



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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

**Блюсс Олег**, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

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

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

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

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

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

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

**Мунблит Даниил**, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

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

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

**Ди Ренцо Жан Карло**, профессор, Университет Перуджи, Италия

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

**Александар Стефанович**, профессор, Университет Белграда, Сербия

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

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

**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

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

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Aleksandar Stefanovic**, professor, University of Belgrade, Serbia

**Natalia I. 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. Urmanceeva**, professor, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg (ex Leningrad), Russian Federation

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

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

# Содержание

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

### РЕДАКЦИОННАЯ СТАТЬЯ

- Преимственность поколений — залог успешной работы**  
А.З. Хашукова, Е.А. Лукьянова ..... 323

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Опыт применения противоспаечного геля в комплексной терапии пациенток с маточным фактором бесплодия**  
Н.И. Насырова, Ю.Э. Доброхотова, Л.А. Озолия, М.З. Аргун, К.В. Мирская ..... 326

- Оценка эффективности сукросомальной формы железа при лечении пациенток с железодефицитной анемией 1–2-й степени тяжести на фоне обильных менструальных кровотечений**  
И.Н. Кононова, Ю.Э. Доброхотова, Е.Н. Карева, Н.А. Шамова, И.В. Грабан, Т.А. Огурцова ..... 332

- Клиническая эффективность и переносимость применения миноциклина (Minolexin®) у женщин с хроническими цервицитами, ассоциированными с бактериальной инфекцией**  
Ю.Э. Доброхотова, И.Н. Кононова, Е.Н. Карева, Н.А. Шамова, И.В. Грабан, Т.А. Огурцова ..... 340

- Оценка эффективности применения радиочастотного воздействия в лечении вульвовагинальной слабости**  
Д.М. Калиматова, Ю.Э. Доброхотова ..... 347

### ОБЗОРЫ

- Возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия**  
О.Ф. Серова, Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, А.В. Чархифалакян ..... 352

- Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста**  
Ю.Э. Доброхотова, М.А. Лысенко, В.М. Грабовский, Н.А. Шевченко, И.М. Гращенко ..... 362

- Профилактика преэклампсии ацетилсалициловой кислотой: краткий курс истории применения и современные подходы к профилактике**  
Р.С. Осипов, Л.С. Джохадзе, П.А. Кузнецов, В.В. Шамугия ..... 368

- Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор**  
А.А. Хрянин ..... 374

- Гиперпластические процессы эндометрия у пациенток с хронической болезнью почек: выбор тактики ведения**  
Ю.Э. Доброхотова, М.А. Лысенко, В.М. Грабовский, Н.А. Шевченко, Н.П. Запольская ..... 380

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- Применение Кокарнита у пациенток с ишемической болезнью плаценты в послеродовом периоде**  
Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе ..... 385

- Лимфома Ходжкина у беременных: тактика ведения пациенток**  
Ю.Э. Доброхотова, С.Ж. Данелян, Е.И. Боровкова, Е.А. Нагайцева, Д.Х. Сарахова, И.М. Боровков, М.С. Гусева ..... 391

## ПЕДИАТРИЯ

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

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Герпесвирусные инфекции в формировании эпизодов ОРВИ у детей**  
Т.А. Руженцова, Р.В. Попова, А.А. Гарбузов, Е.К. Шушакова, И.Н. Халястов, Н.А. Мешкова ..... 399

- Влияние дополнительной нутритивной поддержки на нутритивный статус и переносимость химиотерапии у детей в реальной практике противотуберкулезного диспансера**  
С.Ф. Барболина, А.Г. Наумов, О.А. Овчинникова, Р.Р. Бикбаев ..... 405

### ОБЗОРЫ

- Обоснованность местной обезболивающей терапии при лечении острого среднего отита у детей**  
Е.П. Карпова, В.А. Белов, А.И. Асманов ..... 411

- Кисломолочные продукты и постбиотики**  
А.И. Хавкин, Т.А. Ковтун ..... 417

- Пороки развития половых органов у девочек от классификаций до диагностики: современное состояние вопроса**  
Л.В. Адамян, Е.В. Сибирская, Л.Г. Пивазян, Ю.Д. Давыдова, В.А. Тарлакян ..... 425

### КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

- К вопросу диагностики задней расщелины гортани у новорожденного с множественными врожденными пороками развития**  
В.И. Петрова, А.В. Дмитриев, Н.В. Федина, А.Л. Заплатников ..... 433

# PMЖ. Мать и дитя

Т. 6, № 4, 2023

## Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

## Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

## главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

## шеф-редактор

О.Ю. Агапова

## медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

## редактор-корректор

В.Н. Калинина

## коммерческий директор

О.В. Филатова

## отдел рекламы

М.М. Андрианова

Ю.Д. Пуятотова

## дизайн

Д.Б. Баранов

Ю.М. Тарабрина

## отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

## техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 340932

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

Свидетельство о регистрации средства  
массовой информации

ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

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

За содержание рекламных материалов редакция  
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются  
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает  
с мнениями авторов



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

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2022 – 1,090

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

20.12.2023



# Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 6, N 4, 2023

## Founder

LLC «Russian Medical Journal»

## Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

## Editor-in-chief

Yulia E. Dobrokhotova

## Executive Editor

Olga Yu. Agapova

## Scientific Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

## Proof-reader

Vita N. Kalinina

## Commercial director

Olga V. Filatova

## Publicity department

Maya M. Andrianova

Yuliya D. Putyatova

## Design

Dmitry B. Baranov

Yuliya M. Tarabrina

## Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

## Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str., Moscow,

107023, Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 340932

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

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

This journal is a scientific issue for doctors.

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

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

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

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



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

The Journal is indexed in Scopus

Open price

▲ – for publicity

Date of issue:

December 20, 2023

# Contents

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

### EDITORIAL

- Intergenerational continuity is a guaranteed success**  
*A.Z. Khashukoeva, E.A. Lukyanova* ..... 323

### ORIGINAL RESEARCH

- Experience of anti-adhesion barrier in the complex therapy of patients with uterine factor infertility**  
*N.I. Nasyrova, Yu.E. Dobrokhotova, L.A. Ozolinya, M.Z. Argun, K.V. Mirskaya* ..... 326

- Evaluation of the sucrosomial iron efficacy in the patient treatment with stage 1–2 iron deficiency anemia during heavy menstrual bleeding**  
*I.N. Kononova, Yu.E. Dobrokhotova, E.N. Kareva, N.A. Shmakova, I.V. Graban, T.A. Ogurtsova* ..... 332

- Minocycline (Minolexin®) clinical efficacy and tolerability evaluation in women with bacterial-associated chronic cervicitis**  
*Yu.E. Dobrokhotova, I.N. Kononova, E.N. Kareva, N.A. Shmakova, I.V. Graban, T.A. Ogurtsova* ..... 340

- Efficacy evaluation concerning radiofrequency treatment of vulvovaginal laxity**  
*D.M. Kalimatova, Yu.E. Dobrokhotova* ..... 347

### REVIEW ARTICLES

- Possibilities of preserving reproductive function in female patients with atypical hyperplasia and endometrial cancer at an early stage**  
*O.F. Serova, Yu.E. Dobrokhotova, E.I. Borovkova, A.V. Charkhifalakyay* ..... 352

- Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age**  
*Yu.E. Dobrokhotova, M.A. Lysenko, V.M. Grabovsky, N.A. Shevchenko, I.M. Grashchenko* ..... 362

- Prevention of preeclampsia with acetylsalicylic acid: a brief history of use and modern prevention methods**  
*R.S. Osipov, L.S. Dzhokhadze, P.A. Kuznetsov, V.V. Shamugiya* ..... 368

- Bacterial vaginosis biomarkers: analytical review**  
*A.A. Khryanin* ..... 374

- Endometrial hyperplasia process in female patients with chronic kidney disease: the choice of treatment tactics**  
*Yu.E. Dobrokhotova, M.A. Lysenko, V.M. Grabovsky, N.A. Shevchenko, N.P. Zapolskaya* ..... 380

### CLINICAL PRACTICE

- Cocarnit in female patients with ischemic placental disease in the postpartum period**  
*Yu.E. Dobrokhotova, L.S. Dzhokhadze* ..... 385

- Hodgkin lymphoma in pregnant women: patient management**  
*Yu.E. Dobrokhotova, S.Zh. Danelian, E.I. Borovkova, E.A. Nagaytseva, D.Kh. Sarakhova, I.M. Borovkov, M.S. Guseva* ..... 391

## PEDIATRICS

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

### ORIGINAL RESEARCH

- Herpesvirus infections in ARVI episodes in children**  
*T.A. Ruzhentsova, R.V. Popova, A.A. Garbuzov, E.K. Shushakova, I.N. Khalyastov, N.A. Meshkova* ..... 399

- Nutritional support effect on the nutritional status and tolerability of chemotherapy in children in the real clinical practice of the tuberculosis dispensary**  
*S.F. Barbolina, A.G. Naumov, O.A. Ovchinnikova, R.R. Bikbaev* ..... 405

### REVIEW ARTICLES

- Validity of topical analgesic therapy in the treatment of acute otitis media in children**  
*E.P. Karpova, V.A. Belov, A.I. Asmanov* ..... 411

- Fermented dairy products and postbiotics**  
*A.I. Khavkin, T.A. Kovtun* ..... 417

- Developmental anomalies of the female genital tract from classifications to diagnosis: current issue state**  
*L.V. Adamyan, E.V. Sibirskaya, L.G. Pivazyayn, Y.D. Davydova, V.A. Tarlakyayn* ..... 425

### CLINICAL PRACTICE

- On the issue concerning diagnosis of the posterior laryngeal cleft in a newborn with multiple congenital anomalies**  
*V.I. Petrova, A.V. Dmitriev, N.V. Fedina, A.L. Zaplatnikov* ..... 433

## Преемственность поколений — залог успешной работы

*В Год педагога и наставника  
нашим учителям посвящается*

Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, созданная в 1909 г., имеет более чем вековую историю. Сегодня, в рамках Года учителя и наставника, нам хотелось бы рассказать о трех заслуженных и известных заведующих кафедрой акушерства и гинекологии, ставших ярким примером целеустремленного развития и бережного сохранения традиций, преемственности и передачи бесценного опыта новым поколениям, овладевающим сложной, ответственной профессией врача.

### Ирина Михайловна Грязнова

Ирина Михайловна Грязнова родилась 10 апреля 1920 г. в Томске. После окончания школы Ирина Михайловна поступила в медицинский институт, но из-за начавшейся Великой Отечественной войны ей пришлось после 4-го курса отправиться врачом на фронт, где она оказывала помощь пострадавшим, служила в госпиталях I порядка.

После окончания войны Ирина Михайловна обучалась в клинической ординатуре на кафедре акушерства и гинекологии 2-го Московского ордена Ленина государственного медицинского института им. Н.И. Пирогова (МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова), после чего работала на кафедре в должности ассистента и в 1953 г. защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «О разрывах промежности и роли мышц тазового дна в биомеханизме родов», а в 1965 г. — докторскую диссертацию «Некоторые современные методы рентгенодиагностики и эндоскопии в гинекологии».

И.М. Грязнова впервые в нашей стране внедрила в клиническую практику эндоскопию и радиоизотопную диагностику в качестве методов раннего выявления патологии брюшной полости и опухолей гениталий, в результате чего в 1965 г. была издана уникальная монография «Рентгенопельвиография, флебография и эндоскопия в гинекологии», в которой были четко определены показания и противопоказания к перечисленным выше новым методам исследования, подробно описаны методика применения, возможные осложнения и мероприятия по их предупреждению.

С 1967 по 1991 г. Ирина Михайловна возглавляла кафедру акушерства и гинекологии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. Профессор Грязнова продолжила традиции педагогической школы своего учителя Иосифа Федоровича Жордания в преподавании акушерства и гинекологии студентам, ординаторам, аспирантам и воспитала плеяду квалифицированных специалистов как для России, так и для ряда зарубежных стран.

Будучи опытным клиницистом, И.М. Грязнова оказывала квалифицированную помощь пациентам с различной тяжелой акушерской и гинекологической патологией. В родильном отделении 1-й Градской больницы впервые в стране была организована специализированная помощь беременным, страдающим сахарным диабетом и заболеваниями почек.

За большие достижения в науке И.М. Грязновой было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки»,

под ее руководством защищено 5 докторских и 63 кандидатские диссертации.

В 1985 г. была издана монография И.М. Грязновой и В.Г. Второвой «Сахарный диабет и беременность», являющаяся результатом многолетнего труда сотрудников кафедры акушерства и гинекологии, коллектива врачей на базе родильного дома 1-й ГКБ, специализировавшегося на ведении беременности и родоразрешении пациенток с сахарным диабетом.

В памяти своих учеников и коллег Ирина Михайловна останется не только настоящим профессионалом своего дела, но и светлым, добрым человеком.

Ирина Михайловна Грязнова в течение многих лет готовила своего преемника — Олега Васильевича Макарова, который заведовал кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета с 1991 по 2014 г.

### Олег Васильевич Макаров

Олег Васильевич Макаров в 1960 г., после срочной службы в рядах Советской Армии, начал свой путь в медицине, поступив во 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. В 1967 г. с успехом окончил его и продолжил обучение в ординатуре, а затем и в аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета. В 1972 г. Олег Васильевич блестяще защитил диссертационную работу на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Прямая лимфография при раке яичников». Продолжил работу на кафедре в качестве ассистента, а с 1985 г. — доцента кафедры.

В эти же годы Олегом Васильевичем вместе с командой единомышленников велась комплексная работа по раннему выявлению опухолей яичников. Результатом проведенных исследований явилась докторская диссертация О.В. Макарова «Патогенетические основы диагностики и лечения опухолей яичников», которая имела большую научную и практическую ценность. В 1991 г. О.В. Макаров стал профессором кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова и в этом же году возглавил кафедру.

Под руководством О.В. Макарова на кафедре поддерживалась историческая преемственность в организации лечебной, научной и педагогической работы. Результаты научно-исследовательской деятельности коллектива кафедры успешно внедрялись в практическое здравоохранение.

Олег Васильевич создал авторитетную научную школу соратников: под его руководством защищено 79 канди-

датских и 6 докторских диссертаций. Он автор более 250 научных работ, изданных как в России, так и за рубежом, из них 5 монографий и 15 методических рекомендаций по внедрению новых методов преподавания дисциплины; важное место в лечебной и педагогической работе заняли монографии и руководства: «Артериальная гипертензия, только ли гестоз?», «Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет», «Акушерство. Клинические лекции», «Гинекология. Клинические лекции», «Инфекции в акушерстве и гинекологии». Олег Васильевич Макаров и его сотрудники (Ю.Э. Доброхотова, А.З. Хашукоева, Л.А. Озолина) являются соавторами национальных руководств по акушерству, гинекологии, кардиологии, скорой медицинской помощи.

За заслуги в научно-исследовательской и лечебной деятельности О.В. Макаров награжден бронзовой медалью ВДНХ, медалью «Ветеран труда», нагрудными знаками «Отличник здравоохранения» и «Заслуженный изобретатель СССР». В 1998 г. за заслуги перед отечественной медициной ему присвоено звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Подводя итог многогранной деятельности кафедры под руководством Олега Васильевича, нельзя не отметить ее огромный вклад в подготовку врачей-кадров, а также в формирование высококвалифицированных кадров по специальности «акушерство и гинекология» как для России, так и для зарубежных стран.

Преемницей Олега Васильевича Макарова на посту заведующей кафедрой стала его первая аспирантка Юлия Эдуардовна Доброхотова.

## Юлия Эдуардовна Доброхотова

Юлия Эдуардовна Доброхотова в 1985 г. с отличием окончила 2-й МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (в настоящее время — ФГАОУ ВО «РНМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России). С 1985 по 1986 г. Юлия Эдуардовна обучалась в клинической ординатуре, в 1987–1990 гг. — в очной аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова

Ирина Михайловна Грязнова, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета и выдающийся врач, стала первым учителем Ю.Э. Доброхотовой в ее студенческие годы, а в последующем и в ординатуре.

Во время обучения в аспирантуре научным руководителем Юлии Эдуардовны был О.В. Макаров — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета до 2014 г. Его научные труды и практические советы по тактике ведения сложных клинических случаев во многом определили область научных интересов Ю.Э. Доброхотовой в начале ее научного пути.

С 1990 г. Ю.Э. Доброхотова являлась ассистентом, с 1998 по 2000 г. — доцентом кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета. Юлии Эдуардовне удавалось совмещать лечебную, научную и педагогическую деятельность. В 1991 г. она блестяще защитила диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук «Активное выявление рака яичников». В дальнейшем спектр изучаемых проблем продолжал расширяться и включил изучение изменений в организме женщины после гистерэктомии. Достижения в этой области и приобретенный опыт легли в основу диссертации на соискание

ученой степени доктора медицинских наук «Гистерэктомия в репродуктивном возрасте — системные изменения в организме женщины», которую Ю.Э. Доброхотова успешно защитила в 2000 г. В 2004 г. Юлии Эдуардовне было присвоено ученое звание профессора. В этот период была открыта кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета РГМУ им. Н.И. Пирогова, в задачи которой входила подготовка врачей акушеров-гинекологов к врачебной деятельности в амбулаторно-поликлиническом звене учреждений здравоохранения города Москвы. В 2014 г. кафедра акушерства и гинекологии московского факультета была объединена с кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета и переименована вновь в кафедру акушерства и гинекологии лечебного факультета, а Юлия Эдуардовна единогласным решением избрана заведующей кафедрой по рекомендации О.В. Макарова.

На основании богатого научного наследия на кафедре акушерства и гинекологии под руководством профессора Ю.Э. Доброхотовой продолжается активная учебно-методическая работа, ведется последиplomная подготовка врачей, повышение квалификации сотрудников, сертификация специалистов и подготовка научно-педагогических кадров.

