции изменяется во время беременности, а относительная гипертензия приводит к разрыву сосудов при более низком давлении, чем у небеременных женщин [5, 6].

Известно, что во время беременности происходят изменения в системе гемостаза. Так, по данным J.M. Fairhall et al. [5], во время беременности наблюдается гиперкоагуляция с изменениями свертывания крови и фибринолиза, повышение уровня прокоагулянтных факторов, включая факторы VII, VIII и X, фактор фон Виллебранда и фибриноген. Отмечается снижение уровня протеина S и фибринолитической активности.

Частота встречаемости симптоматических АВМ в популяции составляет 1:100 000 [7], общая смертность во время беременности в результате разрыва АВМ с последующим кровотечением 28% против 10% случаев у небеременных [8]. Риск кровотечения из АВМ в 8 раз выше во время беременности, чем у небеременных женщин [3].

По данным Н.В. Чакиной и соавт. [7], наличие АВМ сосудов головного мозга является причиной внутричерепных кровоизлияний у беременных в 23% случаев, а материнской смертности — в 5–12% случаев.

Артериовенозные мальформации головного мозга — это мультидисциплинарная проблема. Беременность в сочетании с АВМ головного мозга представляет собой сложный случай в акушерской практике из-за повышенного риска развития кровотечения и требует быстрого принятия ответственных решений на любом этапе ведения беременности, родов и послеродового периода. В связи с высокой актуальностью данной проблемы представляем клиническое наблюдение беременной с АВМ головного мозга с благоприятным исходом.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 35 лет, поступила в отделение патологии беременности акушерско-гинекологического центра ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ» при сроке беременности 31 нед. и 4 дня по направлению врача лечебно-диагностического отделения в связи с АВМ левой теменно-затылочной области головного мозга для обследования и решения вопроса о сроке и методе родоразрешения. На учет по беременности встала в сроке 28 нед. беременности. До этого в женской консультации не наблюдалась, эпизодически обследовалась. При поступлении жалоб не предъявляла.

Из анамнеза известно, что в 2011 г. появились судорожные приступы по ночам. Консультирована неврологом, выставлен диагноз «симптоматическая эпилепсия», по поводу чего получала лечение. В 2015 г. на фоне терапии отметила повторный случай судорожных приступов. Обследована и консультирована нейрохирургом в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, выставлен диагноз: «АВМ левой теменно-затылочной области головного мозга, без разрыва. Spetler-Martin 3–5. Структурная фокальная эпилепсия». Оперативное лечение не проводилось.

Настоящая беременность — четвертая, желанная. В анамнезе два самопроизвольных аборта на ранних сроках, одни своевременные роды в 2011 г. без осложнений.

Объективные данные: общее состояние удовлетворительное. Телосложение правильное. Кожные покровы обычной окраски, видимые слизистые розового цвета. Подкожно-жировая клетчатка развита умеренно. ИМТ 29,3 кг/м^2. Отеков нет. Язык влажный, чистый. Температура 36,3 °С. ЧДД 17 в минуту, ЧСС 80 в минуту. АД при измерении на правой верхней конечности 120/80 мм рт. ст., АД при измерении на левой верхней конечности 120/80 мм рт. ст. Живот мягкий, участвует в акте дыхания, безболезненный при пальпации, увеличен за счет беременной матки. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание не нарушено, диурез адекватный. Стул не нарушен.

Наружное акушерское исследование: матка овоидной формы, с четкими ровными контурами, безболезненная, в нормотонусе. Положение плода продольное. Предлежит головка над входом в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное, ЧСС 144 в минуту.

Выставлен предварительный диагноз: «Беременность 31 нед. и 4 дня. Головное предлежание. АВМ левой теменно-затылочной области головного мозга, без разрыва. Spetler-Martin 3–5. Структурная фокальная эпилепсия».

Для решения вопроса о дальнейшей тактике ведения беременной показано проведение консультаций нейрохирургом, неврологом, терапевтом.

Консультирована нейрохирургом, подтвержден диагноз: «АВМ левой теменно-затылочной области головного мозга, без разрыва. Spetler-Martin 3–5». Показаний к оперативному вмешательству во время беременности не выявлено. Рекомендовано динамическое наблюдение у акушера-гинеколога, невролога, нейрохирурга и госпитализация для родоразрешения на 37–38-й неделе беременности.

Консультирована терапевтом: по результатам суточного мониторинга артериального давления (СМАД) данных за артериальную гипертензию не получено. ЭКГ в пределах нормы.

Консультирована неврологом: за время наблюдения эпизодов судорожных приступов не отмечено, очаговой неврологической симптоматики не наблюдается, нарушений координации и статики нет. По данным ЭЭГ выявлена эпилептоидная активность. Рекомендован прием карбамазепина 200 мг/сут, наблюдение невролога, нейрохирурга по месту жительства. Результаты лабораторных исследований в пределах нормы. По данным коагулограммы определена гиперкоагуляция, в связи с чем рекомендован низкомолекулярный гепарин (НМГ) (надропарин кальция 0,6 мл 5700 МЕ анти-ХА подкожно в течение всей беременности под контролем коагулограммы 1 раз в 14 дней).

Ультразвуковое исследование: размеры плода соответствуют 30–31 нед. беременности. Головное предлежание. Опухоль правого яичника (эндометриоидная киста?).

Допплерометрические показатели в пределах нормы.

Дуплексное сканирование вен нижних конечностей, УЗИ почек и надпочечников: без патологии.

Проведено полное клинико-лабораторное обследование беременной согласно приказу Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология».

Выставлен заключительный диагноз: «Беременность 32 нед. Головное предлежание. АВМ левой теменно-затылочной области головного мозга, без разрыва. Spetler-Martin 3–5. Структурная фокальная эпилепсия. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Опухоль правого яичника (эндометриоидная киста?)».

Проведен консилиум ведущих специалистов в составе акушера-гинеколога, анестезиолога-реаниматолога, эндо-

васкулярного хирурга, невролога, нейрохирурга, терапевта и определена дальнейшая тактика ведения беременной.

Заключение специалистов: учитывая бессимптомный характер течения АВМ на фоне нормально протекающей беременности, показания к эндоваскулярному лечению на данный момент отсутствуют. Показано выполнение церебральной ангиографии в плановом порядке через 3–6 мес. после родов с последующей консультацией нейрохирурга, рентгенэндоваскулярного хирурга для решения вопроса об оперативном лечении АВМ. Принято решение о родоразрешении на сроке 37–38 нед. беременности путем операции кесарева сечения (КС) с регионарным обезболиванием. При ухудшении состояния беременной, нестабильной гемодинамике, протеинурии, неудовлетворительном состоянии плода показана экстренная госпитализация и решение вопроса о родоразрешении.

Рекомендован контроль АД 3 раза в день, СМАД 1 раз в неделю, суточная потеря белка 1 раз в неделю, продолжить прием карбамазепина 200 мг/сут до конца беременности. Учитывая гиперкоагуляцию, рекомендован НМГ (надропарин кальция) под контролем коагулограммы 1 раз в 14 дней. За 24 ч до родоразрешения отменить НМГ и возобновить после родоразрешения через 8–10 ч в профилактической дозе 0,3 мл 2850 МЕ анти-ХА.

Пациентке проведено плановое родоразрешение путем операции КС под эпидуральной анестезией в сроке беременности 37 нед. и 5 дней. Извлечена живая доношенная девочка массой 2560 г, ростом 48 см, с оценкой по шкале Апгар 7/8 баллов. Объем кровопотери 500 мл.

Заключительный диагноз: «Вторые своевременные оперативные роды в головном предлежании. АВМ левой теменно-затылочной области головного мозга, без разрыва. Spetler-Martin 3–5. Структурная фокальная эпилепсия. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Наружный эндометриоз. Эндометриоидная киста правого яичника. Лапаротомия по Джоэл-Кохену. КС в нижнем маточном сегменте поперечным разрезом. Резекция правого яичника».

Послеоперационный период протекал без осложнений. Родильница выписана из стационара домой на 6-е сутки в удовлетворительном состоянии. Ребенок переведен на второй этап выхаживания в ГБУЗ «ГКБ № 13 ДЗМ» для наблюдения и дообследования. Родильнице даны рекомендации: выполнение церебральной ангиографии в плановом порядке через 3–6 мес. после родов с последующей консультацией нейрохирурга, консультация рентгенэндоваскулярного хирурга для решения вопроса об оперативном лечении АВМ. Продолжить прием карбамазепина 200 мг/сут. Учитывая группу риска по венозным тромбоэмболическим осложнениям, рекомендована профилактическая терапия с применением НМГ подкожно 1 р/сут в течение 6 нед. после родов под контролем коагулограммы. Контроль АД 3 раза в день. Наблюдение акушера-гинеколога, невролога, терапевта по месту жительства.

Обсуждение

Отечественные клинические рекомендации по ведению беременных с АВМ головного мозга на сегодняшний день не разработаны, в связи с чем необходимо более тщательно подходить к ведению беременности и родов. Представленное клиническое наблюдение продемонстрировало, что применение мультимодального подхода к ведению пациенток с экстрагенитальной патологией ведет к благоприятному исходу как для матери, так и для плода.

Необходимо решать вопросы о прегравидарной подготовке данных пациенток, целесообразности пролонгирования беременности, выборе срока и метода родоразрешения. В нашем случае пациентка была родоразрешена в плановом порядке путем операции КС при сроке беременности 37 нед. и 5 дней. Показанием к операции КС явилась сопутствующая патология: АВМ левой теменно-затылочной области головного мозга. По мнению B.A. Gross et al. [3], предпочтительным методом родоразрешения является операция КС в плановом порядке, однако есть авторы, которые отдают предпочтение вагинальным родам, если нет акушерских показаний к КС [9, 10]. Время и метод лечения сосудистой патологии определяются совместно рентгенэндоваскулярным хирургом и нейрохирургом, в зависимости от степени тяжести и клинической ситуации.

В литературе представлены данные как об успешном хирургическом лечении сосудистой патологии во время беременности и ее пролонгировании до 38 нед., так и о тщательном наблюдении за беременной до планового КС и дальнейшего лечения АВМ [3].

Еще одной важной стратегией ведения беременных с АВМ головного мозга является мультимодальный подход с наблюдением профильными и смежными специалистами (акушером-гинекологом, неврологом, нейрохирургом, рентгенэндоваскулярным хирургом, анестезиологом-реаниматологом и др.). Это позволяет обеспечить комплексную оценку состояния пациенток и снизить риск неблагоприятного исхода беременности.

Принимая во внимание гемодинамические изменения с нарастанием срока беременности, а также склонность к гиперкоагуляции, по нашему мнению, не рекомендуется пролонгировать беременность больше 38 нед., так как в этом случае увеличивается риск цереброваскулярных осложнений с последующим внутричерепным кровоизлиянием.

Заключение

Своевременная диагностика АВМ во время беременности, применение мультимодального подхода для ведения беременности, родов и послеродового периода, разработка алгоритма оказания медицинской помощи данной категории пациенток позволят снизить материнскую смертность, заболеваемость и улучшить перинатальные исходы.

Литература

1. Адамян Л.В., Серов В.Н. Пути снижения материнской смертности в Российской Федерации. Журнал Российского общества акушеров и гинекологов. 2008;3:1–5.
2. Арустамян Р.Р., Адамян Л.В., Шифман Е.М., Овезов А.М. Острые нарушения мозгового кровообращения во время беременности, родов и в послеродовом периоде. Альманах клинической медицины. 2016;44(3):295–300.
3. Gross B.A., Du R. Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. Neurosurgery. 2012;71(2):349–355; discussion 355–356. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318256c34b.
4. Bateman B.T., Olbrecht V.A., Berman M.F. et al. Anesthesiology. 2012;116(2):324–333. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182410b22.
5. Fairhall J.M., Stoodley M.A. Intracranial hemorrhage in pregnancy. Obstet Med. 2009;2(4):142–148. DOI: 10.1258/om.2009.090030.
6. Robson S.C., Dunlop W., Boys R.J., Hunter S. Cardiac output during labour. Br Med J (Clin Res Ed). 1987;295(6607):1169–1172. DOI: 10.1136/bmj.295.6607.1169.

7. Чакина Н.В., Емельянова Е.А., Ботвинников А.Ю. и др. Современный подход к лечению геморрагических инсультов у беременных. Медицина неотложных состояний. 2007;6:3.
8. Dodson B.A., Rosen M.A. Anesthesia for neurosurgery during pregnancy. In: Hughes S.C., Levinson G., Rosen M.A., eds. Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:509–527.
9. Ахвледиани К.Н., Логутова Л.С., Травкина А.А. и др. Кавернозная мальформация головного мозга и беременность. Российский вестник акушера-гинеколога. 2015;15(5):41–49.
10. Miller E.C., Leffert L. Stroke in Pregnancy: A Focused Update. Anesth Analg. 2020;130(4):1085–1096. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004203.

References

1. Adamyan L.V., Serov V.N. Ways to reduce maternal mortality in the Russian Federation. Zhurnal Rossiyskogo obshchestva akusherov i ginekologov. 2008;3:1–5 (in Russ.).
2. Arustamyan R.R., Adamyan L.V., Shifman E.M., Ovezov A.M. Acute cerebrovascular accidents in pregnancy, labor and postpartum. Almanac of Clinical Medicine. 2016;44(3):295–300 (in Russ.).
3. Gross B.A., Du R. Hemorrhage from arteriovenous malformations during pregnancy. Neurosurgery. 2012;71(2):349–355; discussion 355–356. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318256c34b.
4. Bateman B.T., Olbrecht V.A., Berman M.F. et al. Anesthesiology. 2012;116(2):324–333. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182410b22.
5. Fairhall J.M., Stoodley M.A. Intracranial hemorrhage in pregnancy. Obstet Med. 2009;2(4):142–148. DOI: 10.1258/om.2009.090030.
6. Robson S.C., Dunlop W., Boys R.J., Hunter S. Cardiac output during labour. Br Med J (Clin Res Ed). 1987;295(6607):1169–1172. DOI: 10.1136/bmj.295.6607.1169.
7. Chakina N.V., Emelyanova E.A., Botvinnikov A.Yu. et al. Modern approach то treatment of hemorrhagic strokes at pregnant. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2007;6:3 (in Russ.).
8. Dodson B.A., Rosen M.A. Anesthesia for neurosurgery during pregnancy. In: Hughes S.C., Levinson G., Rosen M.A., eds. Shnider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:509–527.
9. Akhvlediani K.N., Logutova L.S., Travkina A.A. et al. Cerebral cavernous malformation and pregnancy. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2015;15:41–49 (in Russ.).
10. Miller E.C., Leffert L. Stroke in Pregnancy: A Focused Update. Anesth Analg. 2020;130(4):1085–1096. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004203.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Керчелаева Светлана Борисовна — *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 0000-0002-4411-4478.*
Дергунова Валерия Вадимовна — *ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4328-2370.*
Иванников Николай Юрьевич — *к.м.н., заместитель главного врача по акушерско-гинекологическому профилю ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6662-580X.*
Юшина Оксана Юрьевна — *заведующая отделением патологии беременных акушерско-гинекологического центра ГБУЗ «ГКБ им. Ф.И. Иноземцева ДЗМ»; 105187, Россия, г. Москва, ул. Фортунатовская, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4491-8775.*
Контактная информация: *Керчелаева Светлана Борисовна, e-mail: ksb65@mail.ru.*
Прозрачность финансовой деятельности: *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.*
Конфликт интересов *отсутствует.*
Статья поступила *22.02.2022.*
Поступила **после рецензирования** *22.03.2022.*
Принята в печать *14.04.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Svetlana B. Kerchelaeva — *Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4411-4478.*
Valeriya V. Dergunova — *resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4328-2370.*
Nikolay Yu. Ivannikov — *C. Sc. (Med.), Deputy Head Doctor for Obstetrical and Gynecological Profile, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6662-580X.*
Oksana Yu. Yushina — *Head of the Department of Pregnancy Disorders of the Obstetrical Gynecological Center, F.I. Inozemtsev City Clinical Hospital; 1, Fortunatovskaya str., Moscow, 105187, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4491-8775.*
Contact information: *Svetlana B. Kerchelaeva, e-mail: ksb65@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 *22.02.2022.*
Revised *22.03.2022.*
Accepted *14.04.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-157-163

Функциональное состояние организма младших школьников при использовании электронных средств обучения

И.Э. Александрова[1], М.В. Айзятова[1,2]

[1]ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, Москва, Россия
[2]Филиал ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в СВАО города Москвы, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: дать физиолого-гигиеническое обоснование и регламентацию использования интерактивных панелей на уроках для обеспечения безопасных для здоровья школьников условий обучения в цифровой среде.

Материал и методы: для реализации цели были поставлены задачи: 1) сравнительный анализ влияния на функциональное состояние организма (ФСО) школьников использования интерактивных панелей (ИП) и традиционной доски; 2) анализ ФСО школьников после уроков с разной продолжительностью использования ИП. Проведена оценка ФСО школьников (умственная, зрительная работоспособность) на уроках с использованием ИП (экспериментальный класс, n=28) или традиционной меловой доски (контрольный класс, n=26). Применялся комплекс гигиенических, физиологических, а также статистических методов исследования.

Результаты исследования: на основании сравнительного анализа показателей умственной работоспособности (УР) двух классов установлено, что в динамике уроков с применением ИП среди первоклассников чаще регистрировалось явное и выраженное утомление ($p<0,05$), снижалось количество просмотренных знаков в тестах. Интегральный показатель работоспособности классного коллектива более выраженно изменялся после уроков с применением ИП, отражая превалирование доли «неудовлетворительно» и «плохо» выполненных корректурных тестов над количеством «отличных» и «хороших». Указанный показатель в экспериментальном классе, будучи вдвое выше в начале учебного дня, к концу занятий становился в 2 раза ниже, чем в контрольном. Снижение параметров критической частоты слияния мельканий, свидетельствующее об ухудшении функционального состояния зрительного анализатора, было более выражено в экспериментальном классе ($p<0,01$). Анализ средненедельных показателей УР также выявил, что обучающиеся контрольного класса делали меньше ошибок в тестах, у них значимо реже отмечались признаки явного и выраженного утомления.

Заключение: у школьников при нерегламентированном использовании ИП (по сравнению с контрольным классом, оснащенным традиционной меловой доской) чаще регистрируются неблагоприятные показатели умственной и зрительной работоспособности. Обосновано допустимое время применения ИП на уроке, превышение которого приводит к значимо более негативной динамике показателей ФСО детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: профилактика, школьники, гигиенические регламенты, переутомление, интерактивные панели.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Александрова И.Э., Айзятова М.В. Функциональное состояние организма младших школьников при использовании электронных средств обучения. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):157–163. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-157-163.*

Functional state of the body of elementary schoolchildren when using e-learning tools

I.E. Alexandrova[1], M.V. Ayzatova[1,2]

[1]National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation
[2]Moscow Center of Hygiene and Epidemiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to provide a physiological hygienic basis and regulation for using interactive panels (IP) in class to ensure safe learning in the digital environment.

Patients and Methods: the following goals were set: (1) to compare the effects of interactive panels versus school board on the functional state of the body (FSB) of schoolchildren; (2) to analyze FSB of schoolchildren after classes with various duration of IP use. FSB of schoolchildren (mental and visual performance) in classes with the use of IPs (experimental class, n=28) or a classic chalk board (control class, n=26) were compared. A complex of hygienic, physiological, and statistical methods was applied.

Results: based on a comparative analysis of mental capacity (MC) indicators of two classes, the tendency of lessons with the use of IPs showed the obvious and excessive fatigue more commonly registered among first-grade pupils ($p<0.05$), and the number of characters viewed in tests was decreased. The integral performance indicator of the class team changed more significantly after lessons with the use of IPs, reflecting the prevalence of "unsatisfactory" and "poor" proportions of performed proofreading tests over the number of "excellent" and "good". The specified indicator in the experimental class, being twice as high at the beginning of the school day, became 2 times lower by the end of classes versus the control class. The decrease in the parameters of the critical flicker fusion frequency (CFFF), indicating a deterioration in the functional state of the visual system, was more noticeable in the experimental class ($p<0.01$). The analysis of the average weekly MC indicators also revealed that the control class made fewer mistakes in the tests, they had significantly fewer signs of obvious and excessive fatigue.

Conclusion: schoolchildren with unregulated use of IPs (versus the control class equipped with the classic chalk board) commonly had adverse indicators of mental and visual performance. The permissible time for the use of IPs during the lesson was justified, the excess of which leads to a significantly more negative trend among children's FSB indicators.
KEYWORDS: prevention, schoolchildren, hygienic regulations, excessive fatigue, interactive panels.
FOR CITATION: *Alexandrova I.E., Ayzatova M.V. Functional state of the body of elementary schoolchildren when using e-learning tools. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):157–163 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-157-163.*

Введение

Современное качественное школьное обучение невозможно без цифровой образовательной среды, использования электронных средств. Согласно Федеральному закону от 29.12.2012 № 273-ФЗ (ред. от 30.04.2021) «Об образовании в Российской Федерации» (вступ. в силу с 01.06.2021) и Федеральным государственным образовательным стандартам общего образования школы обязаны активно использовать информационно-коммуникационные технологии и средства электронного обучения; так, в Москве активно развивается проект «Московская электронная школа» [1].

Одна из важнейших задач Национального проекта РФ «Образование», стартовавшего в 2019 г., — это «создание к 2024 г. современной и безопасной цифровой образовательной среды, обеспечивающей высокое качество и доступность образования всех видов и уровней». Наряду с преимуществами применения цифровых технологий в школе данный процесс сопряжен с возможными потенциальными рисками нарушения здоровья обучающихся, особенно младших классов, что обусловлено повышенной чувствительностью растущего организма к средовым факторам [2]. Это находит отражение в увеличении распространенности нарушений здоровья, что определяется длительным (на протяжении всего периода обучения) влиянием негативных факторов внутришкольной среды [3, 4].

Этиология многих функциональных нарушений связана с воздействием на детский организм цифровых устройств, электронных средств обучения. Показано, что длительность их использования связана как с нарушением зрения, осанки, сна, так и с отклонениями в психическом статусе ребенка, с формированием его когнитивных функций [5–10].

Ежедневное длительное пребывание у экрана и многозадачное использование гаджетов связаны с нарушениями настроения, внимания, памяти, вербального интеллекта, академической успеваемостью, а также с импульсивностью. Данные нейроморфологических и нейрофизиологических исследований свидетельствуют, что при интенсивном использовании гаджетов происходят перестройки мозговых механизмов внимания и памяти, а у детей снижаются темпы созревания корковых зон, отвечающих за речь, внимание, эмоции, подкрепление и исполнительные функции [11–17]. Показана роль использования современных технологий, мобильных телефонов в формировании нарушений зрения, ухудшения умственной работоспособности (УР) у детей [18, 19].

Согласно данным современных исследований «электронные средства способствуют удержанию внимания обучающихся на экране монитора, повышению зрительной концентрации, тем самым существенно увеличивая длительность работы органа зрения. Характер взаимодействия с электронными устройствами отличается от традиционных учебных занятий и предполагает формирование особого динамического стереотипа и дополнительной мобилизации функциональных возможностей организма детей» [20]. В научных публикациях по эргономике и зрению в связи с электронными устройствами в основном делается акцент на гигиенических аспектах зрительной работы [21].

Одними из самых распространенных цифровых средств обучения являются электронные доски, заменяющие традиционные меловые. Последнее поколение электронных досок — интерактивные панели (ИП) представляют собой большой сенсорный экран, способный реагировать на прикосновения пользователя, обрабатывать полученные команды и выводить на экран необходимые данные. Так, к началу 2020–2021 учебного года в рамках Национального проекта РФ «Образование» в школы страны поставлено почти 2000 интерактивных досок и панелей [22].

Широкое внедрение ИП в обучение школьников, начиная с младших классов, обусловливает необходимость изучения влияния их использования на организм детей.

Анализ комплекса факторов внутришкольной среды показал, что параметры микроклимата (температуры, относительной влажности воздуха) и аэроионного состава воздуха в классах с ИП имели более выраженную негативную динамику в течение учебного дня, чем в кабинетах с традиционной меловой доской [23].

В процессе изучения влияния использования ИП на самочувствие обучающихся выявлено повышенное утомление детей, негативное влияние яркого света от панели, повышение температуры воздуха. Среди основных жалоб детей отмечены: боль в области глаз, головная боль, ухудшение самочувствия и т. п. [24].

Некомфортность ряда параметров внутришкольной среды, обусловленная в том числе нерегламентируемым применением ИП на уроках, способствует повышению рисков нарушения здоровья школьников и актуализирует поставленную в нашем исследовании **цель:** физиолого-гигиеническое обоснование и регламентация использования ИП на уроках для обеспечения безопасных для здоровья школьников условий обучения в цифровой среде.

Материал и методы

Для реализации цели исследования решались следующие задачи:

1) изучение влияния использования ИП на функциональное состояние организма (ФСО) первоклассников в сравнении с показателями ФСО у первоклассников из контрольного класса, в котором на уроках использовалась традиционная учебная меловая доска;
2) сравнительный анализ параметров ФСО школьников после уроков с разной продолжительностью использования ИП, оцененной методом хронометражных наблюдений за учебной деятельностью на уроке.

В рамках работы проведены нерандомизированные контролируемые исследования с соблюдением этических норм, изложенных в Хельсинкской декларации и Директивах Европейского сообщества (8/609ЕС).

Критерии включения: обучение в 1-х классах общеобразовательных организаций, наличие письменного информированного согласия от родителей на проведение исследований. *Критерий невключения*: несоответствие критериям включения.

С целью оценки влияния уроков с использованием ИП на организм школьника была проведена серия исследований в двух 1-х классах: в одном на занятиях использовалась ИП (экспериментальный класс), а в другом — традиционная учебная меловая доска (контрольный класс).

Всего в исследовании приняли участие 54 школьника. По возрасту и полу группы детей из сравниваемых классов значимо не различались: в экспериментальном классе было 28 детей, в том числе 15 мальчиков и 13 девочек, средний возраст 7 лет 8 мес.; в контрольном классе — 26 детей, в том числе 14 мальчиков и 12 девочек, средний возраст 7 лет 9 мес.

В контрольном классе оценка психофизиологических показателей проводилась ежедневно на протяжении недели перед началом учебного дня и в конце учебного дня (после последнего урока), поскольку ИП на уроках не применялась.

В экспериментальном классе замеры проводились также ежедневно на протяжении учебной недели, но не только перед первым занятием и после последнего занятия в течение учебного дня, но также и по окончании каждого школьного урока с применением ИП.

Применялся комплекс гигиенических, физиологических, а также статистических методов исследования.

Влияние использования ИП на уроке на ФСО школьника оценивали путем сравнения дневной динамики (и средненедельных значений) изучаемых показателей в двух классах. Анализ показателей ФСО ребенка после каждого урока в экспериментальном классе проводился для обоснования оптимально безопасного времени использования ИП.

Условия обучения, объем учебной нагрузки, расписание уроков в изучаемых классах были одинаковыми.

Исследования базировались на изучении УР, которая является интегральным показателем ФСО ребенка и имеет определяющее значение для учебной деятельности. Оценку УР проводили по результатам корректурного теста — дозированной по времени методике (С.М. Громбах, 1975), позволяющей получать информацию об основных параметрах, характеризующих УР: числе просмотренных знаков и количестве сделанных ошибок [25]. Соотношение данных показателей определяет продуктивность работы, и ей дается комплексная оценка: «отличная», «хорошая», «удовлетворительная», «плохая», «неудовлетворительная». Исходя из соотношения суммы «отличных» и «хороших» оценок к сумме «плохих» и «неудовлетворительных» вычисляется интегральный показатель работоспособности классного коллектива, его оптимальный уровень более 1,0 усл. ед. («удовлетворительные» оценки для расчета данного показателя не применяются).

Динамику функционального состояния центральной нервной системы оценивали с учетом характера индивидуальных сдвигов УР от начала к концу урока. Для анализа влияния организации обучения на УР школьников выбрали сдвиги, отражающие явное и выраженное утомление: когда наблюдается снижение (сохранение) числа просмотренных знаков при сохранении (возрастании) ошибок. За отсутствие изменений принимали колебания количества прослеженных знаков в пределах ±5% и количества ошибок ±0,5 на 500 знаков от исходных величин. При оценке изменений, происходящих за урок и учебный день, учитывалось суммарное количество сдвигов, отражающих явное и выраженное утомление.

Изучение функционального состояния зрительного анализатора проведено с помощью показателя критической частоты слияния мельканий (КЧСМ), одновременно характеризующего и функциональное состояние коры головного мозга [26]. Изучение КЧСМ широко используется в физиолого-гигиенических исследованиях для диагностики умственного и зрительного утомления.

Для обоснования безопасной длительности использования ИП в течение всего периода исследования ФСО детей в классах с применением ИП параллельно у этих же детей проводились хронометражные наблюдения за организацией учебной деятельности: регистрировалась продолжительность использования ИП, которая изначально не была задана, а определялась планом педагога. Поскольку особенности работы с ИП не позволяют обосновать безопасные гигиенические регламенты непрерывной длительности ее применения на уроке, рассчитывали суммарное (за урок) время использования. В экспериментальном классе проведено сравнение изучаемых показателей детей после уроков с различной продолжительностью использования ИП.

Расчет размера выборки проведен по методике К.А. Отдельновой [27]. Результаты исследования подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению (критерий Колмогорова — Смирнова, показатели асимметрии и эксцесса). Для данных, объединенных в вариационные ряды, проводился расчет средних арифметических величин (M), средних ошибок средних арифметических (m). Для оценки значимости различий в нормально распределенных совокупностях рассчитывался t-критерий Стьюдента. Статистически значимыми различия показателей считались при $p<0,05$. Статистическая значимость различий количественных показателей независимых групп определялась путем расчета критерия F (однофакторный дисперсионный анализ) с учетом поправки Бонферрони (при $p<0,017$) при апостериорном сравнении групп [28]. Для связанных выборок (значений до и после урока) при сравнении средних показателей использовался парный t-критерий Стьюдента. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 13.3 (разработчик — StatSoft. Inc).

Результаты исследования

В результате сравнительного анализа показателей УР двух классов установлено, что в динамике уроков среди первоклассников, обучающихся с применением ИП, чаще регистрировалось явное и выраженное утомление ($p<0,05$), снижалось количество просмотренных знаков в тестах. Увеличение числа ошибок после урока отмечалось у обучающихся обеих групп (табл. 1).

Интегральный показатель работоспособности классного коллектива более выраженно изменялся после уроков с применением ИП, отражая превалирование доли «неудовлетворительно» и «плохо» выполненных корректурных тестов над количеством «отличных» и «хороших». Указанный показатель, будучи в экспериментальном классе вдвое

Таблица 1. Дневная динамика показателей УР и КЧСМ у обучающихся 1-х классов с использованием и без использования ИП

Table 1. Daily tendency of mental capacity (MC) and critical flicker fusion frequency (CFFF) in elementary schoolchildren with and without the use of interactive panel (IP)

Показатели ФСО обучающихся Schoolchildren's FSB indicators	**Уроки с использованием ИП** Lessons using the IP		**Уроки без использования ИП** Lessons without using the IP	
	До урока *Before the lesson*	***После урока*** *After the lesson*	***До урока*** *Before the lesson*	***После урока*** *After the lesson*
Количество исследований / Number of studies	104	103	80	81
Количество просмотренных знаков (M±m) Number of characters viewed (M±m)	173,3±5,4	138,9±5,7**†	158,5±5,7	159,1±6,9**
Количество стандартизированных ошибок на 500 знаков (M±m) Number of standardized errors per 500 characters (M±m)	9,2±0,3	11,9±0,7**	8,68±0,33	12,3±0,39**
Интегральный показатель работоспособности, усл. ед. Integral performance indicator, c.u.	2,24	0,27	1,09	0,56
Количество сдвигов УР с явным и выраженным утомлением, % Number of shifts in MC with obvious and excessive fatigue, %	–	62,7±4,8†	–	36,8±5,5
КЧСМ, Гц (M±m) / CFFF, Hz (M±m) **Количество измерений** / Number of dimensions	36,8±0,47 81	33,8±0,29**† 102	37,4±0,39 111	36,8±0,42** 93

Примечание. * — *p<0,01;* ** — *p<0,001 при внутригрупповом сравнении;* † — *p<0,01 при межгрупповом сравнении.*

Note. * — *p<0,01;* ** — *p<0,001 in intra-group comparison;* † — *p<0,01 in inter-group comparison.*

Таблица 2. Средненедельные показатели УР и КЧСМ у обучающихся 1-х классов на уроках с использованием и без использования ИП

Table 2. Average weekly indicators of mental capacity (MC) and critical flicker fusion frequency (CFFF) in elementary schoolchildren with and without the use of interactive panel (IP)

Показатели ФСО обучающихся Schoolchildren's FSB indicators	**Уроки с использованием ИП** Lessons using the IP	**Уроки без использования ИП** Lessons without using the IP
Количество исследований / Number of studies	207	161
Количество прослеженных знаков (M±m) / Number of characters viewed (M±m)	156,2±4,11	158,8±4,46
Количество стандартизированных ошибок на 500 знаков (M±m) Number of standardized errors per 500 characters (M±m)	11,8±0,24	10,4±0,25*
Интегральный показатель работоспособности, усл. ед. / Integral performance indicator, c.u.	0,81	0,76
Количество сдвигов УР с явным и выраженным утомлением, % Number of shifts in MC with obvious and excessive fatigue, %	62,7±4,8	36,8±5,5*
КЧСМ, Гц (M±m) / CFFF, Hz (M±m) **Количество измерений** / Number of dimensions	35,3±0,2 183	37,1±0,15* 204

Примечание. * — *p<0,01.*

Note. * — *p<0,01.*

выше в начале учебного дня, к концу занятий становился в 2 раза ниже, чем в контрольном.