На кафедре ежегодно обучаются более 1000 студентов, более 90 ординаторов, от 10 до 12 аспирантов, обучение ведется на базе лечебных учреждений. Весь профессорско-преподавательский состав участвует в лечебном процессе: курирует пациенток, дежурит, принимает участие в консультативных осмотрах больных, требующих особого внимания.

Ю.Э. Доброхотова является автором большого количества научных трудов, монографий, клинических рекомендаций, соавтором национальных руководств по акушерству, гинекологии и репродуктологии. Она в совершенстве владеет всеми видами гинекологических операций.

Важными аспектами в научной работе Юлии Эдуардовны совместно с сотрудниками кафедры являются: молекулярно-генетические факторы тромбофилии в патогенезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша, ведение беременности и родов в условиях нарушенной в системе гемостаза, нарушения в системе гемостаза при беременности с высоким риском развития акушерской патологии, гормональные аспекты невынашивания беременности (гиперандрогения, различные формы недостаточности лютеиновой фазы, патология щитовидной железы), эмболизация маточных артерий при кровотечениях, ведение беременности при экстрагенитальной патологии, взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний и менопаузальной гормональной терапии, новые принципы лечения внутриматочной патологии, возраст-ассоциированные гинекологические заболевания у пожилых женщин. Важнейшим вкладом в практическую медицину, существенно снизившим летальность, стало внедрение методики эмболизации маточных артерий в алгоритм ведения пациенток с миомой матки. В 2013 г. за данную разработку Ю.Э. Доброхотова стала лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники. Лечебно-диагностические подходы, предложенные Ю.Э. Доброхотовой, внедрены в практику не только в Москве, но и во многих городах нашей страны. Под научным руководством профессора Доброхотовой защищено более 40 кандидатских и докторских диссертаций. Под ее авторством вышли в свет актуальные работы: «Клинические лекции

по акушерству и гинекологии. Руководство. Библиотека врача-специалиста», «Тромботические состояния в акушерской практике», «Неразвивающаяся беременность», «Синдром гиперандрогении в практике акушера-гинеколога, дерматолога и эндокринолога», «Микробиоценоз генитального тракта женщины», «Венозные тромбозы и тромбоэмболии в акушерстве», «Опухоли шейки матки», «Гиперплазия эндометрия».

Научная деятельность кафедры ведется совместно с пятью кафедрами и тремя научно-исследовательскими лабораториями ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России и пятью научно-исследовательскими институтами Москвы. Ю.Э. Доброхотова является главным редактором журнала «Русский медицинский журнал. Мать и Дитя», входит в редакционную коллегию журналов «Акушерство и гинекология», «Проблемы эндокринологии» и «Фармакология & Фармакотерапия».

В 2014 г. Юлии Эдуардовне было присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации». С 2018 г. она проводит ежегодный Международный саммит «Женское здоровье», в котором принимают участие врачи более чем из 30 стран. В 2019 г. Ю.Э. Доброхотова также организовала и возглавила Национальную ассоциацию «Женское здоровье», которая объединила научные интересы акушеров, гинекологов и репродуктологов с целью обмена опытом и осуществления совместной лечебно-диагностической работы. Ежегодно организуется междисци-

плинарная конференция в Ялте «Здоровье женщины и ребенка: от прошлого к будущему».

В настоящее время Ю.Э. Доброхотова является заместителем председателя диссертационного совета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. В июне 2023 г. была удостоена почетного звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».

К настоящему моменту кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета имеет богатейшую историю, к которой причастны выдающиеся врачи. Под руководством Юлии Эдуардовны сохранены и преумножены достижения основателей школы кафедры и внедрены новейшие методики в практику врачей. Сохраняя лучшие традиции, кафедра продолжает свою научную, лечебную и образовательную деятельность, отражая результаты этой работы в том числе и в научных публикациях, представленных в настоящем номере журнала.

*Поздравляем Юлию Эдуардовну Доброхотову с присвоением звания «Заслуженный деятель науки Российской Федерации».*

Текст подготовлен  
А.З. Хашукоевой, Е.А. Лукьяновой



DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-1

# Опыт применения противоспаечного геля в комплексной терапии пациенток с маточным фактором бесплодия

Н.И. Насырова<sup>1,2</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>2</sup>, Л.А. Озолиня<sup>2</sup>, М.З. Аргун<sup>1</sup>, К.В. Мирская<sup>1</sup><sup>1</sup>ЦКБ ГА, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** определить эффективность противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты в комплексной терапии маточного фактора бесплодия.

**Материал и методы:** в ретроспективное исследование включены данные 95 пациенток в возрасте от 23 до 39 лет с различными формами внутриматочной патологии. Пациенток разделили на 2 группы: в 1-й группе (n=36) интраоперационно в полость матки вводили противоспаечный гель на основе гиалуроновой кислоты, во 2-й группе (n=59) гель не вводили. Всем пациенткам проводили хирургическое лечение согласно общепринятым рекомендациям. Через 3 мес. после операции выполняли трансвагинальное ультразвуковое исследование с анализом толщины и структуры эндометрия. После проведения соответствующего комплексного лечения оценивали частоту наступления беременности в течение 24 мес.

**Результаты исследования:** в послеоперационном периоде в 1-й группе нормальная эхографическая картина эндометрия наблюдалась у 30 (83,3%) пациенток, у 6 (16,7%) выявлены косвенные признаки хронического эндометрита. Во 2-й группе только у 16 (27,1%) пациенток эхографическая картина соответствовала норме, тогда как у 15 (25,4%) выявили признаки хронического эндометрита, а у 14 (23,7%) — внутриматочные сращения, что свидетельствовало о высокой вероятности рецидива внутриматочных синехий без применения противоспаечного барьера. Общее число пациенток, реализовавших репродуктивные планы, составило 28 (77,8%) в 1-й группе и 31 (52,5%) во 2-й группе (p<0,05).

**Заключение:** показано наличие высокого риска возникновения внутриматочных синехий после проведения внутриматочных вмешательств с последующим нарушением репродуктивной функции. Использование противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты во время внутриматочных оперативных вмешательств можно рассматривать как профилактику внутриматочных послеоперационных спаек. Введение в полость матки противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты значительно улучшает репродуктивный прогноз у пациенток с маточным фактором бесплодия.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бесплодие, маточный фактор бесплодия, внутриматочные синехии, противоспаечный гель, гиалуроновая кислота.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Насырова Н.И., Доброхотова Ю.Э., Озолиня Л.А., Аргун М.З., Мирская К.В. Опыт применения противоспаечного геля в комплексной терапии пациенток с маточным фактором бесплодия. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):326–331. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-1.

## Experience of anti-adhesion barrier in the complex therapy of patients with uterine factor infertility

N.I. Nasyrova<sup>1,2</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>2</sup>, L.A. Ozolinya<sup>2</sup>, M.Z. Argun<sup>1</sup>, K.V. Mirskaya<sup>1</sup><sup>1</sup>Central Clinical Hospital of Civil Aviation, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to determine the efficacy of hyaluronic acid anti-adhesion barrier in the complex therapy of uterine factor infertility.

**Patients and Methods:** the retrospective study included data from 95 female patients aged 23 to 39 years with various forms of intrauterine pathology. Female patients were divided into 2 groups: group 1 (n=36) — intraoperative injection of hyaluronic acid anti-adhesion barrier into the uterine cavity, group 2 (n=59) — no injection of gel. All patients underwent surgical treatment according to the generally accepted recommendations. Transvaginal ultrasound, analyzing the endometrial thickness and structure, was performed 3 months after the surgery. After conducting the corresponding complex treatment, the pregnancy frequency was evaluated for 24 months.

**Results:** in the post-surgical period in group 1, there was a normal echographic endometrial image observed in 30 (83.3%) female patients, and in 6 (16.7%) there were indirect signs of chronic endometritis. In group 2, only 16 (27.1%) female patients had a normal echographic picture, while 15 (25.4%) showed signs of chronic endometritis, and 14 (23.7%) had the intrauterine adhesions, indicated a high probability of intrauterine synechiae recurrence without the use of an anti-adhesion barrier. The total number of female patients who implemented reproductive life planning was 28 (77.8%) in group 1 and 31 (52.5%) in group 2 (p<0.05).

**Conclusion:** it was shown that there was a high risk of intrauterine synechiae after intrauterine interventions with subsequent disorder of reproductive function. The use of hyaluronic acid anti-adhesion barrier during intrauterine surgical interventions can be considered as prevention of intrauterine post-surgical adhesions. The administration of hyaluronic acid anti-adhesion barrier into the uterine cavity significantly improved the reproductive prognosis in female patients with uterine factor infertility.

**KEYWORDS:** infertility, uterine factor infertility, intrauterine synechia, anti-adhesion barrier, hyaluronic acid.

**FOR CITATION:** Nasyrova N.I., Dobrokhotova Yu.E., Ozolinya L.A., Argun M.Z., Mirskaya K.V. Experience of anti-adhesion barrier in the complex therapy of patients with uterine factor infertility. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):326–331 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-1.

## ВВЕДЕНИЕ

Внутриматочная патология в настоящее время является одной из ведущих причин женского бесплодия, ее частота варьирует, по данным разных авторов, от 35 до 41% [1]. В большинстве случаев требуется оперативное лечение, сопровождающееся вскрытием полости матки и повреждением базального слоя эндометрия, что может привести к образованию внутриматочных синехий.

Известно, что основным патогенетическим звеном спайкообразования является травма базального слоя эндометрия [2–4]. Ишемия подлежащих тканей, наличие крови, инфекционных агентов и инородных тел в полости матки — все это приводит к нарушению физиологического фибринолиза и формированию фибриновых сращений между маточными стенками. Этот процесс протекает преимущественно в течение первых 3–5 дней после операции, что и создает условия для формирования синехий [5, 6].

Как в отечественной, так и в зарубежной литературе имеются сообщения о высокой эффективности противоспаечных барьеров в профилактике синдрома Ашермана. Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации лапароскопических хирургов и гинекологов (American Association of Laparoscopic Surgeons and Gynecologists), а также Королевского колледжа акушерства и гинекологии Великобритании (Royal College of Obstetrics and Gynecology) антиадгезивные гели следует применять после проведения любых внутриматочных вмешательств [7].

Наиболее эффективными противоспаечными барьерами признаны гели на основе натуральной гиалуроновой кислоты [6, 8]. Широкое применение в последние годы приобрели противоспаечные гели на основе солей гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы, механизм действия которых реализуется путем формирования механического барьера на поврежденных участках эндометрия только на период критической фазы раневого заживления. Карбоксиметилцеллюлоза, входящая в состав геля, обладает стабилизирующими, эмульгирующими и смягчающими свойствами, не оказывает токсического и канцерогенного эффектов и пролонгирует действие гиалуроновой кислоты на поверхности ткани. Соприкосновение геля с раневой поверхностью ингибирует адгезию фибробластов и тромбоцитов, подавляет активность макрофагов, тем самым инициируя регенеративные процессы [2, 6]. Гель на основе гиалуроновой кислоты не растекается, хорошо фиксируется на раневой поверхности и является абсорбируемым макромолекулярным комплексом. За счет биodeградируемых свойств, короткого времени полураспада, хорошей гистосовместимости и всасываемости гель полностью элиминируется после применения.

По данным опубликованного в 2020 г. клинического рандомизированного контролируемого исследования, включившего 625 пациенток, подтверждена эффективность противоспаечных гелей на основе ги-

лурановой кислоты. Введение геля в полость матки после выкидыша значительно снижало частоту возникновения умеренных и тяжелых внутриматочных сращений ( $p=0,0008$ ) и значительно увеличивало частоту наступления беременности после выкидыша ( $p<0,0001$ ) [9]. В отечественной гинекологической практике наиболее эффективным противоспаечным барьером признан биodeградируемый гель на основе высокоочищенной натриевой соли гиалуроновой кислоты и карбоксиметилцеллюлозы — Антиадгезин®<sup>1</sup> [10].

**Цель исследования:** определить эффективность противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты в комплексной терапии маточного фактора бесплодия.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное исследование. За период с 2018 по 2021 г. были проанализированы данные 95 пациенток с наиболее часто встречающимися в клинической практике внутриматочными патологиями: гиперпластическими процессами эндометрия (полипы и гиперплазия) — у 48, внутриматочными синехиями (2-я степень — с вовлечением от  $\frac{1}{4}$  до  $\frac{3}{4}$  объема полости матки) — у 21, единичной субмукозной миомой (1–2-й тип по классификации Международной федерации гинекологии и акушерства — The International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO;  $d\leq 2,0$  см) — у 13, внутриматочной перегородкой (не более двух, без смыкания полости матки) — у 13.

Распределение пациенток с учетом нозологии представлено в таблице 1.

**Критерии включения:** репродуктивный возраст, отсутствие мужского, трубно-перитонеального и иммунного бесплодия, готовность к реализации репродуктивной функции в течение 24 мес. после операции.

**Таблица 1.** Распределение исследуемых пациенток с учетом внутриматочной патологии, n (%)

**Table 1.** Distribution of the studied female patients considering intrauterine pathology, n (%)

Патология Pathology	1-я группа (n=36) Group 1 (n=36)	2-я группа (n=59) Group 2 (n=59)
Полип эндометрия Uterine polyp	14 (38,9)	23 (39)
Гиперплазия эндометрия Endometrial hyperplasia	4 (11,1)	7 (11,9)
Субмукозная миома матки Submucosal uterine fibroids	6 (16,7)	7 (11,9)
Внутриматочная перегородка Intrauterine septum	4 (11,1)	9 (15,2)
Внутриматочные синехии Intrauterine synechia	8 (22,2)	13 (22)

<sup>1</sup> Антиадгезин®, гель противоспаечный рассасывающийся стерильный в шприце. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.stada.ru/products/antiadgezin.html?dosage=id275518#instruction> (дата обращения: 18.09.2022).

Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-й группе интраоперационно в полость матки вводили 3 г (1 шприц Антиадгезин) противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты ( $n=36$ ), во 2-й группе ( $n=59$ ) противоспаечный гель не вводили.

Всем пациенткам было проведено хирургическое лечение согласно общепринятым рекомендациям: гистероскопия, раздельное лечебно-диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала. Пациенткам с внутриматочными синехиями и перегородками при помощи петли гистерорезектоскопа проводилось рассечение внутриматочных сращений и внутриматочных перегородок, диагноз верифицирован при гистологическом исследовании. С учетом нозологии проведено соответствующее консервативное лечение.

Через 3 мес. после оперативного лечения проводилось трансвагинальное ультразвуковое исследование (УЗИ) в раннюю пролиферативную (5–7-й день) и среднюю лютеиновую (19–23-й день) фазы менструального цикла с оценкой эхоструктуры и толщины эндометрия (М-ЭХО). УЗИ проводилось на аппарате Voluson E6 с использованием внутриматочного датчика IC5-9-D (4–9 МГц).

Оценивали частоту наступления беременности через 12 и 24 мес. после проведения комплексного лечения.

Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программного обеспечения IBM® SPSS® Statistics 23.0.0.0. Количественные показатели сравниваемых групп представлены как средние отклонения ( $M \pm SD$ ). Статистически значимым для всех видов анализа считали  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки находились в возрастном диапазоне от 23 до 39 лет. Средний возраст в 1-й группе составил  $32,1 \pm 3,8$  года, во 2-й группе —  $31,1 \pm 4,1$  года ( $p > 0,05$ ).

При детализации репродуктивного анамнеза мы не выявили никаких различий между исследуемыми группами. В анамнезе пациенток обеих групп указывалось на наличие первичного и вторичного бесплодия. В 1-й группе первичное бесплодие выявлено у 14 (38,9%) пациенток: с полипом эндометрия — у 2 (5,5%), с гиперплазией эндометрия — у 2 (5,5%), с субмукозной миомой матки — у 6 (16,7%), с внутриматочной перегородкой — у 4 (11,1%); во 2-й группе первичное бесплодие выявлено у 28 (47,4%) пациенток: с полипом эндометрия — у 10 (16,9%), с гиперплазией эндометрия — у 2 (3,3%), с субмукозной миомой матки — у 7 (11,9%), с внутриматочной перегородкой — у 9 (15,2%). Вторичное бесплодие выявлено у 22 (61,1%) обследованных 1-й группы: полип эндометрия — у 12 (33,3%), гиперплазия эндометрия — у 2 (5,5%), внутриматочная перегородка — у 8 (22,2%); и у 31 (52,5%) пациентки 2-й группы: полип эндометрия — у 13 (22,0%), гиперплазия эндометрия — у 5 (8,4%), внутриматочные синехии — у 13 (22,0%).

Эхографическая оценка эндометрия в 1-й группе в фазу ранней пролиферации показала нормальные значения у большинства наблюдаемых — 30 (83,3%): эндометрий характеризовался низкой эхогенностью, между двумя гипоехогенными слоями функциональной слизистой визуализировалась тонкая гиперэхогенная полоска, представляющая границу соприкосновения слизистой передней и задней стенок матки.

Среднее значение М-ЭХО составило  $5 \pm 1,1$  мм. Изменения в виде неровности линии смыкания переднего и заднего функциональных слоев эндометрия определены на 6 (16,7%) эхограммах — у пациенток после перенесенной гистерорезектоскопии субмукозных миоматозных узлов, М-ЭХО составило  $3 \pm 0,2$  мм.