Снижение параметров КЧСМ, свидетельствующее об ухудшении функционального состояния зрительного анализатора, было статистически значимо более выражено в экспериментальном классе (p<0,01).

Анализ средненедельных показателей УР также выявил, что обучающиеся контрольного класса делали меньше ошибок в тестах и у них значимо реже отмечались признаки явного и выраженного утомления (табл. 2).

Зрительная работоспособность первоклассников, обучающихся в классе с традиционными досками, была статистически значимо более устойчивой по сравнению со школьниками экспериментального класса (КЧСМ 37,1±0,15 против 35,3±0,2; p<0,01).

Для обоснования безопасной длительности использования ИП проанализировали изменения показателей УР обучающихся после уроков с различной продолжительностью применения ИП. По данным хронометражных наблюдений за организацией учебной деятельности было установлено, что суммарная продолжительность использования ИП на уроках составляла от 5 до 30 мин. В итоге все школьные уроки в зависимости от суммарного времени применения ИП были разделены на 3 группы: использование ИП не более 10 мин; использование ИП 11–20 мин; использование ИП 21–30 мин. Проведено сравнение показателей ФСО школьников в конце уроков с различной продолжительностью использования ИП (табл. 3).

На занятиях, где ИП суммарно использовалась более 10 мин, отмечали существенно менее благоприятные показатели УР: меньшее число просмотренных знаков, более низкие значения интегрального показателя УР, высокая доля детей с признаками явного и выраженного утомления. Параметры, характеризующие КЧСМ после уроков, на которых ИП использовалась более 10 мин, также свидетельствовали о большем зрительном напряжении.

Таблица 3. Показатели УР и КЧСМ обучающихся 1-х классов на уроках с различной продолжительностью использования ИП

Table 3. Indicators of mental capacity (MC) and critical flicker fusion frequency (CFFF) during lessons with the different duration of interactive panel (IP) use

Показатели ФСО обучающихся Schoolchildren's FSB indicators	**Суммарная продолжительность использования ИП, мин** Total duration of using the IP, min			**Значимость различий** Significance of differences
	не более 10 *not more than 10* ***(I)***	***11–20*** ***(II)***	***21–30*** ***(III)***	
Количество исследований / Number of studies	125	49	25	–
Количество просмотренных знаков (M±m) Number of characters viewed (M±m)	162,7±5,2	140,2±7,6	123,8±10,3	p_{I-II}=0,016 p_{II-III}=0,204 p_{I-III}=0,001
Количество стандартизированных ошибок на 500 знаков (M±m) Number of standardized errors per 500 characters (M±m)	11,9±0,31	11,2±0,48	10,9±0,68	p_{I-II}=0,222 p_{II-III}=0,719 p_{I-III}=0,183
Интегральный показатель работоспособности, усл. ед. Integral performance indicator, c.u.	1,25	0,24	0,20	–
Кол-во сдвигов УР с явным и выраженным утомлением, % Number of shifts in MC with obvious and excessive fatigue, %	39,1±7,2	63,7±7,1	63,6±10,3	p_{I-II}=0,016 p_{I-III}=0,053 p_{II-III}=0,993
КЧСМ, Гц (M±m) / CFFF, Hz (M±m) **Количество измерений** / Number of dimensions	34,9±0,2 108	33,6±0,32 42	33,4±0,25 42	p_{I-II}=0,0007 p_{I-III}=0,0000 p_{II-III} =0,623

Обсуждение

Согласно результатам ряда исследований последних лет [3, 10, 18, 19] установлено, что обучение современных школьников сопровождается большим объемом и интенсивностью учебной деятельности, отмечается высокая длительность непрерывного использования учащимися электронных устройств в учебное и каникулярное время, что обусловливает необходимость введения гигиенического нормирования, в частности частоты и продолжительности применения электронных средств обучения.

Изучение влияния использования ИП (электронного средства обучения последнего поколения) в процессе урока на ФСО младших школьников показало, что при нерегламентированном применении ИП регистрировалась более негативная динамика показателей умственной и зрительной работоспособности первоклассников по сравнению с занятиями, на которых использовалась традиционная меловая доска.

Полученные результаты согласуются с данными проведенных ранее исследований, касающихся регламентации использования ноутбука, персонального компьютера, ИП проекторного типа [29]. Так, применение ИП, повышая мотивацию и работоспособность учащихся, при нерегламентированном использовании значительно повышает интенсификацию учебной деятельности, риск переутомления школьников, обусловливает появление ряда жалоб на нарушение самочувствия учащихся и педагогов. Имеются исследования, описывающие возникновение подобных жалоб у участников образовательного процесса при применении ИП [24]. Комплексный анализ динамики ФСО учащихся в зависимости от различной продолжительности применения электронных средств обучения на уроках позволил обосновать безопасные регламенты использования ИП проекторного типа, а также персонального компьютера с жидкокристаллическим монитором и ноутбука. Использование электронных средств свыше установленных регламентов обусловливало значимую негативную динамику тех или иных показателей ФСО ребенка [29].

При нормировании продолжительности применения ИП нами был использован аналогичный подход, позволивший установить для первоклассников предельное время применения ИП на уроке, превышение которого значимо уменьшало количество просмотренных знаков в тестах и увеличивало долю детей, имеющих «неблагоприятные» сдвиги в динамике УР, а также значимо ухудшало показатели КЧСМ. Это согласуется с научными работами, свидетельствующими о выраженном снижении КЧСМ при напряженной зрительной работе, в том числе при чтении с LCD-дисплея [20, 30].

Таким образом, применение ИП на уроке в 1-х классах свыше 10 мин, обусловливая более неблагоприятные показатели умственной и зрительной работоспособности детей, повышает риск возникновения у них переутомления и развития «школьных» болезней. Результаты исследования использованы при подготовке санитарно-гигиенических документов, регламентирующих режим работы организаций воспитания и обучения детей.

Исследования по обоснованию безопасной длительности использования ИП для учащихся других возрастных групп продолжаются.

Заключение

Для сохранения оптимального ФСО школьников, предотвращения развития переутомления и профилактики возникновения школьно-обусловленных заболеваний в условиях цифровой среды необходима строгая регламентация использования электронных средств обучения на уроках при соблюдении гигиенически оптимальных условий их эксплуатации, и в частности ИП. Организация медицинского обеспечения обучающихся должна включать и вопросы безопасного для здоровья использования цифровых средств, что определяет необходимость актуализации знаний школь-

ных медицинских работников (на этапе обучения в вузах, колледжах, при повышении профессиональной квалификации и т. п.) по данному направлению деятельности. Оптимальные условия и режим использования электронных средств обучения на основе физиолого-гигиенической оценки их влияния на ФСО детей — важнейшая составляющая формирования профилактической среды в современной школе.

Литература

1. Проект «Московская электронная школа». (Электронный ресурс.) URL: https://www.mos.ru/city/projects/mesh/ (дата обращения: 02.04.2022).
2. Кучма В.Р., Фисенко А.П. Медико-профилактические направления укрепления здоровья детей в рамках реализации Плана мероприятий Десятилетия детства до 2020 г. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2018;3:4–10.
3. Каркашадзе Г.А., Намазова-Баранова Л.С., Захарова И.Н. и др. Синдром высоких учебных нагрузок у детей школьного и подросткового возраста. Педиатрическая фармакология. 2017;14(1):7–23. DOI: 10.15690/pf.v14i1.1697.
4. Сетко А.Г., Булычева Е.В., Сетко Н.П. Особенности развития донозологических изменений в психическом и физическом здоровье у учащихся поколения Z. Анализ риска здоровью. 2019;4:158–164. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.17.
5. Hale L., Guan S. Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: a systematic literature review. Sleep Med Rev. 2015;21:50–58. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.007.
6. Falbe J., Davidson K.K., Franckle R.L. et al. Sleep duration, restfulness, and screens in the sleep environment. Pediatrics. 2015;135(2):367–375. DOI: 10.1542/peds.2014-2306.
7. Touitou Y., Touitou D., Reinberg A. Disruption of adolescents' circadian clock: The vicious circle of media use, exposure to light at night, sleep loss and risk behaviors. J Physiol Paris. 2016;110(4 Pt B):467–479. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2017.05.001.
8. Royant-Parola S., Legris S. Complex relationships between adolescents and their sleep (sleep patterns, use of new media, and impact on next day's activity). J Dentofacial Anom Orthod. 2018;21(1):102–108. DOI: 10.1051/odfen/2018040.
9. Foerster M., Henneke A., Chetty-Mhlanga S., Röösli M. Impact of Adolescents' Screen Time and Nocturnal Mobile Phone-Related Awakenings on Sleep and General Health Symptoms: A Prospective Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2019;12;16(3):518. DOI: 10.3390/ijerph16030518.
10. Скоблина Н.А., Попов В.И., Еремин А.Л. и др. Риски развития болезней глаза и его придаточного аппарата у обучающихся в условиях нарушения гигиенических правил использования электронных устройств. Гигиена и санитария. 2021;100(3):279–284. DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-279-284.
11. Вятлева О.А. Влияние пользования смартфонами на самочувствие, когнитивные функции и морфофункциональное состояние центральной нервной системы у детей и подростков (обзор литературы). Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020;1:4–11.
12. Uncapher M.R.K., Thieu M., Wagner A.D. Media multitasking and memory: differences in working memory and long-term memory. Psychon Bull Rev. 2016;23(2):483–490. DOI: 10.3758/s13423-015-0907-3.
13. Dong G., Potenza M.N. Short-term Internet-search practicing modulates brain activity during recollection. Neuroscience. 2016;335:82–90. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.028.
14. Brumby D.P., Cox A.L., Back J., Gould S.J. Recovering from an interruption: investigating speed-accuracy trade-offs in task resumption behavior. J Exp Psychol Appl. 2013;19(2):95–107. DOI: 10.1037/a0032696.
15. Peng M., Chen X., Zhao Q., Zhou Z. Attentional scope is reduced by Internet use: a behavior and ERP study. PLoS One. 2018;13(6):e0198543. DOI: 10.1371/journal.pone.0198543.
16. Liu X., Lin X., Zheng M. et al. Internet Search Alters Intra- and Inter-regional Synchronization in the Temporal Gyrus. Front Psychol. 2018;9:260. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00260.
17. Dong G., Li H., Potenza M.N. Short-Term Internet-Search Training Is Associated with Increased Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus in the Parietal Lobe. Front Neurosci. 2017;11:372. PMID: 28706473.
18. Долотова Н.В., Филькина О.М., Воробьева Е.А., Кочерова О.Ю. Влияние использования цифровых технологий в образовательном процессе на формирование нарушений зрения у детей. В кн.: Материалы XXIII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии». М.; 2021.
19. Новикова И.И., Зубковкая Н.А., Лобкис М.А., Кузьменко М.А. Мобильные телефоны в школе как фактор риска нарушений здоровья в условиях современной образовательной среды. В кн.: Материалы XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Анализ риска здоровью — 2021. Внешнесредовые, социальные, медицинские и поведенческие аспекты». Т. 1. Пермь; 2021:105–112.
20. Тахчиди Х.П., Грачева М.А., Казакова А.А. и др. Роль современных информационных технологий в реализации образовательных программ для детей с нормальным состоянием зрительных функций и с офтальмопатологией. Вестник РАМН. 2020;75(2):144–153. DOI: 10.15690/vramn1186.
21. Coles-Brennan C., Sulley A., Young G. Management of digital eye strain. Clin Exp Optom. 2019;102(1):18–29. DOI: 10.1111/cxo.12798.
22. Валагин А., Колесникова К., Мальков Д., Мерзляков Р. Ноутбуки и скоростной Интернет прописались в сельских школах. (Электронный ресурс.) URL: https://rg.ru/2020/08/25/reg-sibfo/noutbuki-i-skorostnoj-internet-propisalis-v-selskih-shkolah.html (дата обращения: 01.02.2022).
23. Айзятова М.В., Александрова И.Э., Мирская Н.Б. и др. Влияние использования интерактивных панелей в процессе учебных занятий на основные параметры внутришкольной среды. Здоровье населения и среда обитания — ЗНИСО. 2021;2(335):17–23. DOI: 10.35627/2219-5238/2021-335-2-15-21.
24. Степанова М.И., Березина Н.О., Поленова М.А., Александрова И.Э. Оценка самочувствия школьников на учебных занятиях с применением интерактивных панелей. Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2020;(1):22–27.
25. Унифицированная методика гигиенического изучения организации условий и режима учебных занятий с использованием компьютеров. Методические рекомендации. Под ред. Сердюковской Г.Н. М.; 1987.
26. Мантрова И.Н. Методическое руководство по психофизиологической и психологической диагностике. Иваново: ООО «Нейрософт»; 2010.
27. Отдельнова К.А. Определение необходимого числа наблюдений в комплексных социально-гигиенических исследованиях. В кн.: Комплексные социально-гигиенические и клинико-социальные исследования. Под ред. Лисицына Ю.П. М.: 2 МОГМИ; 1980.
28. Гржибовский А.М. Анализ трех и более независимых групп количественных данных. Экология человека.2008;3:50–58.
29. Степанова М.И., Александрова И.Э., Сазанюк З.И. и др. Гигиеническая регламентация использования электронных образовательных ресурсов в современной школе. Гигиена и санитария. 2015;94(7):64–68.
30. Kang Y.Y., Wang M.J., Lin R. Usability evaluation of e-books. Displays. 2009;30(2):49–52. DOI: 10.1016/j.displa.2008.12.002.

References

1. Project "Moscow Electronic School". (Electronic resource.) URL: https://www.mos.ru/city/projects/mesh (access date: 02.04.2022) (in Russ.).
2. Kuchma V.R., Fisenko A.P. Medical-preventional directions of strengthening the health of children within the framework of the implementation of the action plan for the decade of the childhood till 2020. Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya. 2018;3:4–10 (in Russ.).
3. Karkashadze G.A., Namazova-Baranova L.S., Zakharova I.N. et al. Syndrome of high academic loads in school-aged children and adolescents. Pediatric pharmacology. 2017;14(1):7–23 (in Russ.). DOI: 10.15690/pf.v14i1.1697.
4. Setko A.G., Bulycheva E.V., Setko N.P. Peculiarities of prenosological changes in mental and physical health of students from generation Z. Health Risk Analysis. 2019;4:158–164 (in Russ.). DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.17.
5. Hale L., Guan S. Screen time and sleep among school-aged children and adolescents: a systematic literature review. Sleep Med Rev. 2015;21:50–58. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.07.007.
6. Falbe J., Davidson K.K., Franckle R.L. et al. Sleep duration, restfulness, and screens in the sleep environment. Pediatrics. 2015;135(2):367–375. DOI: 10.1542/peds.2014-2306.
7. Touitou Y., Touitou D., Reinberg A. Disruption of adolescents' circadian clock: The vicious circle of media use, exposure to light at night, sleep loss and risk behaviors. J Physiol Paris. 2016;110(4 Pt B):467–479. DOI: 10.1016/j.jphysparis.2017.05.001.
8. Royant-Parola S., Legris S. Complex relationships between adolescents and their sleep (sleep patterns, use of new media, and impact on next day's activity). J Dentofacial Anom Orthod. 2018;21(1):102–108. DOI: 10.1051/odfen/2018040.
9. Foerster M., Henneke A., Chetty-Mhlanga S., Röösli M. Impact of Adolescents' Screen Time and Nocturnal Mobile Phone-Related Awakenings on Sleep and General Health Symptoms: A Prospective Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2019;12;16(3):518. DOI: 10.3390/ijerph16030518.