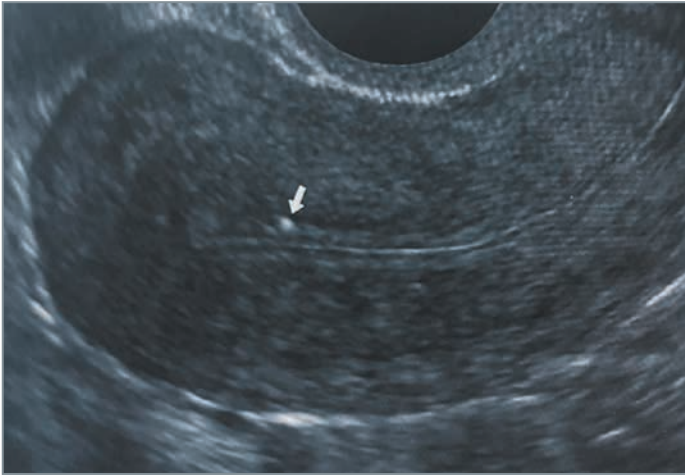
В среднюю лютеиновую фазу в 1-й группе УЗ-картина эндометрия в большинстве (30 (83,3%)) наблюдений оценивалась как физиологическая: визуализировался эндометрий средней эхогенности с нечеткой гиперэхогенной линией в центре; М-ЭХО варьировало от 9 до 13 мм, составляя в среднем  $10 \pm 3,6$  мм. В 6 (16,7%) наблюдениях выявлено снижение толщины эндометрия, М-ЭХО составило  $7 \pm 1,6$  мм, однако эхогенность эндометрия оставалась однородной на всем протяжении.

Следует отметить, что в 1-й группе мы не выявили эхографических признаков внутриматочных сращений даже среди тех, у кого в анамнезе отмечались внутриматочные синехии и перегородки, что указывало на высокий противорецидивный эффект противоспаечного барьера.

Стандартное трансвагинальное УЗИ во 2-й группе на 5–7-й день менструального цикла не выявило патологических изменений на 16 (27,1%) эхограммах. Однородность и толщина эндометрия находились в пределах референтных значений, М-ЭХО составило  $5 \pm 0,8$  мм. На 15 (25,4%) эхограммах визуализировались единичные гиперэхогенные включения в проекции базального слоя, толщина эндометрия оставалась нормальной (М-ЭХО  $6 \pm 0,9$  мм). Утолщение эндометрия в сочетании с неровным контуром, множественные гиперэхогенные включения в проекции базального слоя эндометрия, дающие эффект «эхогенного ободка», определены у 28 (47,5%) наблюдаемых 2-й группы (М-ЭХО  $8 \pm 1,9$  мм). При детализации данных отмечено, что это были пациентки, прооперированные по поводу субмукозной миомы матки (2-й тип по FIGO) и внутриматочных сращений. Подобная ультразвуковая визуализация расценена нами как проявления хронического эндометрита, а увеличение средних значений М-ЭХО стало отражением поствоспалительной реакции эндометрия.

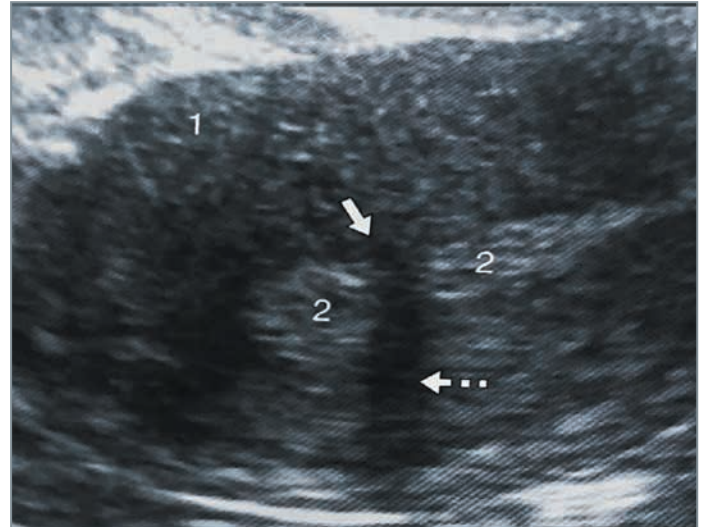
Интерпретация полученных результатов на 19–23-й день менструального цикла показала значимые изменения функционального слоя эндометрия у 29 (49,1%) пациенток 2-й группы. В 15 (25,4%) наблюдениях эхоструктура эндометрия характеризовалась наличием мелких гиперэхогенных включений в проекции базального слоя как передней, так и задней стенок, которые сохранялись вне зависимости от фазы менструального цикла и были отражением вовлеченности в хронический воспалительный процесс неотторгающегося камбиального слоя слизистой оболочки полости матки (М-ЭХО  $9 \pm 1,6$  мм) (рис. 1).

На 14 (23,7%) эхограммах определены гипер- и изоэхогенные вертикальные тяжи, «прерывающие» линию эндометрия, дающие акустическую тень, что свидетельствует о наличии внутриматочных сращений (М-ЭХО  $8 \pm 0,3$  мм). Ультразвуковые признаки внутриматочных синехий были выявлены у 5 (8,4%) обследованных, перенесших гистерорезектоскопическую миомэктомию субмукозных узлов, 9 (15,2%) пациенток ранее уже были прооперированы по поводу внутриматочных синехий, что свидетельствовало о высокой вероятности рецидива внутриматочных синехий без применения противоспаечного барьера (рис. 2).



**Рис. 1.** Эхограмма пациентки 2-й группы через 3 мес. после операции. Стрелкой указано гиперэхогенное включение в проекции базального слоя эндометрия. Косвенные признаки хронического эндометрита

**Fig. 1.** Echogram of a female patient in group 2, 3 months after surgery. The arrow indicates hyperechoic inclusion in the projection of the endometrial basal layer. Indirect signs of chronic endometritis



**Рис. 2.** Эхограмма пациентки 2-й группы через 3 мес. после операции: 1 — миометрий; 2 — эндометрий. Стрелками указана внутриматочная перегородка

**Fig. 2.** Echogram of a female patient in group 2, 3 months after surgery: 1 — myometrium; 2 — endometrium. The arrows indicate the intrauterine septum

Результаты эхографической оценки толщины эндометрия через 3 мес. после оперативного лечения приведены в таблице 2.

При оценке фертильной функции в течение 12 мес. после оперативного лечения на фоне регулярной половой жизни установили, что спонтанная беременность у обследованных пациенток статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) наступала в 1-й группе — у 44,4% ( $n=16$ ) пациенток, тогда как во 2-й группе — у 27,1% ( $n=16$ ). Через 2 года после проведенного внутриматочного вмешательства спонтанная беременность наступила еще у 5 (13,9%) пациенток 1-й группы и у 9 (15,2%) пациенток 2-й группы ( $p > 0,05$ ). У женщин старшего репродуктивного возраста в связи с отсутствием спонтанной беременности в течение 6 мес. после оперативного лечения было проведено экстракорпо-

ральное оплодотворение (ЭКО), в результате которого беременность наступила в 7 (19,4%) случаях в 1-й группе и в 6 (10,1%) случаях во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). Таким образом, использование противоспаечного барьера способствовало увеличению частоты наступления самостоятельной и индуцированной беременности у пациенток 1-й группы, что, по-видимому, отражает более эффективное восстановление функционального состояния эндометрия.

Общее число пациенток, реализовавших репродуктивные планы (самостоятельно или при помощи вспомогательных репродуктивных технологий), составило 28 (77,8%) в 1-й группе и 31 (52,5%) во 2-й группе ( $p < 0,05$ ). Отсутствие беременности за период наблюдения отмечено у 8 (22,2%) пациенток 1-й группы и 28 (47,5%) — 2-й группы ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Эхографическая оценка толщины эндометрия через 3 мес. после оперативного лечения, мм

**Table 2.** Echographic assessment of endometrial thickness 3 months after surgical treatment, mm

Патология / Pathology	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2
<b>Пролиферативная фаза / Proliferative phase</b>		
Полип эндометрия / Uterine polyp	5±1,1	5±0,8
Гиперплазия эндометрия / Endometrial hyperplasia	5±0,7	6±0,9
Субмукозная миома матки / Submucosal uterine fibroids	3±0,2	8±1,9
Внутриматочная перегородка / Intrauterine septum	5±0,3	6±0,9
Внутриматочные синехии / Intrauterine synechiae	4±0,9	4±0,9
<b>Лютеиновая фаза / Luteal phase</b>		
Полип эндометрия / Uterine polyp	11±1,6	10±1,3
Гиперплазия эндометрия / Endometrial hyperplasia	10±2,6	10±0,3
Субмукозная миома матки / Submucosal uterine fibroids	8±1,6	7±0,3
Внутриматочная перегородка / Intrauterine septum	10±1,6	7±1,6
Внутриматочные синехии / Intrauterine synechiae	9±3,6	8±0,3

Эпидемиологические показатели внутриматочной патологии в последние годы не имеют тенденции к снижению, что демонстрирует необходимость проведения профилактических мероприятий послеоперационных осложнений, особенно среди пациенток репродуктивного возраста. Известным фактом является различная степень развития внутриматочных синехий и хронического эндометрита после хирургического лечения в полости матки с учетом внутриматочной нозологии. Наиболее выраженные изменения были ассоциированы с патологиями, требовавшими гистерорезектоскопических операций (субмукозные миоматозные узлы, полипы эндометрия и эндоцервикса, наличие внутриматочных сращений после предшествующих внутриматочных вмешательств, внутриматочные перегородки). Однако современным клиницистам необходимо минимизировать послеоперационные риски после любых внутриматочных операций на матке. Результаты настоящего исследования доказывают высокую эффективность противоспаечного геля и положительную тенденцию улучшения репродуктивного здоровья пациенток при его применении, что оправдывает включение его в комплексную терапию внутриматочной патологии. Полученные нами данные соответствуют результатам отечественных и зарубежных исследований и отражают высокую эффективность применения противоспаечных барьеров с целью профилактики внутриматочных синехий и хронического эндометрита [11–20].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное нами исследование подтверждает наличие высокого риска возникновения внутриматочных синехий после выполнения внутриматочных вмешательств с последующим нарушением репродуктивной функции. Использование противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты во время внутриматочных оперативных вмешательств можно рассматривать как профилактику внутриматочных послеоперационных спаек. Согласно проведенному исследованию введение в полость матки противоспаечного геля на основе гиалуроновой кислоты значительно улучшает репродуктивный прогноз у пациенток с маточным фактором бесплодия.

## Литература / References

1. Крутова В.А., Коваленко Я.А. Современные представления о маточной форме бесплодия. Современные проблемы науки и образования. 2018;3. (Электронный ресурс) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27568> (дата обращения: 10.03.2023). [Krutova V.A. Kovalenko Ya.A. Modern ideas about the uterine form of infertility. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;3. (Electronic resource.) URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27568> (access date: 03.10.2023) (in Russ.).]
2. Li X., Wu L., Zhou Y. et al. New crosslinked hyaluronan gel for the prevention of intrauterine adhesions after dilation and curettage in patients with delayed miscarriage: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26:94–9. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.03.032.
3. Fei Z., Xin X., Fei H., Yuechong C. Meta-analysis of the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesions after miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020; 244: 1–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.018.
4. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Алиева А.С. и др. Внутриматочные синехии: век спустя. *PMЖ*. 2017;12:895–899. [Popov A.A., Manannikova T.N., Alieva A.S. et al. Intrauterine synechiae: a century later. *RMJ*. 2017;12: 895–899 (in Russ.).]

5. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И., Комагоров В.И. Применение противоспаечных гелей при внутриматочной хирургии. *PMЖ*. 2018;1(1):71–75. [Dobrokhotova Ju.E., Grishin I.I., Grishin A.I., Komagorov V.I.A. Use of anti-adhesion gels for intrauterine surgery. *RMJ*. 2018;1(1):71–75 (in Russ.).]
6. Оразов М.Р., Михалёва Л.М., Силантьева Е.С. и др. Эффективность противоспаечных гелей на основе гиалуроновой кислоты в противорецидивной терапии внутриматочных синехий. *Трудный пациент*. 2021;19(6):26–31. DOI: 10.224412/2074-1005-2021-6-26-31. [Orazov M.R., Mikhailova L.M., Silant'yeva Ye.S. et al. The effectiveness of anti-adhesion gels based on hyaluronic acid in the anti-relapse therapy of intrauterine synechiae. *Trudnyy patsiyent*. 2021;19(6):26–31 (in Russ.).] DOI: 10.224412/2074-1005-2021-6-26-31.
7. The Use of Adhesion Prevention Agents in Obstetrics and Gynaecology, RCOG. *Scient Impact Paper*. 2013;39:6.
8. Liu F., Hu S., Wang S., Cheng K. Cell and biomaterial-based approaches to uterus regeneration. *Regen Biomater*. 2019;6(3):141–148. DOI: 10.1093/rb/rbz021.
9. Fei Z., Xin X., Fei H., Yuechong C. Meta-analysis of the use of hyaluronic acid gel to prevent intrauterine adhesions after miscarriage. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;244:1–4. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2019.10.018.
10. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И. Опыт применения противоспаечного барьера у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. *PMЖ*. 2017;15:1141–1143. [Dobrokhotova Yu.E., Grishin I.I., Grishin A.I. Experience of the use of an adhesion barrier in patients with tubal peritoneal factor infertility. *RMJ*. 2017;15:1141–1143 (in Russ.).]
11. Xiao S., Wan Y., Zou F. et al. Prevention of intrauterine adhesion with auto-crosslinked hyaluronic acid gel: a prospective, randomized, controlled clinical study. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2015;50(1):32–36.
12. AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report: practice guidelines for management of intrauterine synechiae. *J Minim Invasive Gynecol*. 2010;17(1):1–7. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.10.009.
13. Do J.W. The effectiveness of Hyaluronic acid + Sodium Carboxymethyl Cellulose in the prevention of intrauterine adhesion after intrauterine surgery. *J of Korean Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Surgery*. 2005;17:2.
14. Tsapanos V.S., Stathopoulou L.P., Papathanassopoulou V.S., Tzinguonis V.A. The role of Seprafilm bioresorbable membrane in the prevention and therapy of endometrial synechiae. *J Biomed Mater Res*. 2002;63(1):10–14. DOI: 10.1002/jbm.10040.
15. Тихомиров А.Л., Манухин И.Б., Казенасhev В.В. и др. Профилактика спаечного процесса и его осложнений в оперативной гинекологии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(5):100–105. DOI: 10.17116/rosakush2016165100-105. [Tikhomirov A.L., Manukhin I.B., Kazenashev V.V. et al. Prevention of a commissural process and its complications in operative gynecology. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2016;16(5):100–105 (in Russ.).] DOI: 10.17116/rosakush2016165100-105.
16. Zhou Q., Shi X., Saravelos S. et al. Auto-Cross-Linked Hyaluronic Acid Gel for Prevention of Intrauterine Adhesions after Hysteroscopic Adhesiolysis: A Randomized Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(2):307–313. DOI: 10.1016/j.jmig.2020.06.030.
17. Guo Y., Shi X., Song D. et al. The efficacy of auto-cross-linked hyaluronic acid gel in addition to oestradiol and intrauterine balloon insertion in the prevention of adhesion reformation after hysteroscopic adhesiolysis. *Reprod Biomed Online*. 2022;45(3):501–507. DOI: 10.1016/j.rbmo.2022.04.017.
18. Li X., Wu L., Zhou Y. et al. New Crosslinked Hyaluronan Gel for the Prevention of Intrauterine Adhesions after Dilation and Curettage in Patients with Delayed Miscarriage: A Prospective, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *J Minim Invasive Gynecol*. 2019;26(1):94–99. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.03.032.
19. Dou Y., Yu T., Li Z. et al. Short- and Long-term Outcomes of Postoperative Intrauterine Application of Hyaluronic Acid Gel: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *J Minim Invasive Gynecol*. 2022;29(8):934–942. DOI: 10.1016/j.jmig.2022.05.006.
20. Fei Z., Bin X., Xin X. et al. Meta-analysis on the use of hyaluronic acid gel to prevent recurrence of intrauterine adhesion after hysteroscopic adhesiolysis. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2019;58(6):731–736. DOI: 10.1016/j.tjog.2019.09.002.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Насырова Наиля Ильдаровна** — к.м.н., заведующая гинекологическим отделением №1 ЦКБ ГА; Россия, г. Москва, Ивановское ш., д. 7; доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0657-7655.

**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 0000-0001-5389-7817.

**Озолина Людмила Анатольевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2353-123X.

**Аргун Мадина Зурабовна** — к.м.н., врач акушер-гинеколог гинекологического отделения №1 ЦКБ ГА; 125367; Россия, г. Москва, Ивановское ш., д. 7; ORCID iD 0000-0003-4841-2496.

**Мирская Каролина Владимировна** — врач акушер-гинеколог гинекологического отделения №1 ЦКБ ГА; 125367; г. Москва, Ивановское ш., д. 7; ORCID iD 0009-0001-0874-507X.

**Контактная информация:** Насырова Наиля Ильдаровна, e-mail: ni\_nasyrova@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 09.10.2023.

**Поступила после рецензирования** 30.10.2023.

**Принята в печать** 20.11.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Nailya I. Nasyrova** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Gynecology No. 1, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivankovskoe Highway, Moscow, 125367, Russian Federation; Associate Professor 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 0000-0003-0657-7655.

**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 0000-0001-5389-7817.

**Lyudmila A. Ozolina** — 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, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0002-2353-123X.

**Madina Z. Argun** — C. Sc. (Med.), obstetrician-gynecologist of the Department of Gynecology No. 1, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivankovskoe Highway, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4841-2496.

**Karolina V. Mirskaya** — obstetrician-gynecologist of the Department of Gynecology No. 1, Central Clinical Hospital of Civil Aviation; 7, Ivankovskoe Highway, Moscow, 125367, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-0874-507X.

**Contact information:** Nailya I. Nasyrova, e-mail: ni\_nasyrova@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received** 09.10.2023.