10. Skoblina N.A., Popov V.I., Eryomin A.L. et al. Risks of developing diseases of an eye and its adnexa in students in conditions of the violation of hygienic rules for the use of electronic devices. Hygiene and sanitation. 2021;100(3):279–284 (in Russ.). DOI: 10.47470/0016-9900-2021-100-3-279-284.
11. Vyatleva O.A. Influence of use of smartphons on well-being, cognitive functions and morphofunctional state of the central nervous system in children and adolescents (review). Voprosy shkol'noy i universitetskoy meditsiny i zdorov'ya. 2020;1:4–11 (in Russ.).
12. Uncapher M.R.K., Thieu M., Wagner A.D. Media multitasking and memory: differences in working memory and long-term memory. Psychon Bull Rev. 2016;23(2):483–490. DOI: 10.3758/s13423-015-0907-3.
13. Dong G., Potenza M.N. Short-term Internet-search practicing modulates brain activity during recollection. Neuroscience. 2016;335:82–90. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.08.028.
14. Brumby D.P., Cox A.L., Back J., Gould S.J. Recovering from an interruption: investigating speed-accuracy trade-offs in task resumption behavior. J Exp Psychol Appl. 2013;19(2):95–107. DOI: 10.1037/a0032696.
15. Peng M., Chen X., Zhao Q., Zhou Z. Attentional scope is reduced by Internet use: a behavior and ERP study. PLoS One. 2018;13(6):e0198543. DOI: 10.1371/journal.pone.0198543.
16. Liu X., Lin X., Zheng M. et al. Internet Search Alters Intra- and Inter-regional Synchronization in the Temporal Gyrus. Front Psychol. 2018;9:260. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00260.
17. Dong G., Li H., Potenza M.N. Short-Term Internet-Search Training Is Associated with Increased Fractional Anisotropy in the Superior Longitudinal Fasciculus in the Parietal Lobe. Front Neurosci. 2017;11:372. PMID: 28706473.
18. Dolotova N.V., Fil'kina O.M., Vorob'yeva Ye.A., Kocherova O.Y. The impact of the use of digital technologies in the educational process on the formation of visual impairment in children. In: Materials of the XXIII Congress of Pediatricians of Russia with international participation "Actual problems of pediatrics". M.; 2021.
19. Novikova I.I.,Zubkovkaya N.A., Lobkis M.A., Kuz'menko M.A. Mobile phones at school as a risk factor for health problems in the modern educational environment. In: Proceedings of the XI All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Health Risk Analysis — 2021. External, social, medical and behavioral aspects". T. 1. Perm'; 2021:105–112 (in Russ.).
20. Tahchidi H.P., Gracheva M.A., Kazakova A.A. et al. The role of modern information technologies in the educational programs for children with normal visual functions and with ophthalmopathology. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2020;75(2):144–153 (in Russ.). DOI: 10.15690/vramn1186.
21. Coles-Brennan C., Sulley A., Young G. Management of digital eye strain. Clin Exp Optom. 2019;102(1):18–29. DOI: 10.1111/cxo.12798.
22. Valagin A., Kolesnikova K., Mal'kov D., Merzlyakov R. Laptops and high-speed Internet are registered in rural schools. (Electronic resource.) URL: https://rg.ru/2020/08/25/reg-sibfo/noutbuki-i-skorostnoj-internet-propisalis-v-selskih-shkolah.html (access date: 01.02.2022) (in Russ.).
23. Ayzyatova M.V., Aleksandrova I.E., Mirskaya N.B. et al. The impact of using interactive panels in the learning process on the main parameters of the indoor school environment. Public health and life environment — PH&LE. 2021;2(335):17–23 (in Russ.). DOI: 10.35627/2219-5238/2021-335-2-15-21.
24. Stepanova M.I., Berezina N.O., Polenova M.A., Alexandrova I.E. Assessing the well-being of schoolchildren in the classroom using interactive panels. Problems of school and university medicine and health. 2020;(1):22–27 (in Russ.).
25. Unified methodology for hygienic study of the organization of conditions and training sessions using computers. Guidelines. Serdyukovskaya G.N., ed. M.; 1987 (in Russ.).
26. Mantrova I.N. Methodological guide to psychophysiological and psychological diagnostics. Ivanovo: OOO "Neyrosoft"; 2010 (in Russ.).
27. Otdel'nova K.A. Determination of the required number of observations in complex socio-hygienic studies. In: Comprehensive socio-hygienic and clinical and social research. Lisitsyn Yu.P., eds. M.: 2 MOGMI; 1980 (in Russ).
28. Grjibovsky A.M. Analysis of three and more independent groups of quantitative data. Human ecology. 2008;3:50–58 (in Russ.).
29. Stepanova M.I., Aleksandrova I.E., Sazanyuk Z.I. et al. Hygienic regulation of the use of electronic educational resources in the modern school. Hygiene and sanitation. 2015;94(7):64–68 (in Russ.).
30. Kang Y.Y., Wang M.J., Lin R. Usability evaluation of e-books. Displays. 2009;30(2):49–52. DOI: 10.1016/j.displa.2008.12.002.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александрова Ирина Эрнстовна — *д.м.н., заведующая лабораторией НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-8664-1866.*

Айзятова Марина Викторовна — *соискатель НИИ гигиены и охраны здоровья детей и подростков ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России; 119991, Россия, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1; врач по общей гигиене отдела гигиены детей и подростков филиала ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в городе Москве» в СВАО города Москвы; 129327, Россия, Москва, ул. Летчика Бабушкина, д. 19/1; ORCID iD 0000-0003-0381-3253.*

Контактная информация: *Александрова Ирина Эрнстовна, e-mail: accialex@yandex.ru.*

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

Конфликт интересов *отсутствует.*

Статья поступила *28.02.2022.*

Поступила **после рецензирования** *25.03.2022.*

Принята в печать *19.04.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Irina E. Alexandrova — *Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of the Research Institute of Hygiene and Health Protection of Children and Adolescents, National Medical Research Center for Children's Health; 1 bldn. 2, Lomonosovsky Av., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8664-1866.*

Marina V. Aizatova — *candidate of the Research Institute of Hygiene and Health Protection of Children and Adolescents, National Medical Research Center for Children's Health; 1 bldn. 2, Lomonosovsky Av., Moscow, 119991, Russian Federation; hygiene specialist of the Department of Hygiene of Children and Adolescents, Moscow Center of Hygiene and Epidemiology; 19/1 Letchika Babushkina str., Moscow, 129327, Russia Federation; ORCID iD 0000-0003-0381-3253.*

Contact information: *Irina E. Alexandrova, e-mail: accialex@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 *28.02.2022.*

Revised *25.03.2022.*

Accepted *19.04.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-164-168

Оценка эффективности применения отечественных биосимиляров инсулина для лечения сахарного диабета 1 типа у подростков

В.В. Платонов[1,2], Т.А. Дубинина[1], Е.М. Патракеева[3], А.М. Резвых[2], Н.В. Казаченко[1]

[1]СПб ГБУЗ ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса, Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[3]ООО КДФ-СПб (Клиника Доктора Фомина Санкт-Петербург), Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить возможное влияние смены терапии оригинальными препаратами инсулина лизпро и гларгин на терапию с использованием отечественных биосимиляров на показатели гликемического контроля у подростков с сахарным диабетом 1 типа (СД1).

Материал и методы: проведено 24-недельное обсервационное клиническое исследование. Обследовано 24 подростка с СД1 в возрасте от 12 до 15 лет (средний возраст 13,4±1,1 года) — 13 мальчиков (54,2%, средний возраст 13,1±1,1 года) и 11 девочек (45,8%, средний возраст 13,0±0,9 года). Длительность заболевания составляла 4,0±1,1 года у мальчиков и 4,3±1,8 года у девочек. Инсулинотерапия проводилась оригинальными препаратами инсулина лизпро и гларгин в режиме многократных ежедневных инъекций. Перевод на инсулинотерапию отечественными биосимилярами осуществлялся в соотношении 1:1, корректировали дозу пациенты самостоятельно. Контроль показателей гликемии осуществлялся системой флэш-мониторирования гликемии. Оценивалось время в целевом диапазоне (TIR), время выше целевого диапазона (TAR), время ниже целевого диапазона (TBR) и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на фоне терапии оригинальными препаратами инсулина и через 3 и 6 мес. после перевода на терапию отечественными биосимилярами.

Результаты исследования: через 3 и 6 мес. после перевода подростков с СД1 на терапию отечественными биосимилярами инсулина были получены данные, указывающие на отсутствие клинически значимого ухудшения показателей гликемического контроля: уровень HbA1c через 3 мес. — 7,6±1,1%, через 6 мес. — 7,5±0,9% (p>0,05); TIR через 3 мес. — 65,1±10,6%, через 6 мес. — 66,5±10,7% (p>0,05); TAR через 3 мес. — 26,8±10,9%, через 6 мес. — 25,5±11,1% (p>0,05); TBR через 3 мес. — 8,1±4,3%, через 6 мес. — 7,9±4,5% (p>0,05). Статистически достоверных различий в исследуемых показателях между мальчиками и девочками через 3 и 6 мес. после смены инсулинотерапии не отмечалось. Суточная доза инсулина за период наблюдения достоверно не изменилась: через 3 мес. она составила 1,4±0,3 ед/кг, через 6 мес. — 1,3±0,3 ед/кг.

Заключение: применение отечественных биосимиляров инсулина лизпро и гларгин для лечения подростков с СД1 не сопровождается увеличением суточной дозы инсулина и ухудшением таких показателей гликемического контроля, как уровень HbA1c, TIR, TAR, TBR.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа, инсулин, биосимиляры, лизпро, гларгин, гликированный гемоглобин, гликемический контроль, время в целевом диапазоне.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Платонов В.В., Дубинина Т.А., Патракеева Е.М. и др. Оценка эффективности применения отечественных биосимиляров инсулина для лечения сахарного диабета 1 типа у подростков. РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):164–168. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-164-168.*

Efficacy of Russian insulin biosimilars for type 1 diabetes in adolescents

V.V. Platonov[1,2], T.A. Dubinina[1], E.M. Patrakeeva[3], A.M. Rezvykh[2], N.V. Kazachenko[1]

[1]K.A. Raukhfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies, St. Peterburg, Russian Federation
[2]St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
[3]Dr. Fomin's Clinics in St. Petersburg, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the potential effect of switching from original insulins (lispro and glargine) to Russian biosimilars on glycemic control in adolescents with type 1 diabetes (T1D).

Patients and Methods: this 24-week observational clinical trial enrolled 24 adolescents with T1D aged 12–15 (mean age 13.4±1.1 years), 13 boys (54.2%, mean age 13.1±1.1 years) and 11 girls (45.8%, mean age 13.0±0.9 years). Disease duration was 4.0±1.1 years in boys and 4.3±1.8 years in girls. Insulin therapy included original multiple daily injections (MDI) of insulins lispro and glargine. Patients were switched to biosimilars at a ratio of 1:1, doses were adjusted by the patients themselves. Blood sugar levels were measured by flash glucose monitoring (FGM). Time in the target range (TIR), time above the target range (TAR), time below the target range (TBR), and glycated hemoglobin (HbA1c) in the original insulin therapy and 3 and 6 months after switching to Russian biosimilars were evaluated.

Results: three and six months after switching of T1D adolescents to Russian biosimilars, no clinically significant worsening of glycemic control parameters was reported, i.e., HbA1c (3 months) 7.6±1.1%, HbA1c (6 months) 7.5±0.9% (p>0.05), TIR (3 months) 65.1±10.6%, TIR (6 months) 66.5±10.7% (p>0.05), TAR (3 months) 26.8±10.9%, TAR (6 months) 25.5±11.1% (p>0.05), TBR (3 months) 8.1±4.3%, TBR (6 months) 7.9±4.5%

(p>0,05). No significant differences in the parameters studied between boys and girls 3 and 6 months after therapy switching were reported. No significant changes in the total daily Insulin dose (TDI) were reported, i.e., TDI (3 months) 1.4±0.3 U/kg, TDI (6 months) 1.3±0.3 U/kg.
Conclusion: Russian biosimilars of insulins lispro and glargine for T1D in adolescents are not associated with either an increase in TDI or worsening of glycemic control parameters, e.g., HbA1c, TIR, TAR, and TBR.
KEYWORDS: type 1 diabetes, insulin, biosimilars, lispro, glargine, glycated hemoglobin, glycemic control, time in the range.
FOR CITATION: *Platonov V.V., Dubinina T.A., Patrakeeva E.M. et al. Efficacy of Russian insulin biosimilars for type 1 diabetes in adolescents. Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):165–168 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-165-168.*

Введение

Сахарный диабет 1 типа (СД1) — это тяжелое хроническое аутоиммунное заболевание, требующее постоянной инсулинотерапии для поддержания показателей гликемического контроля в диапазонах, снижающих риски развития и прогрессирования специфических осложнений [1]. Прогресс в области медицинских технологий в значительной мере изменил прогноз течения многих тяжелых заболеваний. Так, в свое время открытие инсулина Ф. Бантингом и Ч. Бестом полностью перевернуло существовавшие представления и подходы к лечению сахарного диабета. Однако полный химический синтез человеческого инсулина был осуществлен только в 1974 г., а первые генно-инженерные человеческие инсулины получили одобрение на клиническое использование в 1982 г. [2]. Современные инсулины относятся к классу лекарственных средств, производимых с помощью биотехнологий.

Истечение срока патентной защиты оригинального биопрепарата открывает возможность для создания его версии, или биосимиляра (англ.: biological drug — биологический препарат и similar — похожий). Стремительное появление биосимиляров инсулина вызывает значительный научный и клинический интерес отчасти потому, что в отличие от типичного низкомолекулярного продукта инсулин имеет четко определенные первичную, вторичную и третичную структуры, которые оказывают решающее влияние на его биологическое действие [3]. Вариации в процессе производства могут оказывать заметное влияние как на безопасность, так и на эффективность инсулина [4, 5], и различия в его составе могут привести к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики [6].

Биосимиляр инсулина является биоэквивалентным, если доказана сопоставимость с референтным инсулином на всех этапах доклинических и клинических исследований. Клинические исследования биосимиляров у детей не проводятся ни в Российской Федерации, ни в странах с высоким уровнем регулирования. Такой подход к исследованиям биосимиляров инсулина закреплен в международных руководствах Европейского медицинского агентства (EMEA, Европейский союз) [7] и Комиссии по контролю за качеством пищевых и лекарственных средств (FDA, США) [8]. Российское законодательство полностью синхронизировано с европейскими стандартами в отношении подходов к оценке биоэквивалентности биоподобных препаратов [9].

Под биоэквивалентностью лекарственного препарата понимается достижение сопоставимых показателей скорости всасывания, степени поступления к месту действия и скорости выведения одного или нескольких обладающих фармакологической активностью действующих веществ при использовании лекарственного препарата для медицинского применения, имеющих одно международное непатентованное (или химическое, или группировочное) наименование, в эквивалентных дозировках и при одинаковом способе введения [3]. Однако нужно учитывать и тот факт, что клинические эффекты, индуцированные одной и той же дозой одного и того же инсулина, имеют различия не только у разных людей (межиндивидуальная вариабельность действия), но и у одного человека (интраиндивидуальная вариабельность действия). Эти различия могут быть связаны со скоростью абсорбции, метаболизма (фармакокинетический аспект вариабельности) и действия инсулина (фармакодинамический аспект).

Высокая вариабельность кинетики и действия инсулина может затруднять подбор доз и повышать риски развития гипогликемий [10]. Поэтому при сравнении биосимиляра с оригинальным инсулином EMA требует приводить результаты эугликемического гиперинсулинемического клэмпа [7].