**Revised** 30.10.2023.

**Accepted** 20.11.2023.

# Антиадгезин®

Гель противовоспалительный рассасывающийся  
стерильный в шприцах по 3г, 5г и 10г

## Инновационная концепция профилактики спаечной болезни в оперативной гинекологии<sup>1</sup>



в 2 раза ниже  
частота возникновения  
внутриматочных синехий<sup>2</sup>



в 1,5 раза ниже  
риск de novo спаек  
в брюшной полости<sup>4</sup>



2 компонента<sup>3</sup>:  
гиалуроновая кислота  
карбоксиметилцеллюлоза



гелевая форма

• биосовместимый • апиrogenный • нетоксичный •

**3г** Для внутриматочных  
вмешательств

**5г** Для небольших  
внутрибрюшных вмешательств

**10г** Для более объемных  
внутрибрюшных вмешательств



АО «Нижфарм», 603105, РФ, г. Нижний Новгород, ул.Салганская, 7.  
Тел.: +7 (831) 278-80-88, +7 (800) 250-50-00. Факс: +7 (831) 430-72-13.  
[www.stada.ru](http://www.stada.ru). Дата выпуска: октябрь 2023. POS-20251009-1589. РЕКЛАМА.



Производитель:  
Геньюзел Ко., Лтд.,  
Корея

1. Единственный противовоспалительный барьер в форме геля в коммерческом доступе на территории РФ, имеющий в составе гиалуроновую кислоту. <https://roszdravnadzor.gov.ru/services/misearch>. 2. Do J.W. The effectiveness of Hyaluronic acid + Sodium Carboxymethyl Cellulose in the prevention of intrauterine adhesion after intrauterine surgery // J of Korean Gynecologic Endoscopy and Minimally Invasive Surgery. 2005. Vol. 17. P. 2. 3. Инструкция по медицинскому применению медицинского изделия Антиадгезин®. РЗН 2015/2449 от 07.04.2016. 4. Diamond M.P., The Seprafilm Adhesion Study Group. Reduction of adhesions after uterine myomectomy by Seprafilm membrane (HAL-F): blinded, prospective, randomized, multicenter clinical study. Seprafilm Adhesion Study Group. Fertil Steril. 1996;66(6): 904-910

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ.

Больше информации на сайте  
<https://bezspaeek.ru> –  
отсканируйте QR-код!



DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-2

# Оценка эффективности сукросомальной формы железа при лечении пациенток с железодефицитной анемией 1–2-й степени тяжести на фоне обильных менструальных кровотечений

И.Н. Кононова<sup>1,2</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, Е.Н. Карева<sup>1,3</sup>, Н.А. Шмакова<sup>4</sup>, И.В. Грабан<sup>5</sup>, Т.А. Огурцова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ООО «МЦДПО», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

<sup>4</sup>ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС», Екатеринбург, Россия

<sup>5</sup>ООО Медицинский центр «Эдельвейс», Екатеринбург, Россия

<sup>6</sup>ГБУЗ СО «ЕКПЦ», Екатеринбург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценка клинической эффективности сукросомального железа (СидерАЛ® Форте) при лечении железодефицитной анемии (ЖДА) 1–2-й степени тяжести у пациенток с синдромом обильных менструальных кровотечений (ОМК) на фоне овulatoryных дисфункций.

**Материал и методы:** проведено проспективное рандомизированное многоцентровое клиническое наблюдательное исследование 110 пациенток с ЖДА 1–2-й степени тяжести, развившейся на фоне ОКМ в результате овulatoryных дисфункций. Пациентки основной группы (n=74) получали сукросомальное® железо 30 мг 2 р/сут в течение 60 дней. В контрольной группе (n=36) назначалось липосомальное железо 30 мг 2 р/сут также в течение 60 дней.

**Результаты исследования:** на фоне ферротерапии сукросомальным железом наблюдалось повышение уровня гемоглобина более чем на 20 г/л через 30 дней приема у 65 (87%) пациенток, через 60 дней — у 73 (98,6%) пациенток, что продемонстрировало более высокую терапевтическую эффективность в сравнении с липосомальным железом (69,4 и 88,8% соответственно, p=0,0001). Также установлена большая приверженность терапии при приеме сукросомального железа (98,6%) в сравнении с приемом липосомального железа (86,1%, p=0,0001) ввиду меньшей частоты (1,4%) побочных эффектов в сравнении с контрольной группой (5,5%, p=0,0002).

**Заключение:** пероральная ферротерапия сукросомальным железом является обоснованным вариантом лечения ЖДА у пациенток с ОКМ благодаря более высокой эффективности в сравнении с липосомальной формой железа. Эффект наступает уже через 30 дней терапии с минимальным количеством побочных реакций, что обусловлено уникальными структурными, физико-химическими и фармакокинетическими характеристиками сукросомальной формы, благодаря которым она защищена от действия желудочного сока, не контактирует со слизистой желудочно-кишечного тракта и всасывается через специальные М-клетки слизистой тонкого кишечника с дальнейшим высвобождением железа в клетках печени.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** железодефицитная анемия, обильное менструальное кровотечение, овulatoryные дисфункции, сукросомальное железо, женщины, терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н., Шмакова Н.А., Грабан И.В., Огурцова Т.А. Оценка эффективности сукросомальной формы железа при лечении пациенток с железодефицитной анемией 1–2-й степени тяжести на фоне обильных менструальных кровотечений. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):332–339. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-2.

## Evaluation of the sucrosomial iron efficacy in the patient treatment with stage 1–2 iron deficiency anemia during heavy menstrual bleeding

I.N. Kononova<sup>1,2</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, E.N. Kareva<sup>1,3</sup>, N.A. Shmakova<sup>4</sup>, I.V. Graban<sup>5</sup>, T.A. Ogurtsova<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Transregional Center for Continuing Professional Education LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>Medical Center "Angio Line plus" LLC, Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>5</sup>Medical Center "Edelweiss", Yekaterinburg, Russian Federation

<sup>6</sup>Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russian Federation



**ABSTRACT**

**Aim:** to evaluate the clinical efficacy of Sucrosomial® iron (SiderAL® Forte) in the treatment of stage 1–2 iron deficiency anemia (IDA) in patients with menorrhagia in the setting of ovulation disorders.

**Patients and Methods:** a prospective randomized multicenter clinical case study of 110 patients with stage 1–2 IDA developed in the setting of menorrhagia as a result of ovulation disorders was conducted. Female patients of the main group (n=74) received Sucrosomial® iron 30 mg 2 times a day for 60 days. In the control group (n=36), a liposomal iron preparation of 30 mg 2 times a day was also prescribed for 60 days.

**Results:** during Sucrosomial® iron ferrotherapy, an increase in Hb levels by more than 20 g/L was observed after 30 days of administration in 65 (87%) female patients, after 60 days in 73 (98.6%) female patients, which demonstrated higher therapeutic efficacy versus liposomal iron preparation (69.4 and 88.8%, respectively, p=0.0001). There was also a greater adherence to therapy (98.6%) during Sucrosomial® iron intake versus liposomal iron intake (86.1%, p=0.0001), due to fewer (1.4%) adverse events compared with the control group (5.5%, p=0.0002).

**Conclusion:** oral ferrotherapy with Sucrosomial® iron is a reasonable option for the IDA treatment in patients with menorrhagia due to its higher efficacy versus the liposomal iron. The effect occurs after 30 days of drug intake with a minimum number of adverse events, due to the unique structural, physico-chemical and pharmacokinetic characteristics of the sucrosomial iron, thanks to which it is protected from the gastric juice action, does not contact with the gastrointestinal mucosa and is absorbed through special intestinal M-cells with further iron release in liver cells.

**KEYWORDS:** iron deficiency anemia, menorrhagia, ovulation disorders, Sucrosomial® iron, women, therapy.

**FOR CITATION:** Kononova I.N., Dobrokhotova Yu.E., Kareva E.N., Shmakova N.A., Graban I.V., Ogurtsova T.A. Evaluation of the sucrosomial iron efficacy in the patient treatment with stage 1–2 iron deficiency anemia during heavy menstrual bleeding. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):332–339 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-2.

**ВВЕДЕНИЕ**

Обильное менструальное кровотечение (ОМК) — это чрезмерная менструальная кровопотеря (меноррагия, полименорея) по длительности (более 8 дней), объему (более 80 мл) и частоте (менее 24 дней), оказывающая негативное влияние на физическое, социальное, эмоциональное, материальное благополучие женщины [1, 2]. Распространенность ОМК достигает 30% среди пациенток репродуктивного возраста на фоне гормонально-ассоциированных пролиферативных заболеваний (органическая патология) и/или овуляторных дисфункций (неорганическая патология) [3]. Сопровождаясь развитием анемии различной степени, синдром хронической ОМК усугубляет психосоматическое здоровье и адаптационный потенциал женщин на фоне сидеропении тканей<sup>1</sup> [4]. В мире на фоне ОМК анемия диагностируется у полумиллиарда женщин<sup>2</sup>. Анализ соотношений коморбидности между снижением качества жизни пациенток с хроническими ОМК и развивающейся в 25% случаев на этом фоне анемией в мировых и отечественных исследованиях продемонстрировал доминирующую роль в развитии анемии дефицита железа — жизненно необходимого микроэлемента для эритропоэза, окислительного метаболизма, клеточного иммунитета, каталитической активности ферментов, тканевого дыхания, что создало предпосылки патогенетически оправданного назначения ферротерапии при комплексном лечении данных пациенток [5, 6].

Необходимость адекватной коррекции и профилактики железодефицитных состояний регламентирована международными медицинскими организациями, в том числе ВОЗ, FIGO. В российских клинических рекомендациях по железодефицитной анемии (ЖДА) в качестве «золотого стандарта» патогенетической терапии указаны железосодержащие препараты, преимущественно в пероральной форме, в виде солей различной валентности<sup>3,4</sup> [7]. Однако низкая биодоступность этих солей, как органических (глюконат, фумарат), так и неорганических (сульфат, хлорид), а также побочные эффекты со стороны желудочно-

кишечного тракта (ЖКТ) ограничивают лечение [8]. В результате на фоне нежелательных органолептических свойств и диспепсических расстройств со стороны ЖКТ отмечается низкая приверженность пероральной ферротерапии в 21% случаев [9]. Важно учитывать, что пероральная терапия препаратами железа может оказаться не только неэффективной, но и опасной при продолжающейся кровопотере и особенно при наличии сопутствующей гинекологической и соматической патологии [10]. Сопутствующие воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) или кишечника (в 16–74% случаев) и онкологические заболевания способствуют экспрессии гепцидина, важнейшего селективного регулятора метаболизма железа, синтезируемого на фоне провоспалительных цитокинов, с последующим связыванием и распадом ферропортина [11]. Дегградация ферропортина в гепатоцитах, энтероцитах и макрофагах препятствует транспорту железа в плазму, блокируя конкурентный доступ к железу. В результате происходит недостаточное насыщение трансферрина и уменьшается доставка железа к развивающемуся эритробласту. При этом лабораторное обследование демонстрирует формальные признаки повышения запасов железа (повышение уровня ферритина выше нормы) и одновременно его дефицит (снижение насыщения трансферрина железом до значений меньше 20%) [12]. Образуется значительное количество атомов железа, не связанного с трансферрином (NTBI). Это слабосвязанное трехвалентное железо (Fe<sup>3+</sup>) может нерегулируемым образом откладываться внутри клеток эндокринной системы, сердца и печени с образованием активных форм кислорода (ферроптоз), оказывающих угнетающее действие на лимфоидную систему с негативными последствиями. Следует учесть, что неабсорбируемые соли железа при сопутствующей воспалительной патологии могут быть токсичными для слизистой оболочки кишечника и провоцировать избыточный бактериальный рост [13]. Нежелательные явления и последствия применения пероральных препаратов железа создали

<sup>1</sup> Daily iron supplementation in adult women and adolescent girls: Guideline. Geneva: WHO, 2016. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241510196> (access date: 09.09.2023).

<sup>2</sup> WHO guideline on use of ferritin concentrations to assess iron status in individuals and populations. Geneva: World Health Organization; 2020. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240000124> (access date: 09.09.2023).

<sup>3</sup> Клинические рекомендации Минздрава России. Железодефицитная анемия. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [http://disuria.ru/\\_id/10/1070\\_kr21D50MZ.pdf](http://disuria.ru/_id/10/1070_kr21D50MZ.pdf) (дата обращения: 09.09.2023).

<sup>4</sup> The Global Prevalence of Anemia in 2011. World Health Organization, Geneva. (Electronic resource.) URL: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/177094> (access date: 09.09.2023).

предпосылки для разработки инновационных форм преодоления желудочного барьера и таргетной доставки железа к эритроцитам с последующим изучением клинической эффективности таких препаратов.

В 2015 г. были представлены данные о клинической апробации инновационного перорального препарата пиррофосфата железа (III) в сукросоме — сукросомального железа (СЖ) [14].

Сукросома представляет собой фосфолипидный бислой (липосому), поверх которого расположена оболочка из эфира сахарозы — сукрестор [15]. Сукросома обеспечивает защиту атомов железа от воздействия желудочного сока и осуществляет таргетную доставку пиррофосфата  $Fe^{3+}$  путем эндоцитоза специфическими энтероцитами, М-клетками тонкого кишечника и затем макрофагами в печень, обуславливая гепцидин-независимый путь с высокой биодоступностью и минимальными побочными эффектами. Введение в состав аскорбиновой кислоты в количестве 70 мг позволило повысить стабильность сукросомы с дополнительной защитой клеток от свободных радикалов, поддержанием иммунитета и синтеза коллагена<sup>5, 6</sup>. Сукросомальная технология обеспечила уникальные структурные физические и фармакокинетические характеристики, благодаря которым достигаются высокая биодоступность железа и отличная переносимость при прохождении через ЖКТ. Апробированное в странах Западной Европы как *in vitro* [16], так и *in vivo* [17], продемонстрировавшее отличную переносимость и клиническую эффективность при небольших дозировках — 14 мг (СидерАЛ® Инт.) и 30 мг (СидерАЛ® Форте), СЖ показало высокую степень безопасности и эффективность, превышающую действенность классических препаратов, сопоставимую с внутривенными железосодержащими средствами [16, 18–21]. Так, применение СЖ оказалось высокоэффективным у пациенток с опухолями женской репродуктивной системы благодаря отсутствию побочных эффектов, высокой биодоступности и гепцидин-независимому механизму всасывания [22]. Исследования, проведенные Н.И. Стуковым и соавт. [23, 24], подтвердили высокую приверженность ферротерапии с использованием СидерАЛ® Форте на фоне отличной терапевтической эффективности с минимумом побочных эффектов. М. Scardino et al. [25] показали целесообразность применения СЖ в период предоперационной подготовки для улучшения результатов оперативного лечения. Отечественные исследователи [24, 26] продемонстрировали более высокую терапевтическую эффективность СидерАЛ® Форте в сравнении с внутривенной ферротерапией у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника. Анализ имеющихся фактических данных подтверждает, что пероральный прием СЖ является обоснованным вариантом лечения ЖДА. СЖ более эффективно, переносится лучше, чем пероральные соли железа [27]. Также была продемонстрирована аналогичная эффективность СЖ при меньших рисках у пациентов, обычно получавших железо путем внутривенного введения (например, при хронических заболеваниях почек, злокачественных новообразованиях, после бариатрических операций) [28]. Таким образом, СЖ по праву занимает ведущее место в первой линии лечения ЖДА, особенно при непереносимости традиционных

пероральных препаратов железа или их неэффективности (например, при ЖДА на фоне хронического воспаления). Кроме того, СЖ следует рассматривать в качестве альтернативы внутривенным препаратам железа для начального и/или поддерживающего лечения. Хорошая переносимость препарата без побочных явлений — залог высокой приверженности терапии.

**Цель исследования:** оценка клинической эффективности СЖ (СидерАЛ® Форте) при лечении ЖДА 1–2-й степени тяжести у пациенток с синдромом ОМК на фоне овulatory дисфункций.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное рандомизированное многоцентровое клиническое наблюдательное исследование в медицинских учреждениях Москвы и Екатеринбурга. Исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, формулирующей этические принципы медицинских исследований с привлечением человека в качестве субъекта. Все пациентки подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Всего было отобрано 110 пациенток с верифицированной на основании гематологических и феррокинетиических показателей периферической крови ЖДА 1–2-й степени тяжести, развившейся на фоне ОМК в результате овulatory дисфункций (АМК-0 по классификации FIGO (PALM-COEN), версии 2018 г.) [29]. Обследование включало в себя сбор анамнеза, изучение течения заболевания, общеклиническое и гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза для верификации диагноза. Лабораторными методами исследовались эритроцитарные показатели: гемоглобин (Hb), гематокрит, эритроциты, средний объем эритроцитов, скорость оседания эритроцитов; показатели обмена железа: сывороточное железо, ферритин сыворотки, насыщение трансферрина железом, общая железосвязывающая способность; уровень гормонов в крови: фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол, пролактин, прогестерон, тестостерон, тиреотропный гормон с оценкой по фазам менструального цикла для верификации диагноза; система гемостаза: коагулограмма для исключения коагулопатий. Все пациентки имели исходный уровень Hb от 80 до 120 г/л со снижением уровня ферритина ниже 15 нг/л, сывороточной концентрации железа — 12–30 мкмоль/л, общей железосвязывающей способности сыворотки — 30–85 мкмоль/л (согласно критериям ВОЗ), на основании чего был поставлен диагноз ЖДА 1–2-й степени тяжести.

Эритроцитарные показатели и показатели обмена железа исследовались в лаборатории «Ситилаб» до назначения ферротерапии и через 30 и 60 дней после начала лечения. Для оценки переносимости пероральной ферротерапии проводили анкетирование пациенток с фиксацией жалоб на нарушение функции ЖКТ.

Пациентки были включены в исследование в соответствии с критериями включения и исключения. **Критерии включения:** нозологическая форма заболевания: «ЖДА 1–2-й степени тяжести, ОМК на фоне овulatory дисфункций (АМК-0)»; длительность заболевания от 1 мес. до 1 года; важные гемодинамические и феррокинетиические

<sup>5</sup> Единая нормативно-справочная информация Евразийского экономического союза. Запись справочника/классификатора. Специализированный продукт лечебно-профилактического питания при анемии у взрослых «СидерАЛ® Форте». (Электронный ресурс.) URL: [https://nsi.eaeunion.org/portal/1995/card/f21f4ee3-7c65-4a13-a468-24a920de17e1?NAME\\_PROD=Специализированный+продукт+лечебно-профилактического+питания&date=2023-11-15](https://nsi.eaeunion.org/portal/1995/card/f21f4ee3-7c65-4a13-a468-24a920de17e1?NAME_PROD=Специализированный+продукт+лечебно-профилактического+питания&date=2023-11-15) (дата обращения: 13.11.2023).

<sup>6</sup> СидерАЛ® Форте. (Электронный ресурс.) URL: <http://medintorg.ru/sideral-forte> (дата обращения: 09.09.2023).

показатели: Hb, ферритин, сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки; гормоны крови; отсутствие терапии до отбора в исследование; возраст 18–45 лет; рост и масса тела без ограничений; раса, национальность, профессия, регион без ограничений; способность пациентки выполнять требования протокола. *Критерии не включения:* декомпенсированная экстрагенитальная патология; органические причины ОМК; анемия 3-й степени тяжести (Hb менее 80 г/л), терапия препаратами железа в течение последнего года; серьезное нарушение протокола.

В основную группу вошли 74 пациентки, которым с 1-го дня после установления диагноза ЖДА назначалось СЖ 30 мг (СидерАЛ® Форте) по 1 капсуле 2 р/сут 60 дней + комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с биоидентичным эстрогеном (эстрадиола валерат) и диеногестом (Клайра) с 1-го дня менструального цикла по 1 таблетке 1 р/сут по схеме: прием 26 дней + перерыв 2 дня, с повторением лечения в течение еще двух менструальных циклов.

В контрольную группу вошли 36 пациенток, которым после установления диагноза ЖДА назначалось липосомальное железо (Железо липосомальное от «Эвалар») 30 мг по 1 капсуле 2 р/сут 60 дней + КОК с биоидентичным эстрогеном и диеногестом (Клайра) с 1-го дня менструального цикла по 1 таблетке 1 р/сут по схеме: прием 26 дней + перерыв 2 дня, с повторением лечения в течение еще двух менструальных циклов.

Отличие между препаратами для терапии ЖДА (СЖ и липосомальное железо) заключалось в инновационной оболочке вокруг пирофосфата железа (сукросома), обеспечивающей повышение биодоступности перорального железа и устойчивость к воздействию желудочного сока с одновременным снижением побочных эффектов. Комбинированная пероральная контрацепция в виде биоидентичного эстрогена/диеногеста назначалась с 1-го дня менструального цикла для гемостаза и патогенетической терапии овариальных дисфункций всем пациенткам. Выбор КОК был основан на Клинических рекомендациях по аномальным маточным кровотечениям и показаниям к применению биоидентичного эстрогена/диеногеста<sup>7</sup>.

Для изучения оценки эффективности СЖ методом опроса изучали жалобы, переносимость препарата, наличие побочных эффектов, приверженность терапии через 30 и 60 дней после начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics, версия 23.0. Количественные и качественные показатели оценивали 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 данные, имеющие нормальное распределение, описаны как  $M \pm m$ , где  $M$  — средний показатель,  $m$  — ошибка репрезентативности среднего показателя. Достоверность различий проверяли с помощью параметрических и непараметрических методов статистики, критерия  $\chi^2$  Пирсона с поправкой Йейтса. При сравнении количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, в двух связанных группах использовали критерий Уилкоксона. Уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании считали критическим при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Обследованные и включенные в исследование пациентки основной и контрольной групп были сопоставимы по возрасту, паритету, клиническим проявлениям заболевания, тяжести анемии. Средний возраст пациенток в группах составил  $38,9 \pm 4,7$  и  $37,4 \pm 4,2$  года соответственно ( $\chi^2=1,347$ ,  $p=0,867$ ). Причинами развития ОМК у всех пациенток явились овulatoryные дисфункции на фоне поликистоза яичников с персистенцией фолликулов, недостаточностью лютеиновой фазы цикла и относительной гиперэстрогенией, результатом которых была неравномерная пролиферация эндометрия с очагами гиперплазии, что и привело к ОМК и развитию ЖДА как крайней степени дефицита депонирования железа, нарушению образования Hb и развитию органической тканевой гипоксии.

Обследованные пациентки предъявляли жалобы на длительные менструации (более 8 дней) в 32 (29,1%) случаях, на обильные менструации в 63 (57,3%) случаях, на частые менструации с продолжительностью цикла 20–23 дня в 15 (13,6%) случаях, отмечаемые за последние 6 мес. — 1 год. Среди симптомов анемии отмечалось головокружение — 45 (40,9%) наблюдений, слабость — 58 (52,7%), снижение работоспособности — 62 (56,4%). Предъявляемые жалобы могли свидетельствовать о влиянии хронической кровопотери на гомеостаз железа со снижением качества жизни в результате нарушения митохондриального переноса электронов в тканях поперечно-полосатой мускулатуры на фоне железодефицитного состояния [30]. У 28 (25,5%) пациенток были жалобы на частые (более четырех раз за последний год) острые респираторные вирусные инфекции на фоне ОМК, что могло свидетельствовать о влиянии железодефицитного состояния на иммунный гомеостаз, активность нейтрофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов [31]. При объективном обследовании обращала на себя внимание бледность кожных покровов и слизистых у 75 (68,3%) пациенток.

Через 30 дней после назначения ферротерапии 72 (97,3%) пациентки основной группы и 33 (91,7%) — контрольной отмечали снижение головокружения, слабости и повышение работоспособности ( $\chi^2=2,764$ ,  $p=0,648$ ). Через 60 дней после назначения ферротерапии практически все пациентки основной группы и 34 (94,4%) пациентки контрольной группы отмечали отсутствие слабости и головокружения, что свидетельствовало о высокой клинической эффективности инновационных форм железосодержащих продуктов.

Данные лабораторной оценки гематологических и феррокинетических показателей терапевтической эффективности сукросомального и липосомального железа до назначения ферротерапии и через 30 и 60 дней после проведенного лечения представлены в таблице.

Как видно из данных, представленных в таблице, на фоне терапии СЖ уровень Hb восстановился уже после 30 дней лечения, что свидетельствует о значительно более высокой терапевтической эффективности в сравнении с липосомальным железом, прием которого привел к нормализации уровня Hb лишь спустя 60 дней после начала лечения. Если учесть, что хорошей терапевтической эффективностью перорального железа является повышение уровня Hb на 10 г/л за месяц, то данные инновационные формы (сукросомальное® и липосомальное железо) де-

<sup>7</sup> Клинические рекомендации Минздрава России. Аномальные маточные кровотечения. 2021. (Электронный документ.) URL: <https://minzdrav.samregion.ru/wp-content/uploads/sites/28/2021/07/kr645.pdf/> (дата обращения: 09.09.2023).

**Таблица.** Гематологические и феррокинетиические показатели до терапии и через 30 и 60 дней после терапии в группах исследования**Table.** Hematological and ferrokinetic parameters before therapy and 30 and 60 days after therapy in main and control groups

Показатель Indicator	До терапии Before therapy (n=110)	Через 30 дней после терапии 30 days after therapy		p	Через 60 дней после терапии 60 days after therapy		p
		основная группа main group (n=74)	контрольная группа / control group (n=36)		основная группа main group (n=74)	контрольная группа / control group (n=36)	
Hb, г/л / Hb, g/L	85,0±6,7	120±11,2	113±9,5	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,002 p <sub>1-2</sub> =0,004	132,0±11,2	129,0±9,5	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,002 p <sub>1-2</sub> =0,659
Эритроциты, 10 <sup>12</sup> /л RBC count, ×10 <sup>12</sup> /L	3,1±0,2	3,8±0,2	3,9±0,3	p <sub>1</sub> =0,0005 p <sub>2</sub> =0,004 p <sub>1-2</sub> =0,745	4,3±0,5	4,2±0,3	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,735
Средний объем эритроцита, фл / Mean corpuscular volume, fl	83,3±7,6	89,4±8,1	91,2±8,7	p <sub>1</sub> =0,682 p <sub>2</sub> =0,368 p <sub>1-2</sub> =0,781	92,4±8,7	93,2±9,1	p <sub>1</sub> =0,0041 p <sub>2</sub> =0,0032 p <sub>1-2</sub> =0,738
Сывороточное железо, мкмоль/л Serum iron, μmol/L	7,5±0,3	15,2±1,4	12,4±1,1	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,002 p <sub>1-2</sub> =0,073	17,2±1,6	16,4±1,3	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,921
Сывороточный ферритин, мкг/л Serum ferritin, μg/L	10,5±1,1	27,6±2,1	22,3±1,7	p <sub>1</sub> =0,00001 p <sub>2</sub> =0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,004	55,9±4,6	42,3±4,7	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,007
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л / Total iron-binding capacity of serum, μmol/L	94,0±8,6	78,3±7,2	77,6±7,1	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,846	76,0±7,6	75,0±6,7	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,002 p <sub>1-2</sub> =0,759
Индекс насыщения трансфер- рина железом Transferrin saturation index	14,3±1,1	22,6±1,8	18,4±1,4	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,004 p <sub>1-2</sub> =0,002	25,8±2,3	22,4±2,4	p <sub>1</sub> =0,0001 p <sub>2</sub> =0,002 p <sub>1-2</sub> =0,245

**Примечание.** Статистическая значимость различий: p<sub>1</sub> — показателя до терапии и через 30/60 дней после терапии в основной группе, p<sub>2</sub> — показателя до терапии и через 30/60 дней терапии в контрольной группе, p<sub>1-2</sub> — показателя через 30/60 дней в основной и контрольной группах.

**Note.** Statistical significance of the differences: p<sub>1</sub> — before therapy and 30/60 days after therapy in the main group, p<sub>2</sub> — before therapy and after 30/60 days after therapy in the control group, p<sub>1-2</sub> — after 30/60 days in the main and control groups.

монстрируют прекрасный эффект, но только сукросома позволяет практически полностью осуществить таргетную доставку Fe<sup>3+</sup> в печень благодаря эндоцитозу. Практически у всех пациенток после приема СЖ констатировали коррекцию железодефицитного состояния уже через 30 дней, тогда как в контрольной группе результаты после приема липосомального железа были статистически незначимыми, и достигли они значений основной группы только через 60 дней терапии.

Наряду с Hb не менее значимым является показатель сывороточного ферритина, сниженный на фоне абсолютного дефицита железа у пациенток гинекологического профиля в результате ОМК. Следует обратить внимание на то, что сопутствующая патология в виде воспалительных или онкологических заболеваний способствует повышению уровней гепцидина и ферритина, ассоциированных с повышенным содержанием медиаторов воспаления. И в этом случае сывороточный ферритин не будет являться достоверным показателем железодефицитного состояния. В настоящем исследовании показатель сывороточного ферритина более значительно повысился после приема СЖ (через 30 дней ферротерапии) в сравнении с липосомальным железом, тогда как через 60 дней терапии значимых отличий между данными параметрами не выявлено. Также

следует отметить значимое повышение показателей насыщения трансферрина железом и сывороточного железа в обеих группах уже после 30 дней ферротерапии, статистически значимых различий между данными показателями после приема сукросомального и липосомального железа не выявлено.

Учитывая положительную динамику гематологических и феррокинетиических показателей и достижения нормативных значений уже после 30 дней приема СЖ, в последующие месяцы приема возможно снижение дозировки до 30 мг. Терапия показана до полного насыщения железом депо (печень, селезенка) и должна продолжаться не менее двух месяцев после нормализации уровня Hb.

Проведенное анкетирование пациенток для выявления жалоб и побочных эффектов ферротерапии сукросомальным и липосомальным железом выявило следующее. Пациентки, принимавшие СЖ, практически не ощущали побочных реакций со стороны ЖКТ, кроме окрашивания стула у 1 (1,4%) пациентки. В то же время липосомальное железо вызвало незначительные побочные эффекты (тошнота, диспепсия) у 2 (5,5%) пациенток, возможно связанные с дезинтеграцией липосомы под действием желудочного сока, тогда как сукросома более

прочно сохраняет оболочку до поступления через лимфу в печень, где освобождается от оболочки и включается в метаболизм [32].

Таким образом, в результате ферротерапии СЖ у женщин с ЖДА 1–2-й степени на фоне ОМК наблюдалось повышение уровня Hb более 20 г/л через 30 дней приема у 65 (87%) пациенток, через 60 дней — у 73 (98,6%), что свидетельствовало о более высокой терапевтической эффективности в сравнении с липосомальным железом (69,4 и 88,8% соответственно,  $\chi^2=13,456$ ,  $p=0,0001$ ). Наблюдалась более высокая приверженность терапии при приеме СЖ (98,6%) в сравнении с липосомальным железом (86,1%,  $\chi^2=12,382$ ,  $p=0,0001$ ) ввиду минимальной частоты (1,4%) побочных эффектов в сравнении с группой контроля (5,5%,  $\chi^2=10,724$ ,  $p=0,0002$ ).

Полученные показатели применения СЖ у пациенток с ЖДА 1–2-й степени при ОМК оказались сопоставимы с результатами его использования при анемии, обусловленной другой соматической патологией. Так, в работе Н.И. Стуклова [33] демонстрируется подъем уровня Hb более чем на 20 г/л за 8 нед. лечения СЖ у 95% пациенток онкологического профиля, что сопоставимо с результатами парентерального применения препаратов железа. Возможности преодоления ферропортин-гепцидинового блока путем приема СЖ показаны при лечении 80 пациенток с ЖДА на фоне заболеваний ЖКТ. В течение 4 нед. приема СЖ отмечено значимое повышение содержания Hb (+37,5 г/л) и ферритина (+134 мкг/л) на фоне минимальных побочных эффектов, свидетельствующих о высокой приверженности терапии [34, 35].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, пероральная ферротерапия СЖ является обоснованным вариантом лечения ЖДА у пациенток с ОМК благодаря более высокой эффективности в сравнении с липосомальной формой железа. Статистически значимое повышение показателей железа у пациенток фиксируется уже через 30 дней лечения, при этом практически не наблюдается побочных эффектов, что обусловлено уникальными структурными, физико-химическими и фармакокинетическими характеристиками сукросомы, которые обеспечивают, с одной стороны, защиту СЖ от действия желудочного сока, исключая контакт со слизистой ЖКТ, с другой стороны — всасывание через специальные М-клетки слизистой тонкого кишечника с дальнейшим высвобождением железа в клетках печени. ▲

## Литература / References

1. Heavy menstrual bleeding: assessment and management. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 May 24. PMID: 29634173.
2. Sriprasert I., Pakrashi T., Kimble T., Archer D.F. Heavy menstrual bleeding diagnosis and medical management. *Contracept Reprod Med.* 2017;2(1):20. DOI: 10.1186/s40834-017-0047-4.
3. Чернуха Г.Е. Актуальность проблемы аномальных маточных кровотечений у молодых женщин и ее комплексное решение в свете российских рекомендаций 2021. *Гинекология.* 2022;24(3):198–205. DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201683.

[Chernukha G.E. Relevance of abnormal uterine bleeding issue in young women and its comprehensive solution considering 2021 Russian Guidelines. *Gynecology.* 2022;24(3):198–205 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2022.3.201683.

4. Coad J., Conlon C. Iron deficiency in women: assessment, causes and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14(6):625–634. DOI: 10.1097/MCO.0b013e32834be6fd.
5. Торшин И.Ю., Громова О.А., Тетруашвили Н.К. и др. Метрический анализ соотношений коморбидности между невынашиванием, эндометриозом, нарушениями менструального цикла и микронутриентной обеспеченностью в скрининге женщин репродуктивного возраста. *Акушерство и гинекология.* 2019;5:156–168. DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
- [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Tetrushvili N.K. et al. Metric analysis of comorbidity ratios between miscarriage, endometriosis, menstrual cycle disorders and micronutrient provision in screening of women of reproductive age. *Obstetrics and gynecology.* 2019;5:156–168 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.156-168.
6. Moretti D., Goede J.S., Zeder C. et al. Oral Iron Supplements Increase Hepcidin and Decrease Iron Absorption from Daily or Twice Daily Doses in Iron Depleted Young Women. *Blood.* 2015;126:1981–1989. DOI: 10.1182/blood-2015-05-642223.
7. Munro M.G., Critchley H.O.D., Frasers I.S. The FIGO classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Fertil Steril.* 2011;95(7):2204–2208. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.03.079.
8. Резолюция совета экспертов по железодефицитной анемии у женщин. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2020;8(4):28–36. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14004.
- [Expert council resolution on iron-deficiency anemia in women. *Akusherstvo i ginekologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2020;8(4):28–36 (in Russ.). DOI: 10.24411/2303-9698-2020-14004.
9. Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrous Sulfate Supplementation Causes Significant Gastrointestinal Side-Effects in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2015;10:e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
10. Кононова И.Н., Карева Е.Н. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микронизированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. *Обзор литературы. РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(1):18–27. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.
- [Kononova I.N., Kareva E.N., Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review). *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(1):18–27 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.
11. Muñoz M., Villar I., García-Erce J.A. An Update on Iron Physiology. *World J Gastroenterol.* 2009;15:4617–4626. DOI: 10.3748/wjg.15.4617.
12. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология.* 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
- [Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia of chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Oncohematology.* 2018;13(1):45–53 (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53.
13. Munro M.G. Abnormal uterine bleeding: A well-travelled path to iron deficiency and anemia. *Int J Gynecol Obstet.* 2020;150:275–277. DOI: 10.1002/ijgo.13180.
14. Tarantino G., Brilli E., Zambito Y. et al. Sucrosomial Iron®: A New Highly Bioavailable Oral Iron Supplement. *Blood.* 2015;126:4561–4561.
15. Karavidas A., Trogkanis E., Farmakis D. et al. Oral sucrosomial iron improves exercise capacity and quality of life in heart failure with reduced ejection fraction and iron deficiency: a non-randomized, open-label, proof-of-concept study. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(4):593–597. DOI: 10.1002/ehfj.2092.
16. Fabiano A., Brilli E., Mattii L. et al. Ex Vivo and in Vivo Study of Sucrosomial® Iron Intestinal Absorption and Bioavailability. *Int J Mol Sci.* 2018;19(9):2722. DOI: 10.3390/ijms19092722.
17. Fabiano A., Brilli E., Fogli S. et al. Sucrosomial® iron absorption studied by in vitro and ex-vivo models. *Eur J Pharm Sci.* 2018;111:425–431. DOI: 10.1016/j.ejps.2017.10.021.