В течение последних лет в некоторых регионах Российской Федерации происходит замена оригинальных препаратов инсулина на биосимиляры, что сопровождается возрастающим числом родительских страхов и тревог, касающихся эффективности и безопасности такой смены инсулинотерапии.

Успешное внедрение биосимиляров зачастую зависит от согласия пациента. Исследования [11–13] показывают, что некоторые пациенты негативно относятся к биоаналогам и не желают отказываться от оригинальных препаратов. Негативное восприятие основано на убеждении, что биоаналоги не соответствуют стандартам качества, безопасности и эффективности [11, 13]. Пациенты также сообщают об опасениях по поводу перехода на биосимиляр без предварительного обсуждения с лечащим врачом [12] и считают, что более низкая стоимость связана с более низким качеством [11]. Негативное восприятие способно вызывать реакцию ноцебо и усиливать преднамеренное несоблюдение режима лечения, что в итоге приводит к напрасной трате ресурсов здравоохранения [14]. В другом, уже маркетинговом исследовании [15] среди пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа примерно 66% респондентов сообщили, что они согласны перейти на гипотетический менее дорогой биоаналог инсулина, рекомендованный их лечащим врачом, если он будет таким же безопасным и эффективным, как и оригинальный препарат.

Исследований, описывающих применение биосимиляров инсулина у детей, в настоящее время критически мало не только в отечественных, но и в зарубежных источниках, поэтому описание реального клинического опыта является остроактуальным.

Цель исследования: изучить возможное влияние смены терапии оригинальными препаратами инсулина на терапию с использованием отечественных биосимиляров аналога инсулина гларгин (баиГ) и лизпро (баиЛ) на показатели гликемического контроля у подростков с СД1.

Материал и методы

Проведено 24-недельное обсервационное клиническое исследование на базе Городского детского эндокринологического центра Санкт-Петербурга. В исследование были

включены подростки с СД1, получающие инсулинотерапию в режиме многократных ежедневных инъекций (МЕИ), со стажем заболевания более 1 года, использующие для контроля гликемии систему флэш-мониторирования гликемии (ФМГ). *Критерии исключения:* нарушения функции печени, почек, надпочечниковая недостаточность, целиакия, нарушение функции щитовидной железы, наличие анемии, эпизода диабетического кетоацидоза или тяжелой гипогликемии в течение последнего года. Обследовано 24 подростка с СД1 в возрасте от 12 до 15 лет (средний возраст 13,4±1,1 года) — 13 мальчиков (54,2%, средний возраст 13,1±1,1 года) и 11 девочек (45,8%, средний возраст 13,0±0,9 года). Длительность заболевания составляла 4,0±1,1 года у мальчиков и 4,3±1,8 года у девочек. Инсулинотерапия проводилась оригинальными препаратами инсулина баиЛ и баиГ в режиме МЕИ. Перевод на инсулинотерапию биосимилярами осуществлялся в соотношении 1:1, корректировали дозу пациенты самостоятельно. Контроль показателей гликемии осуществлялся системой ФМГ. Оценивалось время в целевом диапазоне (TIR) 3,9–10,0 ммоль/л, время выше целевого диапазона (TAR) >10,0 ммоль/л, время ниже целевого диапазона (TBR) <3,9 ммоль/л и уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) на фоне терапии оригинальными препаратами инсулина и через 3 и 6 мес. после перевода на терапию отечественными биосимилярами инсулина баиЛ (РинЛиз®) и баиГ (РинГлар®).

Уровень HbA1c оценивался иммунохимическим методом. Параметры TIR, TAR и TBR рассчитывались автоматически и оценивались согласно Международному консенсусу по использованию систем непрерывного мониторирования гликемии и времени в целевом диапазоне по отчетам стандартного амбулаторного профиля глюкозы [16].

Дополнительного структурированного обучения в специализированных школах диабета не проводилось.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.6.5. Количественные 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). Количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). Категориальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования

По результатам отчетов системы ФМГ подростки с СД1 имели следующие исходные показатели гликемического контроля: TIR 64,7±11,1%, TAR 26,3±12,2%, TBR 8,9±4,8%, HbA1c 7,7±1,1%. Гендерных различий в исследуемых показателях не отмечалось: уровень HbA1c у мальчиков — 7,78±1,39%, у девочек — 7,70±0,76% (p>0,05); TIR у мальчиков — 65,8±13,1%, у девочек — 63,5±8,6% (p>0,05); TAR у мальчиков — 24,8±13,8%, у девочек — 28,0±10,3% (p>0,05); TBR у мальчиков — 9,3±5,4%, у девочек — 8,4±4,2% (p>0,05). Суточная доза инсулина (СДИ) составила у мальчиков 1,2±0,4 ед/кг, у девочек 1,4±0,3 ед/кг (p>0,05).

Через 3 и 6 мес. после перевода на терапию с использованием отечественных биосимиляров баиЛ и баиГ у детей не отмечалось статистически значимых различий в исследуемых показателях гликемического контроля (табл. 1). СДИ значимо не изменилась. Гендерных различий в исследуемых показателях также не отмечено.

За период наблюдения количество пациентов, достигающих оптимальных показателей гликемического контроля (уровень HbA1c <7,0%, TIR>70%), оставалось без достоверных изменений (табл. 2).

Полученные данные указывают на отсутствие клинически значимого ухудшения показателей гликемического контроля после перевода подростков с СД1 на терапию отечественными биосимилярами баиЛ и баиГ.

Обсуждение

Существует четкое различие между биоподобностью и взаимозаменяемостью — подтверждение биоподобности не означает полной взаимозаменяемости. Биоподобный продукт может иметь такую же эффективность, переносимость и безопасность, что и оригинальный препарат, но для перехода терапии с одного препарата на другой может потребоваться участие врача. Клиницисты, назначающие инсулин, обычно избегают перевода пациентов с одной фор-

Таблица 1. Динамика показателей гликемического контроля через 3 и 6 мес. после начала терапии биосимилярами баиЛ и баиГ (M±SD)

Table 1. Changes in glycemic control parameters 3 and 3 months after starting therapy with biosimilars of insulins lispro and glargine (M±SD)

Показатель Parameter	**Исходно** / At baseline		**Через 3 мес.** / After 3 months		**Через 6 мес.** / After 6 months		p_{0-3-6}
	Мальчики / *Boys*	***Девочки*** / *Girls*	***Мальчики*** / *Boys*	***Девочки*** / *Girls*	***Мальчики*** / *Boys*	***Девочки*** / *Girls*	
TIR, %	65,8±13,1	63,5±8,6	66,7±11,7	63,0±9,4	68,3±11,4	64,1±9,6	>0,05
TAR, %	24,8±13,8	28,0±10,3	25,1±12,3	28,9±9,0	23,3±12,0	28,1±9,7	>0,05
TBR, %	9,3±5,4	8,4±4,2	8,2±4,8	8,0±3,8	7,8±4,8	7,7±4,4	>0,05
HbA1c, %	7,7±1,3	7,7±0,7	7,6±1,1	7,6±0,8	7,5±1,2	7,5±0,8	>0,05
СДИ, ед/кг TDI, U/kg	1,2±0,4	1,4±0,3	1,3±0,4	1,5±0,2	1,2±0,6	1,3±0,2	>0,05

Таблица 2. Количество пациентов, достигающих целевых значений гликемического контроля (n (%))

Table 2. Number of patents achieving target values of glycemic control parameters (n (%))

Показатель Parameter	Исходно At baseline	Через 3 мес. After 3 months	Через 6 мес. After 6 months	p
TIR<70%	17 (70,8)	16 (66,7)	15 (62,5)	0,223
TIR>70%	7 (29,2)	8 (33,3)	9 (37,5)	0,223
HbA1c<7%	7 (29,2)	8 (33,3)	6 (25,0)	0,472
HbA1c>7%	17 (70,8)	16 (66,7)	18 (75,0)	0,472

мы инсулина на другую без веской причины, так как смена инсулинов, как правило, сопровождается необходимостью коррекции дозы базального и прандиального инсулинов, что в ряде случаев приводит к увеличению частоты эпизодов гипогликемии [17].

У некоторых пациентов с СД1 часто развивается психологическая зависимость от конкретного типа инсулина, обусловленная страхом возможной нестабильности уровня глюкозы при смене препарата инсулина [18]. Часть из них убеждена, что смена режима терапии может привести к заметному ухудшению контроля уровня глюкозы, что сопровождается ухудшением качества жизни и увеличением потребности в медицинской помощи в долгосрочной перспективе [19].

Таким образом, пациенты обычно не желают переходить на другую форму инсулина без веской причины. Обозначение взаимозаменяемости (гарантия того, что действие инсулина идентично, а не просто похоже на действие исходного инсулина) делает взгляд на такие изменения более позитивным.

Результатом нашего исследования стали сопоставимые с исходным уровни HbA1c через 3 и 6 мес. после начала терапии биосимилярами. Схожие результаты получены в исследовании T.C. Blevins et al. [20], в котором была продемонстрирована одинаковая эффективность на фоне применения оригинального гларгина и при переводе пациентов на биоаналог (биосимиляр) LY IGlar (24 нед. наблюдения) по показателям HbA1c.

Проведенные исследования [21–23] подтвердили, что не отмечалось статистически значимых различий в частоте гипогликемий между группой пациентов, получавших биоаналог (биосимиляр) гларгина MYL-1501D, и контрольной группой, находящейся на терапии оригинальным гларгином. C. Kapitza et al. [21] продемонстрировали, что участники, несколько раз переключавшиеся между эталонным гларгином и его биоаналогом (биосимиляром) MYL-1501D, достигали аналогичного контроля уровня глюкозы с аналогичным профилем безопасности.

В исследовании SORELLA 1 [22] показана не меньшая эффективность биосимиляра лизпро SAR342434 (SA-Lis) в снижении уровня HbA1c по сравнению с оригинальным препаратом. Кроме того, было проведено исследование [23] по безопасности и совместимости SAR342434 (SA-Lis) у взрослых, получающих инсулинотерапию методом постоянной подкожной инфузии. По его результатам в 2017 г. Комитет EMA по медицинским продуктам для человека вынес положительное заключение и разрешил продажу SA-Lis в Европе.

Все эти исследования продемонстрировали одинаковую эффективность и безопасность терапии при переходе с оригинального инсулина на биоаналог (биосимиляр).

Поскольку показатели HbA1c не отражают краткосрочных колебаний гликемии, данные непрерывного мониторирования гликемии и ФМГ в дополнение к показателям HbA1c могут предоставить более полную картину гликемии и ее вариабельности при попытках понять гликемические паттерны и в итоге оптимизировать контроль. Поэтому одной из целей нашего исследования была оценка влияния терапии биосимилярами баиЛ и баиГ на показатели TIR, TAR и TBR, величина которых коррелирует с уровнем HbA1c [24]. Полученные результаты продемонстрировали достижение не худших показателей TIR, TAR и TBR при использовании биосимиляров баиЛ и баиГ по сравнению с терапией оригинальными препаратами.

Заключение

Несмотря на бурный прогресс в области диабетологических технологий, достижение оптимальных показателей гликемического контроля остается серьезным вызовом не только для пациентов с СД1 и их семей, но и для специалистов здравоохранения [25]. Известно, что наиболее уязвимым с точки зрения компенсации нарушений углеводного обмена является подростковый возраст — возраст когнитивного, психосоциального и физического созревания, с началом которого гликемический контроль часто значимо ухудшается, несмотря на сопутствующее увеличение доз инсулина [26]. Поэтому любые изменения инсулинотерапии, будь то смена метода введения (режим МЕИ или постоянная подкожная инфузия) или замена препарата, должны быть максимально деликатными и щадящими.

Полученные нами данные указывают на отсутствие клинически значимого ухудшения показателей гликемического контроля после перевода подростков с СД1 на терапию отечественными биосимилярами баиЛ и баиГ, что предполагает возможность их безопасного и эффективного применения у данной категории пациентов.

Литература / References

1. Nathan D.M., Genuth S., Lachin J. et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329(14):977–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
2. Hilgenfeld R., Seipke G., Berchtold H., Owens D.R. The evolution of insulin glargine and its continuing contribution to diabetes care. Drugs. 2014;74(8):911–927. DOI: 10.1007/s40265-014-0226-4.
3. Gough S. Biosimilar insulins: opportunities and challenges. Practical Diabetes. 2013;30(4):146–147a. DOI: 10.1002/pdi.1763.
4. DeVries J.H., Gough S.C., Kiljanski J., Heinemann L. Biosimilar insulins: a European perspective. Diabetes Obes Metab. 2015;17(5):445–451. DOI: 10.1111/dom.12410.
5. June J., Pollom R.K., Hadjiyianni I. et al. Biosimilar insulins: What do you need to know? Intern Diabetes Nursing. 2017;14:1:32–35. DOI: 10.1080/20573316.2017.1340246.
6. Blandizzi C.M., Lapadula G. Comparing Originator Biologics and Biosimilars: A Review of the Relevant Issues. Clinical therapeutics. 2017;39(5):1026–1039. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.03.014.
7. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant human insulin and insulin analogues 26 February 2015 EMEA/CHMP/BMWP/32775/2005_Rev. 1 Committee for Medicinal products for Human Use. (Electronic resource.) URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-non-clinical-clinical-development-similar-biological-medicinal-products-containing_en-0.pdf (access date: 15.01.2022).

8. Carter A.W. FDA-approved biosimilar insulin: good enough for critical care, adulterated, or counterfeit? How can we tell? J Diabetes Sci Technol. 2014;8(5):1052–1054. DOI: 10.1177/1932296814539275.
9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Петеркова В.А. и др. Проект рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по применению биосимиляров инсулина. Сахарный диабет. 2021;24(1):76–79.
[Dedov I.I., Shestakova M.V., Peterkova V.A. et al. Russian association of endocrinologist draft recommendation on insulin biosimilars using. Diabetes mellitus. 2021;24(1):76–79 (in Russ.)].
10. Kovatchev B. Glycemic Variability: Risk Factors, Assessment, and Control. J Diabetes Sci Technol. 2019;13(4):627–635. DOI: 10.1177/1932296819826111.
11. Wilkins A.R., Venkat M.V., Brown A.S. et al. Patient perspectives on biosimilar insulin. J Diabetes Sci Technol. 2014;8:23–25. DOI: 10.1177/19322 96813515132.
12. Attara G., Bressler B., Bailey R. et al. Canadian patient and caregiver perspectives on subsequent entry biologics/biosimilars for infammatory bowel disease. Gastroenterol. 2016;150:443–444. DOI: 10.1016/ s0016-5085(16)31540-2.
13. Ighani A., Wang J.Y., Manolson M.F. An evaluation of psoriasis patient perceptions and understanding of biosimilars: A Canadian survey comparing biologic and nonbiologic users. J Cutan Med Surg. 2018;22:365–367. DOI: 10.1177/1203475417746337.
14. Rezk M.F., Pieper B. Treatment outcomes with biosimilars: Be aware of the nocebo efect. Rheumatol Ther. 2017;4:209–218. DOI: 10.1007/s40744-017-0085-z.
15. Heinemann L. Biosimilar insulins. Expert Opin Biol Ther. 2012;12(8):1009–1016. DOI: 10.1517/14712598.2012.688024.
16. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. Diabetes Care. 2019;42(8):1593–1603. DOI: 10.2337/dci19-0028.
17. Rodriguez-Stanley J., Zilioli S., Idalski Carcone A. et al. Naturalistically observed interpersonal problems and diabetes management in older adolescents and young adults with type 1 diabetes. Psychol Health. 2021;4:1–16. DOI: 10.1080/08870446.2021.1960345.
18. Ohno Y., Seki T., Kojima Y. et al. Investigation of factors that cause insulin precipitation and/or amyloid formation in insulin formulations. J Pharm Health Care Sci. 2019;5:22. DOI: 10.1186/s40780-019-0151-5.
19. Blevins T.C., Dahl D., Rosenstock J. et al. Efficacy and safety of LY2963016 insulin glargine compared with insulin glargine (Lantus®) in patients with type 1 diabetes in a randomized controlled trial: the ELEMENT 1 study. Diabetes Obes Metab. 2015;17(8):726–733. DOI: 10.1111/dom.12496.
20. Blevins T.C., Barve A., Raiter Y. et al. Efficacy and safety of MYL-1501D versus insulin glargine in people with type 1 diabetes mellitus: Results of the INSTRIDE 3 phase 3 switch study. Diabetes Obes Metab. 2020;22(3):365–372. DOI: 10.1111/dom.13904.
21. Kapitza C., Nowotny I., Lehmann A. et al. Similar pharmacokinetics and pharmacodynamics of rapid-acting insulin lispro products SAR342434 and US- and EU-approved Humalog in subjects with type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2017;19(5):622–627. DOI: 10.1111/dom.12856.
22. Garg S.K., Wernicke-Panten K., Rojeski M. et al. Efficacy and Safety of Biosimilar SAR342434 Insulin Lispro in Adults with Type 1 Diabetes Also Using Insulin Glargine-SORELLA 1 Study. Diabetes Technol Ther. 2017;19(9):516–526. DOI: 10.1089/dia.2017.0117.
23. Phelan H., King B., Anderson D. et al. Young children with type 1 diabetes can achieve glycemic targets without hypoglycemia: Results of a novel intensive diabetes management program. Pediatr Diabetes. 2018;19(4):769–775. DOI: 10.1111/pedi.12644.
24. Beck R.W., Bergenstal R.M., Riddlesworth T.D. et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials. Diabetes Care. 2019;42(3):400–405. DOI: 10.2337/dc18-1444.
25. Kuritzky L., Reid T.S., Wysham C.H. Practical Guidance on Effective Basal Insulin Titration for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2019;37(4):368–376. DOI: 10.2337/cd18-0091.
26. Vanelli M., Chiarelli F., Chiari G., Tumini S. Relationship between metabolic control and quality of life in adolescents with type 1 diabetes. Report from two Italian centres for the management of diabetes in childhood. Acta Biomed. 2003;74(Suppl 1):13–17. PMID: 12817795.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Платонов Вадим Валерьевич — *к.м.н., врач — детский эндокринолог Городского детского эндокринологического центра СПб ГБУЗ ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса; 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8; ассистент кафедры детских болезней им. И.М. Воронцова ФПВ и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0003-0923-6223.*