18. Brilli E., Romano A., Fabiano A. et al. Sucrosomial technology is able to promote ferric iron absorption: pre-clinical and clinical evidences. *Blood*. 2016;128(22):3618. DOI: 10.13140/RG.2.2.28117.01763.
19. Starzynski R., Szudzik M., Staron R. et al. Comparison of the therapeutic potential of oral Sucrosomial® iron and parenteral iron dextran supplementations in neonatal iron deficiency anemia in pigs. *Am J Hematol*. 2017;92:E286.
20. Asperti A., Gryzik M., Brilli E. et al. Sucrosomial® iron supplementation in mice: Effects on blood parameters, hepcidin, and inflammation. *Nutrients*. 2018;10:1349. DOI: 10.3390/nu10101349.
21. Elli L., Ferretti F., Branchi F. et al. Sucrosomial Iron Supplementation in Anemic Patients with Celiac Disease Not Tolerating Oral Ferrous Sulfate: A Prospective Study. *Nutrients*. 2018;10(3):330. DOI: 10.3390/nu10030330.
22. Кедрова А.Г., Греян Т.А., Ванке Н.С., Красильников С.Э. Анемический синдром у больных с опухолями органов женской репродуктивной системы. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2019;15(3):31–36. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-31-36. [Kedrova A.G., Greyan T.A., Vanke N.S., Krasilnikov S.E. Anemia in patients with tumors of the female reproductive system. *Tumors of female reproductive system*. 2019;15(3):31–36 (in Russ.)]. DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-31-36.
23. Стуклов Н.И., Басиладзе И.Г., Ковальчук М.С. и др. Новые возможности лечения железодефицитных синдромов при воспалительных заболеваниях кишечника. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2019;162(2):143–150. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150. [Stuklov N.I., Basiladze I.G., Kovalchuk M.S. et al. New options in management of Iron-Deficiency syndromes in Inflammatory Bowel Disease. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2019;162(2):143–150 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-162-2-143-150.
24. Стуклов Н.И. Дефицит железа и анемия у больных хронической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(5):651–660. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660. [Stuklov N.I. Iron Deficiency and Anemia in Patients with Chronic Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(5):651–660 (in Russ.)]. DOI: 10.20996/1819-6446-2017-13-5-651-660.
25. Scardino M., Di Matteo B., Martorelli F., Tanzi D. Improved patient blood management and cost saving in hip replacement surgery through the implementation of pre-operative Sucrosomial® iron supplementation: a quality improvement assessment study. *Int Orthop*. 2019;43(1):39–46. DOI: 10.1007/s00264-018-4149-7.
26. Стуклов Н.И., Князев О.В., Парфенов А.И. и др. Сравнительная эффективность применения новой сукросомальной формы железа для перорального приема и внутривенной ферротерапии в лечении анемий у больных воспалительными заболеваниями кишечника. *Клин. мед.* 2017;95(12):1112–1117. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1112-1117. [Stuklov N.I., Knyazev O.V., Parfenov A.I. et al. Comparison of efficiency of a new sucrosomial peroral form of iron with intravenous ferrotherapy in the treatment of anemia in inflammatory bowel diseases. *Klin med*. 2017;95(12):1112–1117 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2017-95-12-1112-1117.
27. Ciudin A., Simó-Servat O., Balibrea J.M. et al. Response to oral sucrosomial iron supplementation in patients undergoing bariatric surgery. *The BARI-FER study*. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed)*. 2018;65(1):17–20. DOI: 10.1016/j.endinu.2017.10.007.
28. Mafodda A., Giuffrida D., Prestifilippo A. et al. Oral sucrosomial iron versus intravenous iron in anemic cancer patients without iron deficiency receiving darbepoetin alfa: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2017;25(9):2779–2786. DOI: 10.1007/s00520-017-3690-z.
29. Munro M.G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:3–22. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011.
30. Brilli E., Lipiński P., Barnadas R. et al. Sucrosomial Iron Absorption Involve M Cells Interaction. *Blood*. 2017;130:2217–2217. DOI: 10.1182/BLOOD.V130.SUPPL\_1.2217.2217.
31. Berardi S., Foltran L., Pascoli I. et al. Efficacy of oral Sucrosomial® iron in puerperium anemia. *Exp Rev Hematol*. 2016;9(Suppl. S1):40.
32. Giordano G. Reduction of inflammatory markers with liposomal iron (Sideral®). Pre-clinical and clinical results. *Exp Rev Hematol*. 2016;9(Suppl. S1):17.
33. Стуклов Н.И. Железодефицитные синдромы при заболеваниях желудочно-кишечного тракта: перспективы лечения. *Клин. мед.* 2016;94(6):410–418. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-410-418. [Stuklov N.I. Iron deficiency syndromes associated with diseases of the gastrointestinal tract: state-of-the-art and new prospects for treatment. *Klin med*. 2016;94(6):410–418 (in Russ.)]. DOI: 10.18821/0023-2149-2016-94-6-410-418.
34. Вялов С.С. Железодефицитные состояния: клиника, диагностика и лечение. *Клиническая фармакология и терапия*. 2015;24(4):74–80. [Vyvalov S.S. Iron deficiency: clinical picture, diagnosis and treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 2015;24(4):74–80 (in Russ.)].
35. Чистякова А.В., Стуклов Н.И. Диагностика и выбор тактики лечения железодефицитной анемии у больных гастроэнтерологического профиля. *РМЖ*. 2015;13:781. [Chistyakova A.V., Stuklov N.I. Diagnosis and choice of tactics for the treatment of iron deficiency anemia in patients with gastroenterological profile. *RMJ*. 2015;13:781 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

**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 0000-0003-2786-6181.

**Карева Елена Николаевна** — д.м.н., профессор кафедры молекулярной фармакологии и радиобиологии им. П.В. Сергеева РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; профессор кафедры фармакологии лечебного факультета ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-6861-6512.

**Шмакова Надежда Александровна** — врач акушер-гинеколог первой категории ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС»; 620027, Россия, г. Екатеринбург, ул. Большакова, д. 95; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.

**Грабан Ирина Владимировна** — врач акушер-гинеколог высшей категории ООО Медицинский центр «Эдельвейс»; 620144, Россия, г. Екатеринбург, ул. 8 Марта, д. 146.

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

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

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 19.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 14.11.2023.**

**Принята в печать 30.11.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Irina N. Kononova** — Dr. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Deputy Director of Transregional Center for Continuing Professional Education LLC; 73, Volokolamskoe Road, Moscow, 125424, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3483-9464.

**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, 117321, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2786-6181.

**Elena N. Kareva** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology named after P.V. Sergeev, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117321, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology of the Faculty of Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6861-6512.

**Nadezhda A. Shmakova** — obstetrician-gynecologist of the first category, Medical Center "Angio Line Plus" LLC; 95, Bolshakova str., Yekaterinburg, 620027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.

**Irina V. Graban** — obstetrician-gynecologist of superior category, Medical Center "Edelweiss" LLC; 146, 8 Marta str., Yekaterinburg, 620144, Russian Federation.

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

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

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

There is no conflict of interest.

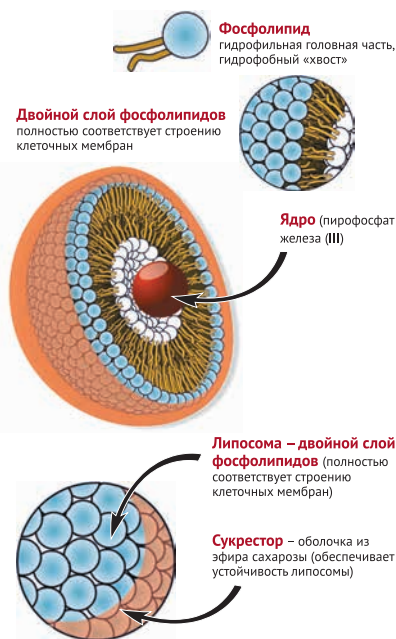
Received 19.10.2023.

Revised 14.11.2023.

Accepted 30.11.2023.

**Специализированный продукт  
 лечебно-профилактического  
 питания на основе  
 Сукросомального® железа**

**Сукросомальное® железо представлено  
 инновационной транспортной системой  
 - сукросомой**



**липосома + сукрестор = сукросома®**

**Сукросомальное® железо обладает  
 высоким уровнем резистентности  
 к действию желудочного сока по  
 сравнению с липосомальным железом<sup>1</sup>**

**Уникальные физико-химические  
 и фармакокинетические характеристики  
 сукросомы обеспечивают  
 Сукросомальному® железу<sup>2,3</sup>:**

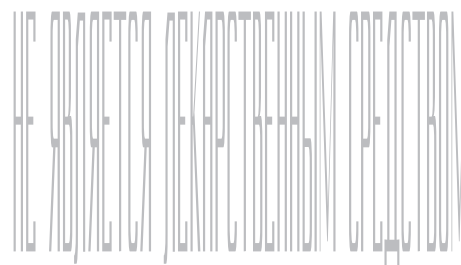
- высокую биодоступность
- отличную переносимость
- гепцидин-независимый механизм всасывания



**СидерАЛ® Форте обеспечивает высокую биодоступность железа и быстрое повышение гемоглобина у пациентов с железодефицитной анемией, в том числе беременных, благодаря сукросомальной нанотехнологии**

СГР: № KZ.16.01.79.007.E.000774.09.17 от 07.09.2017

1. E.Brilli et al. Sucrosomial® technology is able to promote ferric iron absorption: Pre-clinical and clinical evidences. Blood 2016, 128, 3618.  
 2. Н.И. Стуков, Н.Д. Кислый. Учебник по гематологии – 2-е издание – М.: Практическая медицина, 2022. стр. 161.  
 3. Н.И. Стуков, А.А. Гуркина, М.С. Ковальчук, Н.Д. Кислый. Современные представления о механизмах всасывания железа: активаторы, ингибиторы, регуляция, новые возможности оптимизации. Терапия. 2023; 9(4): 119–129.



# XVIII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «РЕПРОДУКТИВНАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА. ВЗГЛЯД ЭКСПЕРТОВ»



## 15 ЯНВАРЯ 2024

Г. МОСКВА, УЛ. МАРШАЛА ТИМОШЕНКО 15,  
ФГБУ «ЦКБ С ПОЛИКЛИНИКОЙ» УДП РФ



РЕКЛАМА

27–29 МАРТА 2024 ГОДА

# XXX

ЮБИЛЕЙНЫЙ ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

## АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ

Реклама



### Организаторы Конгресса:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общероссийская общественная организация «Российское общество по контрацепции»
- Международная общественная организация «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии»



### Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России (ул. Академика Опарина, д.4)



### Участие бесплатное, требуется регистрация

Подробная информация на сайте  
[www.medievent.ru](http://www.medievent.ru)



### Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ ИВЕНТ» | Тел.: +7 (495) 721-88-66 | E-mail: [mail@medievent.ru](mailto:mail@medievent.ru)





DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-3

# Клиническая эффективность и переносимость применения миноциклина (Минолексин®) у женщин с хроническими цервицитами, ассоциированными с бактериальной инфекцией

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, И.Н. Кононова<sup>1,2</sup>, Е.Н. Карева<sup>1,3</sup>, Н.А. Шмакова<sup>4</sup>, И.В. Грабан<sup>5</sup>, Т.А. Огурцова<sup>6</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ООО «МЦДПО», Москва, Россия<sup>3</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия<sup>4</sup>ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС», Екатеринбург, Россия<sup>5</sup>ООО Медицинский центр «Эдельвейс», Арамил, Россия<sup>6</sup>ГБУЗ СО «ЕКПЦ», Екатеринбург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** хронические цервициты (ХЦ), ассоциированные с бактериальной инфекцией, занимают лидирующее место в структуре цервикальной патологии. При этом частота рецидивов заболевания достигает 59–68% на фоне резистентности к антибактериальной терапии, что и предопределяет необходимость поиска новых эффективных препаратов.

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность и безопасность терапии миноциклином, а также комплаентность пациенток с бактериально-ассоциированными ХЦ.

**Материал и методы:** многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование было проведено в женских консультациях, медицинских центрах г. Екатеринбурга. В исследование включено 60 пациенток с подтвержденным диагнозом «хронический цервицит, ассоциированный с бактериальной инфекцией» в возрасте от 18 до 45 лет. Пациентки 1-й группы (n=31) получали антибактериальный препарат миноциклин (Минолексин®) по 100 мг 2 р/сут утром и вечером 10 дней + антимикотик-пребиотик по 1 суппозиторию 1 р/сут интравагинально 6 дней, начиная с 3-го дня антибиотикотерапии. Пациентки 2-й группы (n=29) получали доксициклин 100 мг 2 р/сут 10 дней + антимикотик-пребиотик по 1 суппозиторию 1 р/сут интравагинально 6 дней, начиная с 3-го дня антибиотикотерапии. Оценка клинико-лабораторной эффективности (объективные признаки цервицита, результаты лабораторных методов исследования микрофлоры) и переносимости препарата проводили через 10 и 30 дней после начала лечения.

**Результаты исследования:** после антибактериальной терапии ХЦ с применением миноциклина эрадикация возбудителей наблюдалась у 83,9% пациенток (во 2-й группе — у 69,9%, p=0,0001), оригинальный сквамозный эпителий через 30 дней после применения миноциклина выявлен у 27 (87,1%) пациенток (во 2-й группе — у 19 (65,5%) пациенток, p=0,0001), что свидетельствует о более высокой эффективности миноциклина в сравнении с доксициклином. Пациентки группы миноциклина оказались более приверженными терапии — 96,8% против 82,9% в группе доксициклина (p=0,0001) — ввиду минимального количества побочных эффектов (3,2% против 17,2% соответственно; p=0,0001).

**Заключение:** миноциклин — системный антибиотик группы тетрациклинов — может рассматриваться как препарат выбора для антибактериальной терапии пациенток с ХЦ благодаря высокой клинической эффективности, минимальному риску развития побочных эффектов и высокой комплаентности.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хронический цервицит, антибактериальная терапия, тетрациклины, миноциклин, эффективность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Кононова И.Н., Карева Е.Н., Шмакова Н.А., Грабан И.В., Огурцова Т.А. Клиническая эффективность и переносимость применения миноциклина (Минолексин®) у женщин с хроническими цервицитами, ассоциированными с бактериальной инфекцией. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):340–346. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-3.

## Minocycline (Minolexin®) clinical efficacy and tolerability evaluation in women with bacterial-associated chronic cervicitis

Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, I.N. Kononova<sup>1,2</sup>, E.N. Kareva<sup>1,3</sup>, N.A. Shmakova<sup>4</sup>, I.V. Graban<sup>5</sup>, T.A. Ogurtsova<sup>6</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>LLC "Interregional Center for Continuing Professional Education", Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>LLC Medical Center "ANGIO LINE PLUS", Yekaterinburg, Russian Federation<sup>5</sup>LLC Medical Center "Edelweiss", Aramil, Russian Federation<sup>6</sup>Yekaterinburg Clinical Perinatal Center, Yekaterinburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** bacterial-associated chronic cervicitis (CC) occupies a leading place in the cervical pathology structure. At the same time, the disease recurrence rate reaches 59–68% in the setting of resistance to antibacterial therapy, which determines the need to find new effective drugs.

**Aim:** to evaluate the clinical efficacy, safety and compliance of therapy with minocycline in patients with bacterial-associated CC.

**Patients and Methods:** a multicenter prospective observational clinical study was conducted in women's health clinics and medical centers in Yekaterinburg. The study included 60 female patients with a confirmed diagnosis of bacterial-associated CC. Group 1 (n=31) received the antibacterial drug minocycline (Minolexin®) 100 mg twice a day in the morning and evening, 10 days + antimycotic prebiotic 1 suppository once a day intravaginally for 6 days, starting from the 3rd day of antibiotic therapy. Group 2 (n=29) received doxycycline 100 mg twice a day for 10 days + antimycotic prebiotic 1 suppository once a day intravaginally for 6 days, starting from the 3rd day of antibiotic therapy. Clinical and laboratory efficacy (cervicitis signs, results of laboratory microbiome research methods) and drug tolerability were evaluated 10 and 30 days after the treatment initiation.

**Results:** as a result of CC antibacterial therapy with minocycline, pathogen eradication was observed in 83.9% of female patients (group 2 — in 69.9%,  $p=0.0001$ ), the original squamous epithelium 30 days after the minocycline was detected in 27 (87.1%) female patients (group 2 — in 19 (65.5±5.8%) female patients,  $p=0.0001$ ), which indicates a higher efficacy of minocycline versus doxycycline. Patients of the minocycline group had more therapy adherence — 96.8% vs. 82.9% in the doxycycline group ( $p=0.0001$ ) due to the minimal number of side effects (3.2% vs. 17.2%, respectively;  $p=0.0001$ ).

**Conclusion:** minocycline is a systemic antibiotic of the tetracycline group, which can be considered as the front-line drug for antibacterial therapy of patients with CC due to its high clinical efficacy, minimal risk of side effects and high compliance.

**KEYWORDS:** chronic cervicitis, antibacterial therapy, tetracyclines, minocycline, efficacy.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Kononova I.N., Kareva E.N., Shmakova N.A., Graban I.V., Ogurtsova T.A. Minocycline (Minolexin®) clinical efficacy and tolerability evaluation in women with bacterial-associated chronic cervicitis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):340–346 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-3.

## ВВЕДЕНИЕ

Хронические цервициты (ХЦ) занимают лидирующее место по распространенности среди цервикальной патологии, наблюдаются у абсолютного большинства (до 70%) пациенток гинекологического профиля [1–3], встречаются в любом возрасте, но чаще в репродуктивном, при восходящем пути инфицирования нарушая рецептивность к наиболее репродуктивно значимым гормонам как в шейке матки, так и в эндометрии [4, 5]. Наиболее значимыми предикторами ХЦ являются нарушения вагинального и цервикального микробиоценоза с ростом бактериальных ассоциаций на фоне нарушения локального иммунного гомеостаза [6, 7]. Длительное течение заболевания с этиологически подтвержденным бактериальным компонентом, в частности хламидийным, у женщин молодого репродуктивного возраста может обуславливать появление проблем репродукции, что придает этому заболеванию значительную медико-социальную и демографическую значимость [8, 9].

В условиях интегрального эффекта бактериальных ассоциаций возникает проблема в лечении ХЦ, обусловленная резистентностью микроорганизмов к проводимой терапии, возникающей на фоне злоупотребления антибиотиками с селекцией резидентной флоры, чрезвычайной сложностью проникновения антибиотиков к возбудителю через сформированные последним биопленки [10]. Следует отметить, что представленная в Клинических рекомендациях антибактериальная терапия направлена на лидирующих возбудителей, вызывающих заболевание в моноварианте, и не охватывает весь спектр персистирующих бактериальных ассоциаций, способствуя их длительному сохранению<sup>1</sup>. В результате на фоне локальной иммуносупрессии и длительно существующей бактериальной инвазии у латентно персистирующих вирусных инфекций появляется реальная возможность активации, создающей предпосылки для неопластической трансформации [11].

Для повышения клинической эффективности лечения ХЦ следует учитывать группу лидирующих возбудителей за-

болевания. По данным ряда исследователей, ведущими микрорганизмами, поражающими цервикальный эпителий, является хламидийная инфекция<sup>2</sup>. Не менее важную роль в снижении колонизационной резистентности играет и микоплазменная инфекция<sup>3, 4</sup>. Однако постоянный рост в последние годы резистентности к антибиотикам диктует необходимость изменения унифицированных врачебных подходов к стандартной антибактериальной терапии, но с учетом актуальных клинических рекомендаций [12–14]. Разработка патогенетически обоснованной терапии требует проведения научного детерминантного поиска препаратов с низким уровнем резистентности к ним возбудителей, удобных в применении для повышения комплаентности, с высоким уровнем безопасности и хорошей переносимостью.

В связи со сказанным выше обоснованным представляется изучение отечественного антибактериального препарата Минолексин® («АВВА РУС», Россия), капсулы для приема внутрь, содержащие 100 мг миноциклина — препарата из группы тетрациклинов<sup>5</sup>. К преимуществам препарата можно отнести следующие: более высокий антибактериальный эффект ввиду лучшего, в отличие от доксициклина, всасывания в ЖКТ и проникновения в ткани за счет более высокой (в 5 раз) липофильности; лучшее проникновение через утолщенный липидный слой мембран микроорганизмов; минимальные побочные эффекты в виде расстройств функции ЖКТ; минимальный риск формирования фоточувствительности кожи, отсутствие перекрестной резистентности с другими препаратами тетрациклиновой группы, показанной в ряде зарубежных исследований как *in vitro*, так *in vivo* [15–17]. Актуальность изучения эффективности миноциклина при лечении ХЦ обусловлена и тем, что препарат эффективно работает в биопленках, образованных, в частности, микроорганизмами цервикальных биотопов: метициллин-резистентным золотистым стафилококком (MRSA), *Candida auris*, *Candida albicans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Fusobacterium nucleatum*, *Streptococcus gordonii*, *Actinomyces naeslundii*, *Parvimonas micra* [18].

<sup>1</sup> Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.: ПОАГ; 2019.

<sup>2</sup> Клинические рекомендации Минздрава России. Хламидийная инфекция. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/194_1) (дата обращения: 15.11.2023).

<sup>3</sup> Клинические рекомендации Минздрава России. Урогенитальные заболевания, вызванные *Mycoplasma genitalium*. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/216_1) (дата обращения: 15.11.2023).

<sup>4</sup> Клинические рекомендации Минздрава России. 2021. Воспалительные болезни шейки матки, влагалища и вульвы. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.elevit.ru/sites/g/files/vrxlpx38816/files/2022-10/Воспалительные%20болезни%20шейки%20матки%2C.pdf>. (дата обращения: 15.11.2023).

<sup>5</sup> Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Минолексин® (Электронный ресурс.) URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=cccc5ba1-4b64-463a-a038-8133ace1a797](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=cccc5ba1-4b64-463a-a038-8133ace1a797) (дата обращения: 15.11.2023).

**Цель исследования:** оценить клиническую эффективность, безопасность терапии миноциклином и комплаентность пациенток с бактериально-ассоциированными ХЦ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено многоцентровое наблюдательное проспективное клиническое исследование в параллельных группах в трех женских консультациях, медицинских центрах г. Екатеринбург. Лабораторные исследования осуществлялись централизованно в лаборатории «СИТИЛАБ». Инструментальные исследования проводились на базе женских консультаций и медицинских центров.

По результатам обследования диагноз «хронический цервицит, ассоциированный с бактериальной инфекцией» поставлен 62 пациенткам, из которых 60 были включены в настоящее исследование. *Критерии включения:* возраст от 18 до 45 лет; рост, масса тела без ограничений; цитологически подтвержденный диагноз «хронический цервицит, ассоциированный с бактериальной инфекцией»; длительность заболевания от 1 до 3 мес.; отсутствие терапии до отбора в исследование в течение 1 мес.; раса, национальность, профессия, регион проживания — без ограничений; подписанное информированное согласие. *Критерии не включения:* беременность; лактация; наличие генитальных вирусных инфекций; нарушение гистоархитектоники шейки матки; наличие предраковой патологии шейки матки (неоплазии); наличие декомпенсированной экстрагенитальной и гинекологической патологии; отказ от информированного согласия; онкологическая патология гениталий; аллергическая реакция на компоненты препаратов. *Критерии исключения:* нарушение режима применения лекарственных препаратов; отказ от проведения запланированных по протоколу исследований, развитие аллергических реакций на лекарственные препараты, принимаемые в соответствии с протоколом исследования.

Обследование включало в себя: сбор анамнеза; анализ течения заболевания; общеклиническое исследование; рН-метрию влагалища; микроскопическое исследование мазков из влагалища и цервикального канала; ПЦР на вирус простого герпеса 1-го и 2-го типа, на вирус папилломы человека, хламидийную, микоплазменную инфекцию из цервикального канала (согласно Клиническим рекомендациям Минздрава России) — перед назначением и после проведенного лечения, а также цитоскрининг. Молекулярно-биологическое исследование вагинальной микрофлоры осуществлялось методом ПЦР с детекцией результатов в режиме реального времени и использованием реагентов Фемофлор-13 (ООО «НПО ДНК-Технология»). Оценку микробиоценоза проводили согласно технологии по применению теста Фемофлор-13: нормоценоз (абсолютный нормоценоз) — вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90%, количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. — менее  $10^4$  гз/мл; условный нормоценоз — вариант биоценоза, при котором доля нормофлоры в его составе была более 90%, количество *Ureaplasma* spp., *Mycoplasma* spp., *Candida* spp. — более  $10^4$  гз/мл; умеренный (аэробный или анаэробный) дисбиоз — вариант биоценоза, при котором доля лактобактерий в его составе определялась в пределах 20–80% и была увеличена доля аэробов или анаэробов; выраженный (аэробный, анаэробный или смешанный)

дисбиоз — вариант биоценоза, в составе которого доля аэробов или анаэробов была более 20%, а доля лактобактерий — менее 20% [19]. Инструментальное обследование включало в себя проведение кольпоскопии перед терапией и через 30 дней после ее начала.

Распределение пациенток в группы для назначения терапии проводилось рандомизированно — методом случайной выборки. В 1-ю группу вошла 31 пациентка, которым с 1-го дня после установления диагноза назначался антибактериальный препарат миноциклин (Минолексин®) по 100 мг 2 р/сут утром и вечером, независимо от приема пищи, в течение 10 дней + антимикотик-пребиотик Экофуцин® по 1 суппозиторию 1 р/сут интравагинально 6 дней для профилактики кандидозного вульвовагинита, начиная с 3-го дня антибиотикотерапии. Во 2-ю группу вошли 29 пациенток, которым также сразу после установления диагноза назначался препарат доксициклин 100 мг 2 р/сут 10 дней + антимикотик-пребиотик Экофуцин® по 1 суппозиторию 1 р/сут интравагинально 6 дней, начиная с 3-го дня антибиотикотерапии, для профилактики кандидозного вульвовагинита.

На протяжении всего периода лечения пациенткам давалась рекомендация воздерживаться от половых контактов. Контроль клинико-лабораторной эффективности осуществлялся через 10 дней от начала терапии, клинико-инструментальной эффективности — через 30 дней после начала терапии. Оценка переносимости лечения и комплаентности осуществлялась путем анкетирования пациенток по 5-балльной визуально-аналоговой шкале (ВАШ): 1 балл означал плохую переносимость, 2 балла — хорошую ближе к плохой, 3 балла — хорошую, 4 балла — хорошую ближе к отличной, 5 баллов — отличную переносимость препарата. Для оценки профиля безопасности фиксировали все нежелательные явления (НЯ) на фоне применения терапии с их описанием.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета SPSS Statistics версии 20.0. Качественные показатели представлены как  $n$  — число наблюдений,  $P$  — относительный показатель (%),  $m_p$  — ошибка репрезентативности относительного показателя. Статистическую значимость различий проверяли с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона. Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез принимался равным значениям  $<0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На этапе включения в исследование в 24 (40,0±3,2%) наблюдениях жалобы отсутствовали. Остальные пациентки предъявляли жалобы, стандартные для проявлений воспалительного процесса репродуктивного тракта, включая патологические выделения из половых путей, кровомазание, зуд, жжение. Клиническая картина при осмотре в зеркалах характеризовалась патологическими выделениями из половых путей и гиперемией как цервикального (у 100% пациенток), так и вагинального эпителия у большинства пациенток — 33 (55,0±4,7%) и свидетельствовало о вовлечении влагалища в инфекционный процесс.

Оценка цервико-вагинального микробиоценоза по результатам теста Фемофлор-13 перед началом лечения демонстрировала доминирование умеренного и выраженного дисбиоза практически у всех пациенток со значительным преимуществом выраженного дисбиоза

при сравнении с показателями «абсолютного нормоценоза», «условного нормоценоза» и «умеренного дисбиоза» ( $\chi^2=12,821$ ,  $p=0,0001$ ;  $\chi^2=12,821$ ,  $p=0,0001$ ;  $\chi^2=10,429$ ,  $p=0,0002$  соответственно). Спектр микроорганизмов перед проведением лечения был представлен у абсолютного большинства пациенток ассоциациями микроорганизмов как анаэробных, так и аэробных, с доминированием аэробных, в соотношении 2:3. Доминирующим возбудителем была *Chlamidia trachomatis*, которая выявлялась у каждой третьей пациентки. В единичных случаях встречались возбудители микоплазменной (*Mycoplasma genitalium*), трихомонадной и гонококковой инфекции. У всех пациенток до лечения в заключении цитолога отмечалась значительная неспецифическая воспалительная реакция в экзоцервиксе. По результатам кольпоскопии у всех пациенток имели место гиперемия экзоцервикса, расширенные сосуды, в 63% случаев на фоне эктопии шейки матки.

Обе группы были сопоставимы по возрасту, соматической патологии, паритету, гинекологическим заболеваниям (миома, эндометриоз, синдром поликистозных яичников). Через 10 дней антибактериальной терапии почти все пациентки обеих групп не предъявляли жалоб, что значительно отличалось от результатов опроса до терапии. У единичных пациенток остались жалобы на выделения и кровомазание. Различия между 1-й и 2-й группами по параметрам «нет жалоб», «выделения», «кровомазание» оказались статистически незначимыми ( $\chi^2=1,523$ ,  $p=0,846$ ;  $\chi^2=1,835$ ,  $p=0,952$ ;  $\chi^2=1,952$ ,  $p=0,951$  соответственно).

При осмотре после антибактериальной терапии гиперемия экзоцервикса и вагинального эпителия наблюдалась лишь в единичных случаях как в 1-й, так и во 2-й группе —  $3,2 \pm 0,1\%$  и  $6,9 \pm 1,1\%$  соответственно, что значимо меньше, чем до терапии ( $\chi^2=13,274$ ,  $p=0,0001$ ), со статистически незначимыми межгрупповыми различиями. Выделения из цервикального канала практически не наблюдались в обеих группах в сравнении с осмотром до терапии ( $\chi^2=14,823$ ,  $p=0,0001$ ;  $\chi^2=12,491$ ,  $p=0,002$  соответственно).

В результате терапии Минолексином и доксициклином значительно возросло количество пациенток с нормоце-

нозом (абсолютным и условным) ( $p=0,0001$  и  $p=0,0002$  для 1-й и 2-й группы соответственно), не выявлено пациенток с выраженным дисбиозом в обеих группах, умеренный дисбиоз обнаружен лишь в единичных наблюдениях ( $p=0,0001$  и  $p=0,0001$  в 1-й и 2-й группе соответственно). Однако межгрупповые различия оказались статистически значимыми по показателю «абсолютный нормоценоз» теста Фемофлор-13 (табл. 1).

Присутствие микроорганизмов после антибактериальной терапии было выявлено в единичных случаях в виде хламидийной инфекции после миноциклина и в значительно большем количестве после доксициклина, межгрупповые различия значимы ( $\chi^2=11,276$ ,  $p=0,00001$ ). Количество пациенток со смешанной флорой в виде ассоциаций микроорганизмов значительно снизилось в обеих группах, более выражено в 1-й группе по сравнению со 2-й группой ( $\chi^2=11,314$ ,  $p=0,00001$ ;  $\chi^2=10,246$ ,  $p=0,0001$  соответственно) (табл. 2). Полученные результаты могут свидетельствовать о высокой эффективности миноциклина для эрадикации возбудителей урогенитального дисбиоза, что согласуется с данными ряда зарубежных исследований [18].

Доля пациенток с отсутствием клинических субъективных и объективных признаков ХЦ по данным осмотра, лабораторного и инструментального обследования при динамическом наблюдении (через 30 дней от начала терапии) составила абсолютное большинство, однако различающееся в группах. Так, в 1-й группе пациенток без субъективных и объективных признаков цервицита было 27 ( $87,1 \pm 8,2\%$ ). У 4 пациенток выявлены признаки метапластического эпителия по результатам кольпоскопии, с незначительной воспалительной реакцией (расширенные кровеносные сосуды) по данным цитологического исследования (нейтрофилы в небольшом количестве). Во 2-й группе пациенток без субъективных и объективных признаков цервицита было большинство — 19 ( $65,5 \pm 6,1\%$ ), однако это меньше, чем в 1-й группе ( $\chi^2=11,235$ ,  $p=0,0002$ ), что свидетельствовало о более высокой клинической эффективности Минолексина.