Дубинина Татьяна Александровна — *главный внештатный детский эндокринолог г. Санкт-Петербурга, заведующая Городским детским эндокринологическим центром СПб ГБУЗ ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса; 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8.*

Патракеева Евгения Михайловна — *главный врач ООО КДФ-СПб (Клиника Доктора Фомина Санкт-Петербург); 191014, Россия, г. Санкт-Петербург, пер. Басков, д. 2, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-0903-6395.*

Резвых Анастасия Михайловна — *врач-педиатр, клинический ординатор ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.*

Казаченко Наталья Васильевна — *к.м.н., врач — детский эндокринолог Городского детского эндокринологического центра СПб ГБУЗ ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса; 191036, Россия, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр-т, д. 8; ORCID iD 0000-0002-1079-6378.*

Контактная информация: *Платонов Вадим Валерьевич, e-mail: v_platonov@mail.ru.*

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

Конфликт интересов *отсутствует.*

Статья поступила *06.02.2022.*

Поступила **после рецензирования** *02.03.2022.*

Принята в печать *29.03.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Vadim V. Platonov — *C. Sc. (Med.), pediatric endocrinologist, City Children Endocrinological Center of the K.A. Raukhfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Peterburg, 191036, Russian Federation; assistant of the I.M. Vorontsov Department of Children's Diseases of the Faculty of Post-Institute and Additional Professional Education, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Peterburg, 194100, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0923-6223.*

Tatyana A. Dubinina — *Chief Visiting Pediatric Endocrinologist of St. Petersburg, Head of the City Children Endocrinological Center of the K.A. Raukhfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Peterburg, 191036, Russian Federation.*

Evgeniya M. Patrakeeva — *Head Doctor, Dr. Fomin's Clinics in St. Petersburg; 2 build. 1, Baskov lane, St. Petersburg, 191014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0903-6395.*

Anastasiya M. Rezvykh — *pediatrician, clinical resident, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation.*

Natalya V. Kazachenko — *C. Sc. (Med.), pediatric endocrinologist, City Children Endocrinological Center of the K.A. Raukhfus Children's City Multidisciplinary Clinical Center of High Medical Technologies; 8, Ligovskiy av., St. Peterburg, 191036, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1079-6378.*

Contact information: *Vadim V. Platonov, e-mail: v_platonov@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 *06.02.2022.*

Revised *02.03.2022.*

Accepted *29.03.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-169-172

Ограниченная склеродермия у новорожденного ребенка (случай из практики)

Н.И. Ахмина[1], П.С. Уткин[2], М.П. Шалатонин[3], Ж.Л. Чабаидзе[1], А.А. Дементьев[1], А.Л. Заплатников[1]

[1]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ ДИКБ № 6 ДЗМ, Москва, Россия
[3]ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ
Склеродермия — редкая патология в педиатрической практике, хотя и занимает 3-е место после ювенильного идиопатического артрита и системной красной волчанки среди всех ревматических заболеваний детского возраста. При этом варианты врожденной склеродермии (ВС) рассматриваются как казуистика, так как в мировой литературе до настоящего времени имеются лишь единичные описания таких случаев. Этиология ВС неизвестна. Основными патогенетическими звеньями заболевания являются: повреждение сосудистого русла, дисфункция иммунной системы с нарушением регуляции высвобождения цитокинов и измененный синтез коллагена с пролиферацией фибробластов и последующим развитием фиброза. В статье приведено описание клинического случая склеродермии у новорожденного ребенка с врожденной локализованной нодулярной формой, клинические проявления которой были выявлены уже при рождении. Описаны трудности верификации диагноза на основании клинических и рутинных лабораторно-инструментальных исследований. Подчеркивается роль современных морфологических исследований, ввиду отсутствия специфических лабораторных тестов, в установлении диагноза склеродермии у новорожденного ребенка. Также представлен краткий обзор литературы, посвященной проблеме ВС.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: врожденная склеродермия, дети, диагностика, дифференциальная диагностика, морфологические исследования.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Ахмина Н.И., Уткин П.С., Шалатонин М.П. и др. Ограниченная склеродермия у новорожденного ребенка (случай из практики). РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):169–172. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-169-172.*

Localized scleroderma in a newborn (case report)

N.I. Akhmina[1], P.S. Utkin[2], M.P. Shalatonin[3], Zh.L. Chabaidze[1], A.A. Dement'ev[1], A.L. Zaplatnikov[1]

[1]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
[2]Children's Infectious Clinical Hospital No. 6, Moscow, Russian Federation
[3]Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT
Scleroderma is a rare condition in pediatrics although it ranks third (after juvenile idiopathic arthritis and systemic lupus erythematosus) among rheumatic diseases in children. Congenital scleroderma is considered casuistic since only single case reports are available in publications worldwide. The etiology of congenital scleroderma remains elusive. The principal pathogenic mechanisms are vascular network impairment, immune system dysfunction with abnormal regulation of cytokine release and altered collagen synthesis with fibroblast proliferation and fibrosis. This paper describes a newborn girl with congenital localized nodular scleroderma whose clinical presentations were detected at birth. The authors discuss difficulties with the diagnosis based on clinical and routine lab and instrumental tests. The role of modern morphological studies (given the lack of specific lab tests) to diagnose scleroderma in a newborn is emphasized. Finally, this paper provides a brief review of published data on congenital scleroderma.
KEYWORDS: congenital scleroderma, children, diagnostics, differential diagnosis, morphological studies.
FOR CITATION: *Akhmina N.I., Utkin P.S., Shalatonin M.P. et al. Localized scleroderma in a newborn (case report). Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):169–172 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-169-172.*

Введение

Ювенильной склеродермией (ЮС) называют склеродермию, при которой клинические проявления манифестируют в возрасте до 18 лет. ЮС является редкой ревматологической патологией детского возраста. В то же время среди всех аутоиммунных заболеваний соединительной ткани у детей ЮС занимает 3-е место после ювенильного идиопатического артрита и системной красной волчанки. Этиология ЮС остается неизвестной. Основными патогенетическими звеньями заболевания являются: повреждение сосудистого русла, дисфункция иммунной системы с нарушением регуляции высвобождения цитокинов и измененный синтез коллагена с пролиферацией фибробластов и последующим развитием фиброза. Специфические лабораторные тесты, на основании которых можно было бы верифицировать заболевание, до настоящего времени не разработаны. Диагноз устанавливается, как правило, на основании клинико-анамнестических данных и с учетом характерных гистологических признаков, если были проведены морфологические исследования. Учитывая клинические особенности, выделяют системную и ограниченную ЮС. Системная ЮС характеризуется развитием склероза кожи и поражением внутренних органов. При ограниченной ЮС имеет место преимущественное поражение кожи и/или подлежащих тканей с развитием в дальнейшем контрактур и значительно реже — с повреждением костных структур [1–5]. Особо следует отметить,

что в мировой литературе [6–11] имеются описания единичных случаев склеродермии, клинические проявления которой были обнаружены уже при рождении детей (врожденная склеродермия, ВС). Казуистическая частота встречаемости ВС и трудности ее диагностики явились основанием для настоящей публикации.

Клиническое наблюдение

Девочка М. родилась от 39-летней женщины, от 5-й беременности, от 3-х оперативных родов на 39-й неделе гестации. Предыдущие беременности: 1-я — срочные роды; 2-я и 3-я — медицинские аборты; 4-я — оперативные своевременные роды; 5-я — настоящая беременность беременность, которая протекала с токсикозом в I триместре, острой респираторной инфекцией без подъема температуры во II триместре и преэклампсией 1-й степени в III триместре.

В семейном анамнезе: у матери имеются желчнокаменная болезнь, миопия слабой степени, варикозная болезнь вен нижних конечностей, эрозия шейки матки. Во время беременности мать в плановом порядке обследована на сифилис, гепатиты В и С, ВИЧ-инфекцию: результаты отрицательные. Отцу 40 лет, курит. Заболевания кожи и онкологическая патология в семейном анамнезе не установлены. Аллергический анамнез не отягощен.

При рождении: масса 3100 г, длина 50 см, окружность головы 35 см, окружность груди 32 см. Оценка по шкале Апгар 7–8 баллов. Состояние ребенка при рождении средней степени тяжести. При рождении на туловище (грудь, живот, спина), на конечностях и на лице отмечены узловатые образования от 3–5 мм до 25–35 мм в диаметре, плотные, возвышающиеся над уровнем кожи, местами сливающиеся, кожа над ними гиперемирована с синюшным оттенком (рис. 1). Дыхательные и гемодинамические нарушения отсутствовали. В неврологическом статусе — синдром угнетения с элементами возбуждения.

На 2-е сутки жизни девочка переведена из роддома в ГБУЗ ДИКБ № 6 ДЗМ. При поступлении, помимо описанных элементов на коже, был отмечен также гепатолиенальный синдром: печень (по Курлову) +1,5 см, +3,0 см, +1 см; селезенка +2 см. Рефлексы новорожденного вызывались в полном объеме. Учитывая клинические проявления, намеченный план обследования был направлен на проведение дифференциального диагноза между внутриутробными инфекциями, врожденным лейкозом и различными формами генодерматозов. Проведенное комплексное обследование позволило исключить врожденные инфекции и гемобластозы.

На фоне проводимой терапии (амоксициллин/клавуланат, внутривенное введение глюкозосолевых растворов, инозин, пиридоксин, никотинамид, рибофлавин) была отмечена некоторая положительная динамика. Кожные проявления стали менее выраженными, некоторые узлы в области спины, груди, конечностей купировались, на их месте остались пигментные пятна. Крупные узлы имели тенденцию к уменьшению в размерах. В динамике клинических проявлений не было отмечено инфекционного процесса, лабораторные показатели оставались в пределах референсных значений. Аппетит у девочки был хороший, питание усваивала в полном объеме, не срыгивала, весовая кривая — положительная.

Однако диагноз оставался неясным, несмотря на привлечение к курации ребенка врачей разных специальностей.

Рис. 1. Внешний вид кожных покровов новорожденной М.

Fig. 1. Skin appearance of a newborn girl with congenital scleroderma

Учитывая это, была проведена биопсия узла с последующим морфологическим исследованием, которое позволило выявить типичные признаки склеродермии (рис. 2). Принимая во внимание сроки манифестации заболевания и клинико-морфологические особенности, верифицирована ограниченная нодулярная ВС.

Обсуждение

Вопросы, связанные с истинной частотой встречаемости ВС, активно обсуждаются в течение последних 10–15 лет. Это обусловлено тем, что клинические симптомы ВС, обнаруженные при рождении, нередко в течение длительного времени ошибочно трактуются как проявления других заболеваний. Неточная диагностика приводит к существенной задержке назначения адекватной терапии и, как следствие, к прогрессированию заболевания и высокому риску развития осложнений [6–11]. Так, по данным M. Mansour et al. [6], которые проводили международное мультицентровое исследование на протяжении 16 лет (2001–2017 гг.) и смогли выявить 25 педиатрических пациентов с ВС, среднее время от рождения детей с клиническими проявлениями ВС до постановки диагноза составило 2,9 года. При этом у 12 из 25 пациентов к этому времени уже имели место внекожные проявления склеродермии (скелетно-мышечные повреждения отмечены у 80% пациентов, неврологические — у 62%). Аналогичные результаты задержки постановки диагноза представлены и при описании единичных наблюдений ВС [7–11]. Учитывая, что в основе склеродермии лежат аутоиммунные механизмы, а также то, что по-прежнему не исключена вероятность стадийности повреждений различных органов и систем при склеродермии (на ранних стадиях — кожа и подлежащие ткани (ограниченная склеродермия), на поздних — внутренние органы (системная склеродермия)), очень важно своевременно установить диагноз и назначить адекватную терапию [1, 12–16].

Заключение

Все вышесказанное определяет необходимость включать ВС в перечень вероятных заболеваний в тех случаях, когда у новорожденного на коже туловища, и/или конечностей, и/или головы имеют место различные по величине округлые участки гиперемии с цианотичным оттенком

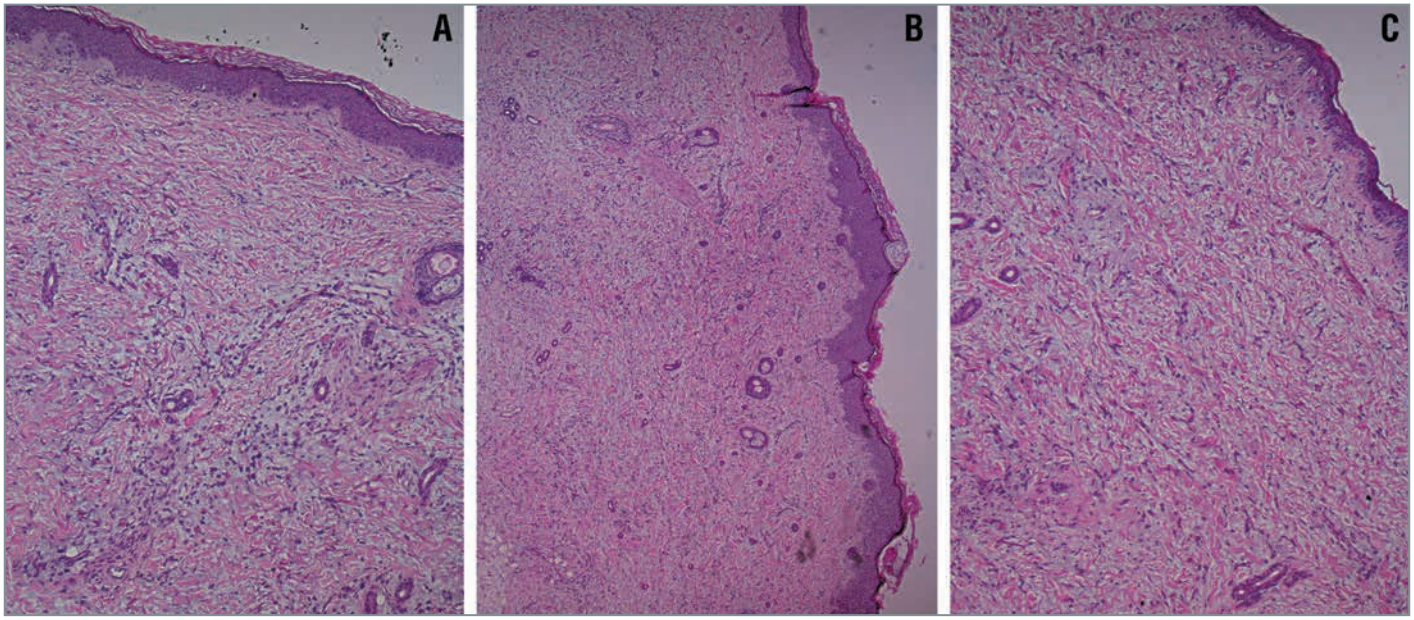


Рис. 2. Микропрепараты узла кожи новорожденной М.: дезорганизация дермы в виде хаотично переплетающихся коллагеновых волокон и фибробластов (А), периваскулярная лимфогистиоцитарная инфильтрация (В), очаги миксоматоза (С). Окраска гематоксилином и эозином. ×200

Fig. 2. Microslides of skin nodle. Disorganization of the derma in the form of chaotically intertwined collagen fibers and fibroblasts (A), perivascular lymphohistiocytic infiltration (B), and locuses of myxomatosis (C). Hematoxylin and eosin stain. ×200

на узловатых образованиях, возвышающихся над уровнем кожи. Учитывая, что специфические лабораторные тесты на ВС до настоящего времени не разработаны, окончательная верификация заболевания основывается на характерных гистологических признаках при морфологическом исследовании микропрепаратов, полученных после проведения биопсии измененных участков кожи и подлежащих тканей.

Литература / References

1. Раупов Р.К., Имельбаев А.И., Костик М.М. Ювенильная локализованная склеродермия с позиции детского ревматолога. Вопросы диагностики. Вопросы современной педиатрии. 2020;19(2):150–161.
[Raupov R.K., Imelbaev A.I., Kostik M.M. Juvenile localized scleroderma from the perspective of a pediatric rheumatologist. Diagnostic issues. Questions of modern pediatrics. 2020;19(2):150–161 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v19i2.2109.
2. Zulian F. Scleroderma in children. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2017;31(4):576–595. DOI: 10.1016/j.berh.2018.02.004.
3. Herrick A.L., Ennis H., Bhushan M. et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. Arthritis Care Res. 2010;62(2):213–218. DOI: 10.1002/acr.20070.
4. Zulian F., Athreya B.H., Laxer R.M. et al. Juvenile Localized cleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology (Oxford). 2006;45(5):614–620. DOI: 10.1093/rheumatology/kei251.
5. Kreuter A., Krieg T., Worm M. et al. German guidelines for the diagnosis and therapy of localized scleroderma. J Dtsch Dermatol Ges. 2016;14(2):199–216. DOI: 10.1111/ddg.12724.
6. Mansour M., Liy Wong C., Zulian F. et al. Natural history and extracutaneous involvement of congenital morphea: Multicenter retrospective cohort study and literature review. Pediatr Dermatol. 2018;35(6):761–768. DOI: 10.1111/pde.13605.
7. Zulian F., Vallongo C., de Oliveira S.K.F. et al. Congenital localized scleroderma. J Pediatr. 2006;149(2):248–251. DOI: 10.1016/j.jpeds.2006.04.052.
8. Joshi A., Al-Mutairi N., Nour-Eldin O. Congenital skin lesions presenting as morphea in a 4-year-old. Pediatr Dermatol. 2006;23(1):94–95. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2006.00182.x.
9. Castańón C.S., Martínez Blanco J., Rodríguez Díaz E. Congenital morphea. An Pediatr (Barc). 2010;73(1):64–65. DOI: 10.1016/j.anpedi.2010.04.004.
10. Lipson J., O'Toole A., Kapur S. Delay in diagnosis of congenital linear scleroderma until adulthood. J Cutan Med Surg. 2015;19(2):156–158. DOI: 10.2310/7750.2014.14028.
11. Tomaszewska K.A., Krzysiek J., Kobusiewicz A. et al. Congenital morphea profunda in a 7-year-old male patient with coexistence of fibrous hamartoma of infancy: a rare case report. Postepy Dermatol Alergol. 2018;35(6):638–640. DOI: 10.5114/ada.2018.77617.
12. Zulian F., Vallongo C., Woo P. et al. Juvenile Scleroderma Working Group of the Pediatric Rheumatology European Society. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. Arthritis Rheum. 2005;52(9):2873–2881. DOI: 10.1002/art.21264.
13. Постников С.С., Нажимов В.П., Фролов А.Б. Редкий случай системной склеродермии у ребенка четырех месяцев. Вопросы современной педиатрии. 2007;6(2):139–142.
[Postnikov S.S., Nazhimov V.P., Frolov A.B. A rare case of systemic scleroderma in a 4-month-old baby. Questions of modern pediatrics. 2007;6(2):139–142 (in Russ.)].
14. Asano Y., Fujimoto M., Ishikawa O. et al. Diagnostic criteria, severity classification and guidelines of localized scleroderma. J Dermatol. 2018;45(7):755–780. DOI: 10.1111/1346-8138.14161.
15. Zulian F., Culpo R., Sperotto F. et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile localised scleroderma. Ann Rheum Dis. 2019;78(8):1019–1024. DOI: 10.1136/annrheumdis-2018-214697.
16. Li S.C., Higgins G.C., Chen M. Extracutaneous involvement is common and associated with prolonged disease activity and greater impact in juvenile localized scleroderma. Rheumatology (Oxford). 2021;60(12):5724–5733. DOI: 10.1093/rheumatology/keab238.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ахмина Наталия Ивановна — *д.м.н., профессор кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-5870-4938.*

Уткин Петр Сергеевич — *врач-дерматолог ГБУЗ ДИКБ № 6 ДЗМ; 125438, Россия, г. Москва, 3-й Лихачевский пер., д. 2Б; ORCID iD 0000-0001-5934-8480.*

Шалатонин Михаил Петрович — *врач патологоанатомического отделения ГБУЗ Морозовская ДГКБ ДЗМ; 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; ORCID iD 0000-0002-9768-9646.*

Чабаидзе Жужуна Лазаревна — *к.м.н., доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.*

Дементьев Александр Анатольевич — *к.м.н., доцент кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-7640-1172.*
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.*
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 *09.03.2022.*
Поступила **после рецензирования** *01.04.2022.*
Принята в печать *26.04.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Nataliya I. Akhmina — *Dr. Sc. (Med.), professor of the Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5870-4938.*
Petr S. Utkin — *dermatologist, Children's Infectious Clinical Hospital No. 6; 2B, 3rd Likhachevskiy lane, Moscow, 125438, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5934-8480.*
Mikhail P. Shalatonin — *pathologist, Morozov Children's City Clinical Hospital; 1/9, 4th Dobryninskiy pass., Moscow, 119049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9768-9646.*
Zhuzhuna L. Chabaidze — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2192-796X.*
Aleksandr A. Dement'ev — *C. Sc. (Med.), associate professor of the Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7640-1172.*
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.*
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 *09.03.2022.*
Revised *01.04.2022.*
Accepted *26.04.2022.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-173-177

Инородные тела в желудке у ребенка 5 лет: особенности клинической симптоматики (клиническое наблюдение)

А.С. Бевз[1], Т.А. Бокова[1,2], Л.М. Елин[1]

[1]ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия
[2]РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ
Инородные тела (ИТ) пищеварительного тракта являются актуальной проблемой современной педиатрии, что обусловлено неспецифичностью клинических симптомов, сложностью сбора анамнеза в силу возраста пациентов, а также низкой настороженностью как родителей, так и медицинских работников. Представлено описание клинического наблюдения диагностики и извлечения множественных ИТ желудка (конгломерат из 100 магнитных шариков размером по 0,3 см) у девочки 5 лет. Ребенок дважды госпитализировался в разные медицинские учреждения с различными направляющими диагнозами. Неспецифичность клинической симптоматики и предъявляемых жалоб способствовала несвоевременной диагностике, первоначальному исключению других, инфекционных (острый гастроэнтерит) и воспалительных (язвенный колит) заболеваний ЖКТ, а также необоснованному назначению лекарственных препаратов, в том числе антибиотиков. Описаны тактика ведения ребенка с магнитными ИТ в желудке и сложности при проведении их эндоскопического удаления. В целом от момента появления первых симптомов до постановки окончательного диагноза прошло более 3 нед. (24 дня). Представленное клиническое наблюдение демонстрирует необходимость тщательного сбора анамнеза и проведения своевременного диагностического поиска с использованием рентгенологических и эндоскопических методов визуализации независимо от возраста ребенка.
КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инородные тела, желудочно-кишечный тракт, дети, магнитные шарики, эндоскопия, рентгенография.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Бевз А.С., Бокова Т.А., Елин Л.М. Инородные тела в желудке у ребенка 5 лет: особенности клинической симптоматики (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2022;5(2):173–177. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-173-177.*

Gastric foreign bodies in a 5-year child: pattern of clinical presentations (case report)

A.S. Bevz[1], T.A. Bokova[1,2], L.M. Elin[1]

[1]M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT
Gastrointestinal foreign bodies (FB) are a relevant issue of present-day pediatrics due to non-specific clinical presentations, difficulties in collecting medical history because of child's age, and low awareness of parents and practitioners. The authors describe a 5-year girl with multiple gastric FBs (a conglomeration of hundred 0.3-cm magnetic balls). The girl was twice admitted to different hospitals with different incoming diagnoses. Non-specific clinical symptoms and complaints resulted in late diagnosis, primary exclusion of other infectious (acute gastroenteritis) and inflammatory (ulcerative colitis) GI disorders, and unreasonable prescription of medications including antibiotics. The authors address the management strategy for gastric magnetic FBs in this child and difficulties with their endoscopic removal. More than three weeks (24 days) had passed from the first symptoms to the final diagnosis. This case report illustrates the need for the accurate collection of medical history and timely diagnostic search using X-ray and endoscopic imaging irrespective of a child's age.
KEYWORDS: foreign bodies, gastrointestinal tract, children, magnetic balls, endoscopy, X-ray.
FOR CITATION: *Bevz A.S., Bokova T.A., Elin L.M. Gastric foreign bodies in a 5-year child: pattern of clinical presentations (case report). Russian Journal of Woman and Child Health. 2022;5(2):173–177 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-173-177.*

Введение

Инородные тела (ИТ) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представляют собой одну из актуальных проблем современной педиатрии, и в частности детской хирургии, что обусловлено неспецифичностью клинических симптомов, сложностью сбора анамнеза в силу возраста пациентов, а также низкой настороженностью как родителей, так и медицинских работников.

По данным Федеральной службы государственной статистики, с 2016 по 2018 г. частота случаев попадания ИТ через естественные отверстия у детей от 0 до 17 лет выросла с 33,7 до 39,8 на 1000 человек [1], однако статистики по отдельным системам и органам не ведется. По данным проспективных наблюдений, средний возраст детей с ИТ составляет 3,7 года, гендерное соотношение 1:1 [2].

Согласно данным литературы до 57% случаев попадания ИТ в ЖКТ протекают бессимптомно [3]. Здесь важно помнить о поведенческих особенностях детей дошкольного возраста, когда познавание и изучение мира происходит в игровой форме и за счет использования всех органов чувств, включая органы вкуса, обоняния и осязания. В таком случае только тщательный сбор анамнеза может привести к правильной диагностической и лечебной тактике.

Единой классификации ИТ ЖКТ не существует, однако Д.В. Донской и соавт. [4] предложили рабочую классификацию, согласно которой ИТ делятся на инертные, химически активные, физически активные, механически активные и с комбинированным воздействием.

К симптомам ИТ в верхних отделах ЖКТ можно отнести вялость или беспокойство ребенка, снижение аппетита или полный отказ от еды, тошноту, рвоту, боли в животе. В некоторых случаях при ИТ пищевода у детей грудного и преддошкольного возраста возможно появление кашля, что может быть обусловлено анатомическими особенностями (физиологическим сужением пищевода) или большим размером ИТ. Это осложняет диагностический поиск, кроме того, часто данное состояние может скрываться под маской других заболеваний (ОРВИ, бронхиальной астмы и пр.) [3].

Не стоит забывать, что в последние годы отмечается тревожная тенденция изменения характера ИТ: все чаще дети заглатывают магниты и дисковые батарейки, которые могут привести к жизнеугрожающим состояниям [5–7]. Так, по данным ретроспективного наблюдения A.J. Speidel et al. [8], с 2005 по 2017 г. прирост случаев проглатывания кнопочных батареек и магнитных шариков в общем списке ИТ составил 91,5%. Дисковые батарейки за счет своего токсического и электрохимического воздействия могут вызвать ожог слизистой оболочки, некроз, перфорацию вплоть до развития перитонита. Магниты представляют собой опасность физического воздействия, так как в количестве более двух штук за счет намагничивания и фиксации между различными отделами ЖКТ вызывают образование участков ишемии, некроза, перфорации, а иногда и кишечной непроходимости [3–5, 7, 9].

Неспецифичность симптоматики и трудности диагностики демонстрирует представленное клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Девочка К., 5 лет, поступила в педиатрическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с жалобами на учащение дефекаций до 8 раз в сутки, изменение цвета стула до черного, многократную рвоту, повышение температуры тела и снижение аппетита.

Анамнез жизни: девочка родилась от 2-й беременности, протекавшей на фоне ОРЗ на ранних сроках, от вторых естественных родов в срок. Масса тела при рождении 2600 г, рост 48 см. Раннее развитие без особенностей. Аллергоанамнез: до двухлетнего возраста отмечалась сыпь на парацетомол. Из перенесенных заболеваний — ОРВИ (до 3 раз в год), грипп, острый бронхит. Семейный анамнез: у бабушки по материнской линии хронический алкоголизм, у матери язвенная болезнь желудка, старший брат 9 лет, учащийся, здоров. Жилищно-бытовые условия удовлетворительные.

При сборе анамнеза заболевания удалось установить, что за 2 нед. до госпитализации в педиатрическое отделение ЦРБ по месту жительства вечером у девочки появилась слабость, повысилась температура тела до 37,5 °С, она отказалась от еды, отмечались 3 эпизода рвоты, однократный оформленный стул черного цвета без патологических примесей. Ребенок не организован, не посещает детское дошкольное учреждение. Весь день девочка находилась дома, питалась домашней пищей. Никто в ближайшем окружении подобных жалоб не предъявлял.

Был вызван участковый педиатр, который расценил данные жалобы как проявления острого гастроэнтерита и рекомендовал терапию нифуроксазидом и смектитом диоктаэдрическим. На фоне терапии в течение 5 дней повторных эпизодов рвоты и повышения температуры тела отмечено не было, однако по-прежнему отмечался стул черного цвета, без патологических примесей, максимально до 6–8 раз в сутки. Ребенок жалоб на боли в животе не предъявлял, был активным, аппетит не был нарушен. Однако анализ кала дал положительный результат на скрытую кровь, в связи с чем было принято решение о госпитализации девочки в стационар с направляющим диагнозом «кишечная инфекция неуточненная».

Проведено инструментально-лабораторное обследование в условиях педиатрического отделения ЦРБ по месту жительства. В клиническом и биохимическом анализах крови, общем анализе мочи патологических изменений не выявлено. Результат анализа крови на сифилис, вирусные гепатиты В и С отрицательный. В копрологическом анализе отмечается неоформленная консистенция кала, цвет черный, споры грибов в большом количестве, соскоб на энтеробиоз отрицательный. Анализ кала на скрытую кровь дал слабоположительный результат. По данным ультразвукового исследования органов брюшной полости отмечались эхо-признаки перегибов в области тела и шейки желчного пузыря и реактивных изменений в паренхиме поджелудочной железы. За время госпитализации активных жалоб на боли в животе ребенок не предъявлял. При глубокой пальпации отмечалась умеренная болезненность в эпигастральной области и левой половине живота. Однако по-прежнему имелся стул черного цвета, преимущественно оформленный (тип 4 и 5 по Бристольской шкале), визуально примесь крови не наблюдалась. На 3-и сутки нахождения в стационаре (17-е сутки от начала заболевания) у ребенка появилась повторная рвота, температура до 38,6 °С, слабость и снижение аппетита (ребенок отказывался от еды). В последующие дни сохранялась субфебрильная температура (37,0–37,1 °С), вялость, сонливость, тошнота во время приема пищи. Стула в течение 3 дней не было. Эзофагогастродуоденоскопию (ЭГДС) провести не удалось в связи с эмоционально негативной реакцией девочки на исследование. Проводилась инфузионная терапия с введением цефотаксима, этилметилгидроксипиридина сукцината, *per os* ребенок получал глицин, циннаризин, ферментный препарат, экстракт артишока, L-карнитин, аскорбиновую кислоту + рутозид, витамин B_6 — без существенной положительной динамики.

На 22-е сутки от начала заболевания девочка переведена в педиатрическое отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского с направляющим диагнозом: «Язвенный колит. Дисфункция билиарного тракта. Реактивный панкреатит. Вегетососудистая дистония по смешанному типу. Астено-невротическое состояние». При поступлении в отделение состояние ребенка средней тяжести.

Температура тела не повышена. Девочка активная, капризная. Симптомов интоксикации, обезвоживания нет. Сон сохранен. Аппетит снижен. Ребенок правильного телосложения, удовлетворительного питания. Физическое развитие гармоничное, на нижней границе нормы: масса тела 16 кг, рост 103 см. Кожа и видимые слизистые чистые, умеренной влажности. Живот мягкий, умеренно вздут, доступен глубокой пальпации. Печень у края реберной дуги и селезенка не пальпируются. Стула на момент осмотра не было (последний раз стул был за 3 дня до настоящего осмотра). В общем и биохимическом анализах крови показатели в пределах возрастных норм. Кальпротектин в кале <30 мкг/г. Активность α-амилазы в разовой порции мочи в пределах нормы, копрограмма без патологических изменений. Выполнена диагностическая ЭГДС, в ходе которой в средней трети тела желудка по большой кривизне выявлены множественные ИТ (магниты), шарообразной формы, размером до 0,2 см каждый, при этом слизистая оболочка желудка розовая, блестящая, складки извиты, воздухом расправляются. Перистальтика сохранена.

С учетом результатов эндоскопического исследования выполнена обзорная рентгенография брюшной полости для исключения перфорации полого органа, оценки наличия ИТ в кишечнике и с целью определения дальнейшей тактики лечения. На рентгенограммах органов брюшной полости (стоя) в проекции выходного отдела эктазированного желудка определяются тени множественных ИТ (конгломерат магнитов). Постбульбарные отделы свободны, ИТ в просвете не определяются (рис. 1).

При повторной беседе с матерью удалось выяснить, что старший ребенок принес набор магнитных шариков из школы, однако точную дату она назвать не смогла. И так как общее количество шариков в наборе составляло около 300 штук, потерю части из них она не заметила.

Для дальнейшего лечения девочка переведена в детское хирургическое отделение, где проведено экстренное эндоскопическое вмешательство по удалению ИТ из желудка в условиях операционной. В своде желудка визуализированы ранее выявленные ИТ — магнитные шарики размером до 0,3 см, сцепленные между собой в единый конгломерат ~4×2×2 см (рис. 2).

С техническими сложностями (сопротивление в местах физиологических сужений пищевода), с использованием корзинки Дормиа ИТ были поэтапно извлечены из желудка. Интраоперационно выполнено рентгенологическое исследование: ИТ в брюшной полости не визуализируются. Для исключения перфорации верхних отделов ЖКТ выполнена рентгеноскопия пищевода в вертикальном положении и с пероральным введением рентгеноконтрастного средства: акт глотания не нарушен, пищевод свободно проходим, признаков выхода контрастного препарата за пределы пищевода не отмечено. Также интраоперационно девочка осмотрена ЛОР-врачом: травм слизистой оболочки ротоглотки не выявлено, кровотечения нет. С помощью ларингоскопического анестезиологического клинка осмотрена гортань: слизистая оболочка умеренно гиперемирована. Надгортанник не изменен. В гортани интубационная трубка. Травмы слизистой не выявлено, кровотечений нет. Таким образом, эндоскопически было проведено полное удаление ИТ желудка — магнитных шариков в виде конгломерата в количестве 100 штук (рис. 3).

В послеоперационном периоде состояние девочки удовлетворительное. Температура тела не повышалась.

Рис. 1. Обзорная рентгенография брюшной полости (стоя) (тени множественных рентгеноконтрастных ИТ в проекции выходного отдела эктазированного желудка)

Fig. 1. Abdominal X-ray (standing up) shows the shadows of multiple radiopaque FBs at the exit of the ectatic stomach

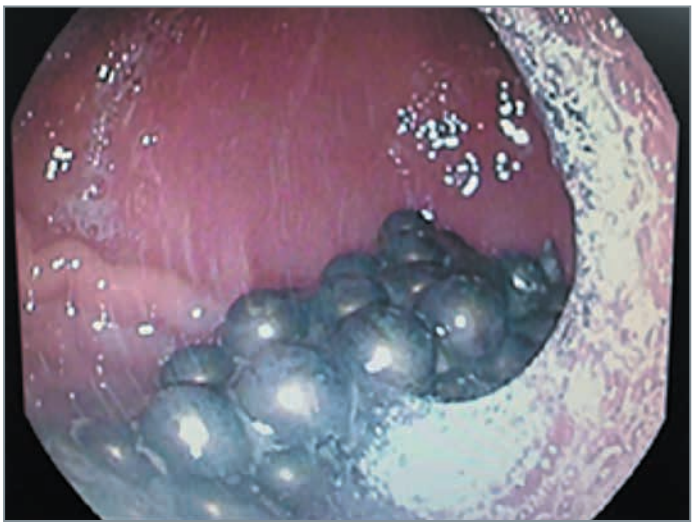


Рис. 2. Множественные ИТ (шарики-магниты) в полости желудка. Эндоскопическая визуализация

Fig. 2. Multiple FBs (magnetic balls) in the stomach (endoscopy)

Диспепсических проявлений не было. Живот мягкий, не напряжен, не вздут, безболезненный при пальпации. Перитонеальных симптомов нет. Перистальтика выслушивается. Стул оформленный, без патологических примесей. Важно отметить, что после удаления ИТ цвет стула нормализовался. Девочка выписана на 3-и сутки под наблюдение педиатра и гастроэнтеролога по месту жительства.

Рис. 3. Удаленные из полости желудка множественные ИТ (шарики-магниты в количестве 100 шт.)

Fig. 3. Multiple FBs removed from the stomach (magnetic balls, 100 pieces)

Обсуждение

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует сложности своевременной диагностики ИТ желудка у ребенка 5 лет, обусловленные неспецифичностью предъявляемых жалоб и клинической симптоматики. Согласно данным анамнеза девочка самостоятельно, без влияния извне последовательно проглотила магнитные шарики (всего 100 штук). Причины, по которым ребенок, психомоторное развитие которого, согласно данным представленной медицинской документации и осмотров специалистов, соответствовало возрасту, это сделал, остались неизвестными. Свою мотивацию девочка объяснить затруднилась. Само наличие ИТ не доставляло ей дискомфорта до манифестации вышеописанной клинической картины, однако сколько времени прошло от момента проглатывания ИТ до появления жалоб, установить так и не удалось.

Инородные тела являются серьезной проблемой педиатрии. Все больше и больше приобретают популярность игрушки — магнитные шарики, проглатывание которых может протекать как бессимптомно, так и с неспецифической клиникой. В неявных и сомнительных случаях очень важны тщательный сбор анамнеза и своевременный диагностический поиск. Следует отметить, что тактика ведения детей с ИТ может быть различной. В некоторых случаях предлагается выжидательный подход, так как возможно прохождение мелких ИТ по ЖКТ и их выход из организма естественным путем. Однако в случаях попадания в ЖКТ ИТ — магнитов и батареек выжидательная тактика себя не оправдывает в связи с высоким риском развития осложнений и возможным летальным исходом [10, 11].

При ИТ пищевода и желудка успешно себя зарекомендовала ЭГДС, малотравматичный и информативный метод обследования, который первоочередно в экстренном порядке проводят также при эпизоде мелены [3, 4].

Заключение

Представленное клиническое наблюдение ИТ в ЖКТ у ребенка 5 лет демонстрирует сложности своевременной диагностики, обусловленные неспецифичностью предъявляемых жалоб и клинической симптоматики. Необходимы тщательный сбор анамнеза и проведение своевременного диагностического поиска с использованием рентгенологических и эндоскопических методов визуализации независимо от возраста ребенка. При подозрении на ИТ как можно раньше должна выполняться обзорная рентгенография брюшной полости, шеи и грудной клетки в передне-задней и боковых проекциях. Для выявления рентгенонегативного ИТ требуется исследование с контрастированием.

Литература

1. Здравоохранение в России. 2019: статистический сборник. Росстат. М.; 2019.
2. Ершова Е.С. Осложнения после проглатывания инородных тел детьми. Региональный вестник. 2020;1(40):15–16.
3. Пискунов В.С., Никитин Н.А. Инородные тела пищевода у детей. В кн.: Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции молодых ученых-медиков. Курск, 26–27 февраля 2016 года. Курск; 2016:162–164.
4. Донской Д.В., Ионов Д.В., Коровин С.А. и др. Классификация и лечебная тактика при инородных телах желудочно-кишечного тракта у детей. Детская хирургия. 2017;21(3):127–130. DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-127-130.
5. Vijaysadan V., Perez M., Kuo D. Revisiting swallowed troubles: intestinal complications caused by two magnets. A case report, review and proposed revising of an algorithm for the management of foreign body ingestion. J Am Board Fam Med. 2006;19(5):511–516. DOI: 10.3122/jabfm.19.5.511.
6. Butterworth J., Feltis B. Toy magnet ingestion in children: revising the algorithm. J Pediatr Surg. 2007;42(12):E3–E5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.09.001.
7. Бастрыгин А.В., Сычев М.Ю., Савенко А.Ю., Жила Н.Г. Особенности диагностики и лечебной тактики при инородных телах верхних отделов желудочно-кишечного тракта в детском возрасте. Дальневосточный медицинский журнал. 2010;2:61–62.
8. Speidel A.J., Wölfle L., Mayer B., Posovszky C. Increase in foreign body and harmful substance ingestion and associated complications in children: a retrospective study of 1199 cases from 2005 to 2017. BMC Pediatr. 2020;20(1):560. DOI: 10.1186/s12887–020–02444–8.
9. Петлах В.И. Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей: классификация, диагностика и тактика лечения. Лечение и профилактика. 2021;11(2):52–61.
10. Михайлова О.Е., Великанов А.В., Чукреев В.И. и др. Инородные тела желудочно-кишечного тракта у детей. Вестник Уральского государственного медицинского университета. 2015;4:51–54.
11. George A.T., Motiwale S. Magnets, children and the bowel: a dangerous attraction? World J Gastroenterol. 2012;18(38):5324–5328. DOI: 10.3748/wjg.v18.i38.5324.

References

1. Health care in Russia. 2019: statistical compendium. Rosstat. M.; 2019 (in Russ.).
2. Yershova Ye.S. Complications after swallowing foreign bodies by children. Regional'nyy vestnik. 2020;1(40):15–16 (in Russ.).
3. Piskunov V.S., Nikitin N.A. Foreign bodies of the esophagus in children. In: Materials of the X Anniversary International Scientific and Practical Conference of Young Medical Scientists, Kursk, February 26–27, 2016. Kursk; 2016:162–164 (in Russ.).

4. Donskoj D.V., Ionov D.V., Korovin S.A. et al. Classification and treatment of foreign bodies in the gastrointestinal tract. Detskaya hirurgiya. 2017;21(3):127–130 (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9510-2017-21-3-127-130.
5. Vijaysadan V., Perez M., Kuo D. Revisiting swallowed troubles: intestinal complications caused by two magnets. A case report, review and proposed revising of an algorithm for the management of foreign body ingestion. J Am Board Fam Med. 2006;19(5):511–516. DOI: 10.3122/jabfm.19.5.511.
6. Butterworth J., Feltis B. Toy magnet ingestion in children: revising the algorithm. J Pediatr Surg. 2007;42(12):E3–E5. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2007.09.001.
7. Bastrygin A.V., Sychev M.Yu., Savenko A.Yu., Zhila N.G. Diagnostic features and treatment tactics in upper gastrointestinal section foreign bodies in children. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2010;2:61–62 (in Russ.).
8. Speidel A.J., Wölfle L., Mayer B., Posovszky C. Increase in foreign body and harmful substance ingestion and associated complications in children: a retrospective study of 1199 cases from 2005 to 2017. BMC Pediatr. 2020;20(1):560. DOI: 10.1186/s12887–020–02444–8.
9. Petlah V.I. Foreign bodies of the gastrointestinal tract in children: classification, diagnosis and treatment tactics. The Journal of Disease Treatment and Prevention. 2021;11(2):52–61 (in Russ.).
10. Mikhaylova O.Ye., Velikanov A.V., Chukreyev V.I. et al. Foreign bodies of the gastrointestinal tract in children. Vestnik Ural'skogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2015;4:51–54 (in Russ.).
11. George A.T., Motiwale S. Magnets, children and the bowel: a dangerous attraction? World J Gastroenterol. 2012;18(38):5324–5328. DOI: 10.3748/wjg.v18.i38.5324.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бевз Анна Сергеевна — *младший научный сотрудник отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-4954-4872.*

Бокова Татьяна Алексеевна — *д.м.н., доцент, руководитель педиатрического отделения ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова; 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6428-7424.*

Елин Леонид Михайлович — *научный сотрудник отделения детской хирургии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0003-2230-9220.*

Контактная информация: *Бокова Татьяна Алексеевна, e-mail: bta2304@mail.ru.*

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

Конфликт интересов *отсутствует.*

Статья поступила *02.03.2022.*

Поступила **после рецензирования** *29.03.2022.*

Принята в печать *21.04.2022.*

ABOUT THE AUTHORS:

Anna S. Bevz — *junior researcher of the Pediatric Department, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4954-4872.*

Tatyana A. Bokova — *Dr. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Pediatric Department, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases in Children of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6428-7424.*

Leonid M. Elin — *researcher of the Department of Children's Surgery, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2230-9220.*

Contact information: *Tatyana A. Bokova, e-mail: bta2304@mail.ru.*

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

There is no **conflict of interests**.

Received *02.03.2022.*

Revised *29.03.2022.*

Accepted *21.04.2022.*

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

Журнал «РМЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1—4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ***ключевые слова*** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на http://www.grls.rosminzdrav.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10—15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н, Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619—625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619—625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: *postmaster@doctormedia.ru.*

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Woman and Child Health”

“Russian Journal of Woman and Child Health” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of obstetrics, gynecology and pediatrics that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.

2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.

3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.

4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.

5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1—4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captures, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site http://www.grls.rosminzdrav.ru. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10—15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481—492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered.

Materials for publication in electronic form should be sent to: *postmaste@doctormedia.ru*.

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 сентября 2022 года состоится

XXI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

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

Научная программа XXI 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.
В рамках Конгресса пройдет более 15 сателлитных мероприятий, на которых будут рассмотрены актуальные вопросы в области педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, различных направлений детской хирургии, отоларингологии, стоматологии и в других областях диагностики и лечения заболеваний детского возраста.
Особое внимание будет уделено наследственным болезням у детей и новым генетическим технологиям.
Во время проведения Конгресса будут организованы образовательные семинары, тренинги и курсы.
Важным аспектом, который будет обсужден на конгрессе – это реформа медицинского образования в стране.
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).

Организаторы конгресса:
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССАЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИЙ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования, тем самым способствуя получению теоретических знаний в соответствии с требованиями современной медицины и стандартами лечения в области педиатрии и детской хирургии. Предлагаемая программа рассчитана на широкий круг специалистов позволяя охватить практический все разделы современной педиатрии.

На Конгрессе будет работать XXI 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.

Прием тезисов до 1 июля 2022 года.

2022
Москва, 21-23 сентября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт педиатрии и детской хирургии
Оргкомитет XXI Российского Конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

24 + 4

ДИМИА®

20 мкг этинилэстрадиола
+ 3 мг дроспиренона

до **25** *лет*

Оптимальное сочетание
для плановой контрацепции
у молодых женщин

Мидиана®

3 мг дроспиренона
+ 0,03 мг этинилэстрадиола

Планируй незапланированное!

после **25** *лет*

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»:
119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80.
E-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство
ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия):
119049, г. Москва,
4-й Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55.
E-mail: centr@g-richter.ru. www.g-richter.ru

Гедеон Рихтер

Здоровье — наша миссия

Реклама

сайт
для практикующих
врачей
всегда на связи

www.rmj.ru

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!

Реклама