**Таблица 1.** Встречаемость типов цервицо-вагинального дисбиоза по тесту Фемофлор-13 до и после антибактериальной терапии в группах наблюдения

**Table 1.** Occurrence of cervical and vaginal dysbiosis types according to the Femoflor-13 test before and after antibacterial therapy in the follow-up groups

Результат теста Фемофлор-13 Femoflor-13 test results	До терапии Before therapy (n=60) (0)		После терапии / After therapy				p
	n	%	1-я группа / Group 1 (n=31) (1)		2-я группа / Group 2 (n=29) (2)		
			n	%	n	%	
<b>Абсолютный нормоценоз</b> Absolute normocenosis	2	3,3±0,2	5	16,2±1,1	3	10,3±1,1	$p_{0-1}=0,0001$ $p_{0-2}=0,0001$ $p_{1-2}=0,0003$
<b>Условный нормоценоз</b> Conditional normocenosis	2	3,3±0,2	25	80,6±7,5	24	82,8±7,9	$p_{0-1}=0,0001$ $p_{0-2}=0,0001$ $p_{1-2}=0,0623$
<b>Умеренный дисбиоз</b> Moderate dysbiosis	23	38,4±3,1	1	3,2±0,2	2	6,9±0,5	$p_{0-1}=0,0001$ $p_{0-2}=0,0001$ $p_{1-2}=0,0814$
<b>Выраженный дисбиоз</b> Severe dysbiosis	33	55,0±4,7	0	0	0	0	$p_{0-1}=0,0001$ $p_{0-2}=0,0001$

**Таблица 2.** Сравнительная характеристика спектра возбудителей до и после антибактериальной терапии в группах наблюдения**Table 2.** Comparative characteristics of the pathogen spectrum before and after antibacterial therapy in the follow-up groups

Микроорганизмы Microorganisms	До терапии Before therapy (n=60) (0)		После терапии / After therapy				p
	n	%	1-я группа / Group 1 (n=31) (1)		2-я группа / Group 2 (n=29) (2)		
			n	%	n	%	
Гонококки Gonococci	2	3,3±0,2	0	0	0	0	p <sub>0-1</sub> =0,0001 p <sub>0-2</sub> =0,0001
Трихомонады Trichomonas	2	3,3±0,2	0	0	0	0	p <sub>0-1</sub> =0,0001 p <sub>0-2</sub> =0,0001
Хламидии Chlamydia	16	26,6±1,8	1	3,2±0,2	5	17,2±1,2	p <sub>0-1</sub> =0,0001 p <sub>0-2</sub> =0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,0001
Микоплазмы Mycoplasma	2	3,3±0,2	0	0	0	0	p <sub>0-1</sub> =0,0001 p <sub>0-2</sub> =0,0001
Ассоциации микроорга- низмов Microbial associations	38	63,5±5,7	5	16,1±1,1	9	31,03±2,7	p <sub>0-1</sub> =0,0001 p <sub>0-2</sub> =0,0001 p <sub>1-2</sub> =0,0002

Через 30 дней после проведенного курса лечения у 28 (90,3±8,2%) пациенток 1-й группы в мазке на онкоцитологию отсутствовала воспалительная реакция. Во 2-й группе на этом же сроке отсутствие воспалительной реакции в мазке на онкоцитологию констатировали у 23 (79,3±7,1%) пациенток. Полученные данные свидетельствуют о высокой клинической эффективности обоих препаратов, однако разница между группами оказалась статистически значимой ( $\chi^2=12,325$ ,  $p=0,0002$ ).

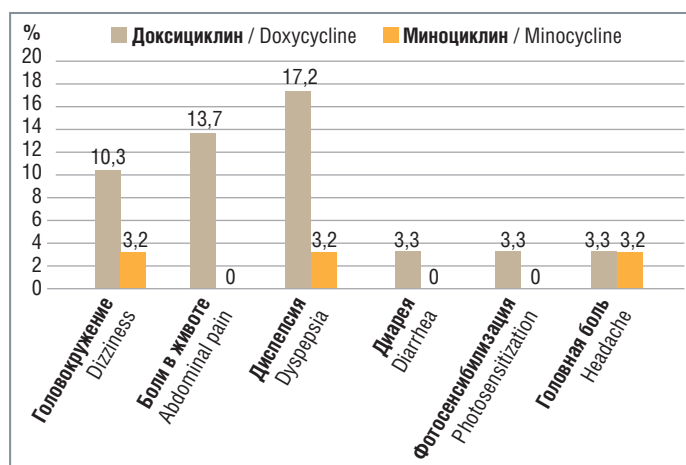
Через 30 дней после терапии оригинальный сквамозный эпителий выявлен у 27 (87,1±8,1%) пациенток 1-й группы и у 19 (65,5±5,8%) пациенток 2-й группы ( $\chi^2=11,235$ ,  $p=0,0002$ ).

Доля пациенток с отличной и хорошей переносимостью (по ВАШ) в группе миноциклина составила 96,8±8,8%, в то время как в группе доксициклина — 82,9% ( $\chi^2=12,382$ ,  $p=0,0001$ ). Полученные данные об отличной переносимости миноциклина совпадают с результатами зарубежных исследований по применению препарата в дерматовенерологии [20].

Пациентки 1-й группы отметили более высокую приверженность препарату (Минолексин®) по сравнению с пациентками 2-й группы (доксициклин), доля пациенток с оценкой 5 баллов в 1-й группе составила 80,6±7,2% (n=25), во 2-й — 62,1±5,5% (n=18) ( $\chi^2=7,275$ ,  $p=0,001$ ).

Частота развития НЯ на фоне приема миноциклина не превышала 3,2% (единичные случаи головокружения, диспепсических расстройств и головной боли), что значительно отличалось от результатов приема доксициклина. В целом НЯ зарегистрированы у 3 (9,7±0,7%) пациенток 1-й группы и у 15 (51,7±4,8%) пациенток 2-й группы ( $\chi^2=10,328$ ,  $p=0,0001$ ) (см. рисунок). Ни в одном случае не потребовалось отмены препарата, все пациентки завершили исследование. Минимальное количество НЯ на фоне приема Минолексина с высокой приверженностью пациенток данной терапии соответствовало результатам ряда отечественных и зарубежных исследований по миноциклину [21, 22].

На фоне применения Экофуцина при антибактериальной терапии в обеих группах проявлений кандидозной инфекции не отмечалось.

**Рисунок.** Спектр и частота развития НЯ на фоне приема миноциклина (n=31) и доксициклина (n=29)**Figure.** Spectrum and frequency of adverse events during minocycline (n=31) and doxycycline (n=29) intake

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая, что миноциклин (Минолексин®) обладает рядом преимуществ — широким спектром действия, активностью в отношении грамположительных и грамотрицательных бактерий, хламидий, микоплазм, условно-патогенной флоры, низким уровнем резистентности микроорганизмов к нему, отсутствием перекрестной резистентности с другими препаратами тетрациклинового ряда, высокой липофильностью и высокими концентрациями в тканях, активностью в биопленках, возможностью назначения при почечной недостаточности (поскольку он выводится через гепатобилиарную систему и пищеварительный тракт), а также высокой клинической эффективностью с низким уровнем побочных эффектов и высокой приверженностью терапии, — данный системный антибиотик группы тетрациклинов может рассматриваться как препарат выбора для антибактериальной терапии пациенток с ХЦ. ▲

## Литература / References

- Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака: клинические рекомендации (протоколы диагностики и ведения больных). М.; 2017. [Adamyan L.V., Artymuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign and precancerous diseases of the cervix from the perspective of cancer prevention: clinical recommendations (protocols for diagnosis and management of patients). М.; 2017 (in Russ.).]
- Акушерство: Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020. [Obstetrics: National guidelines. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N., Radzinsky V.E., eds. М.: GEOTAR-Media; 2020 (in Russ.).]
- Клиническое руководство по гинекологии. Под ред. Ю.Э. Доброхотовой. М.: ПрофМедПресс; 2022. [Clinical Guide to Gynecology. Dobrokhotova Yu.E., ed. М.: ProfMedPress; 2022 (in Russ.).]
- Peipert J.F., Ness R.B., Soper D.E. et al. Association of lower genital tract inflammation with objective evidence of endometritis. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2000;8(2):83–87. DOI: 10.1002/(SICI)1098-0997(2000)8:2<83::AID-IDOG4>3.0.CO;2-4.
- Lusk M.J., Garden F.L., Rawlinson W.D. et al. Cervicitis aetiology and case definition: a study in Australian women attending sexually transmitted infection clinics. *Sex Transm Infect.* 2016;92(3):175–181. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052332.
- Gaydos C., Maldeis N.E., Hardick A. et al. Mycoplasma genitalium as a contributor to the multiple etiologies of cervicitis in women attending sexually transmitted disease clinics. *Sex Transm Dis.* 2009;36(10):598–606. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181b01948.
- Marrazzo J.M., Martin D.H. Management of women with cervicitis. *Clin Infect Dis.* 2007;44 Suppl 3:S102–110. DOI: 10.1086/511423.
- Nugent R.P., Hillier S.L. Mucopurulent cervicitis as a predictor of chlamydial infection and adverse pregnancy outcome. The Investigators of the Johns Hopkins Study of Cervicitis and Adverse Pregnancy Outcome. *Sex Transm Dis.* 1992;19(4):198–202. DOI: 10.1097/00007435-199207000-00003.
- Taylor S.N., Lensing S., Schwebke J. et al. Prevalence and treatment outcome of cervicitis of unknown etiology. *Sex Transm Dis.* 2013;40:379–385. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31828bfc1.
- Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залеская С.А. Цервицит у беременных: комплексный подход к диагностике и терапии. *Consilium Medicum.* 2018;20(6):31–36. DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.31-36. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zaleskaya S.A. Cervicitis in pregnancy: a complex approach to diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2018;20(6):31–36 (in Russ.).] DOI: 10.26442/2075-1753\_2018.6.31-36.
- Young C., Argáez C. Management and Treatment of Cervicitis: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2017 Sep 21. PMID: 30234930.
- Карева Е.Н., Сереброва С.Ю., Лазарева Н.Б. и т. д. Новые антибактериальные средства в эпоху глобальной резистентности. Экспериментальная и клиническая фармакология. 2018;81(9):26–32. [Kareva E.N., Serebrova S.Yu., Lazareva N.B. etc. New antibacterial agents in the era of global drug resistance. *Experimental and clinical pharmacology.* 2018;81(9):26–32 (in Russ.).]
- Кононова И.Н., Карева Е.Н. Локальная антибактериальная терапия при комплексном лечении пациенток с заболеваниями шейки матки, ассоциированными с вирусом папилломы человека. *Акушерство и гинекология.* 2018;7:103–107. DOI: 10.18565/aig.2018.7.103-107. [Kononova I.N., Kareva E.N. Local antibacterial therapy in the combination treatment of patients with HPV-associated diseases of the cervix uteri. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;7:103–107 (in Russ.).] DOI: 10.18565/aig.2018.7.103-107.
- Обоскалова Т.А., Кононова И.Н., Кучеров В.А. и др. Эффективность комплексной терапии у пациенток с ВПЧ-ассоциированным хроническим цервицитом. *Проблемы репродукции.* 2011;5:61–64. [Oboskalova T.A., Kononova I.N., Kucherov V.A. et al. The effectiveness of complex therapy in patients with HPV-associated chronic cervicitis. *Problemy reproduksii.* 2011;5:67–70 (in Russ.).]
- Baldwin H. Oral Antibiotic Treatment Options for Acne Vulgaris. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2020;13(9):26–32. PMID: 33133338.
- Reitzel R.A., Rosenblatt J., Gerges B.Z. et al. Minocycline-EDTA-Ethanol Antimicrobial Catheter Lock Solution Is Highly Effective In Vitro for Eradication of Candida auris Biofilms. *Antimicrob Agents Chemother.* 2020;64(4):e02146–19. DOI: 10.1128/AAC.02146-19.
- Schmid J.L., Kirchberg M., Sarembe S. et al. In Vitro Evaluation of Antimicrobial Activity of Minocycline Formulations for Topical Application in Periodontal Therapy. *Pharmaceutics.* 2020;12(4):352. DOI: 10.3390/pharmaceutics12040352.
- Kurakado S., Takatori K., Sugita T. Minocycline Inhibits Candida albicans Budded-to-Hyphal-Form Transition and Biofilm Formation. *Jpn J Infect Dis.* 2017;70(5):490–494. DOI: 10.7883/yoken.JJID.2016.369.
- Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Трофимов Д.Ю. и др. Применение метода полимеразной цепной реакции в реальном времени для оценки микробиоценоза урогенитального тракта у женщин (тест «Фемофлор»): медицинская технология. М.; 2011. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Trofimov D.Yu. et al. Application of the real-time polymerase chain reaction method to assess the microbiocenosis of the urogenital tract in women (Femoflor test): medical technology. М.; 2011 (in Russ.).]
- Zeibner J. An Update on the Use of Minocycline for the Treatment of Acne. *Pract Dermatol.* 2020;1:60–61.
- Иванцова Н.Л., Прохоров Д.В., Испирьян М.Б. и др. Миноциклин: клинико-фармакологические аспекты антибиотикотерапии у пациенток с угревой болезнью. *Крымский терапевтический журнал.* 2022;4:42–45. [Ivantsova N.L., Prokhorov D.V., Ispiryayn M.B. et al. Minocycline: clinical and pharmacological aspects of antibiotic therapy in patients with acne. *Crimean therapeutic journal.* 2022;4:42–45 (in Russ.).]
- Zaenglein A.L., Pathy A.L., Schlosser B.J. et al. Guidelines of care for the management of acne vulgaris. *J Am Acad Dermatol.* 2016;74(5):945–73.e33. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.12.037.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

**Шмакова Надежда Александровна** — врач акушер-гинеколог первой категории ООО МЦ «АНГИО ЛАЙН ПЛЮС»; 620027, Россия, г. Екатеринбург, ул. Большакова, д. 95; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.

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

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

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

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 26.10.2023.

**Поступила после рецензирования** 10.11.2023.

**Принята в печать** 28.11.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

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

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

**Elena N. Kareva** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the P.V. Sergeev Department of Molecular Pharmacology and Radiobiology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1,

Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Professor of the Department of Pharmacology of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9441-3468.

**Nadezhda A. Shmakova** — obstetrician-gynecologist of the first category, LLC Medical Center "ANGIO LINE PLUS"; 95, Bolshakova str., Yekaterinburg, 620027, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4797-3876.

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

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

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

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

**There is no conflict of interest.**

**Received** 26.10.2023.

**Revised** 10.11.2023.

**Accepted** 28.11.2023.

# Минолексин®

МНН миноциклин  
группа тетрациклина

- Широкий спектр действия и высокая активность в элиминации возбудителей ИППП<sup>1</sup>:  
*Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma genitalium*<sup>6</sup>  
*Neisseria gonorrhoeae*
- Низкая резистентность у микроорганизмов и отсутствие перекрестной резистентности с другими тетрациклинами<sup>1,2</sup>
- Высокая биодоступность не зависимо от приема пищи<sup>1,2</sup>
- Одобрен FDA, включен в клинические рекомендации<sup>3,5</sup>
- Противовоспалительное действие<sup>4</sup>
- Минимальная фоточувствительность среди всех тетрациклинов<sup>1,2,4</sup>

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Минолексин. 2. Torok H.M. Extended-release formulation of minocycline in the treatment of moderate-to-severe acne vulgaris in patients over the age of 12 years. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2013; 6(7): 19–22. 3. Leyden J.J., Del Rosso J.Q. Oral antibiotic therapy for acne vulgaris: pharmacokinetic and pharmacodynamic perspectives. J. Clin. Aesthet. Dermatol. 2011; 4(2): 40–7. 4. Jung G.W., Tse J.E., Guha I., Rao J. Prospective, randomized, open-label trial comparing the safety, efficacy, and tolerability of an acne treatment regimen with and without a probiotic supplement and minocycline in subjects with mild to moderate acne. J. Cutan. Med. Surg. 2013; 17(2): 114–22. 5. N Garrido-Mesa, A Zarzuelo, and J Galvez. Minocycline: far beyond an antibiotic. Br J Pharmacol. 2013 May; 169(2): 337–352. 6. Jørgen Skov Jensen, Marco Cusini, Mikhail Gomborg, Harald Moi, Janet Wilson, Magnus Unemo. 2021 European guideline on the management of Mycoplasma genitalium infections. Реклама



АО «АВВА РУС»

Россия, 121614, г. Москва, ул. Крылатские Холмы, д. 30, стр. 9  
Тел.: +7 (495) 956-75-54

avva-rus.ru  
minoleksin.ru



ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-4

## Оценка эффективности применения радиочастотного воздействия в лечении вульвовагинальной слабости

Д.М. Калиматова, Ю.Э. Доброхотова

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

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** изучение эффективности и безопасности лечения вульвовагинальной слабости с помощью неаблятивного радиочастотного воздействия — динамической квадрупольной радиочастоты (ДКРЧ).

**Материал и методы:** в исследование включено 79 пациенток репродуктивного возраста (от 35 до 42 лет), которым после предварительного обследования был установлен диагноз: пролапс гениталий 2-й степени по классификации POP-Q. Пациентки были распределены в 2 группы. В основную группу включили 47 пациенток, которым четырехкратно с интервалом в 7 дней выполняли процедуру непрерывного воздействия ДКРЧ на внутренние половые органы с помощью аппарата EVA™ с использованием интравагинальной и наружной насадок. В группу сравнения вошли 32 пациентки, выполнявшие комплекс упражнений Кегеля в течение 4 мес. для коррекции вульвовагинальной слабости.

Эффективность воздействия ДКРЧ обусловлена тепловым и осцилляторным влиянием на ткани. Под влиянием ДКРЧ температура слизистой оболочки влагалища равномерно повышается до 40–42 °С, активируются фибробласты и образуются новые волокна соединительной ткани. Влияние радиоволн на микроциркуляцию способствует образованию коллатералей и усилению кровоснабжения тканей, обеспечивая ускорение метаболизма в клетках слизистой оболочки, включая фибробласты.

**Результаты исследования:** установлено, что среди пациенток основной группы через 4 мес. после лечения динамика изучаемых показателей оказалась статистически значимо более выраженной по сравнению с группой сравнения: пациентки реже отмечали ощущение инородного тела, поллакиурию, диспареунию, запоры. Частота и выраженность вагинальных симптомов, проявления дисфункции тазовых органов (PFDI-20) у пациенток уменьшились, а состояние диафрагмы таза (PFIQ-7), качество сексуальной жизни (PISQ-12) — улучшились. Эффект лечения сохранялся в течение года. Терапия не сопровождалась развитием нежелательных явлений: ожогов в области воздействия излучения, болевых ощущений и/или дискомфорта.

**Заключение:** метод неаблятивного радиочастотного воздействия в лечении вульвовагинальной слабости клинически эффективен и безопасен.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вульвовагинальная слабость, пролапс тазовых органов, неаблятивное радиочастотное воздействие, дисфункция тазовых органов, диспареуния.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Калиматова Д.М., Доброхотова Ю.Э. Оценка эффективности применения радиочастотного воздействия в лечении вульвовагинальной слабости. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):347–351. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-4.

## Efficacy evaluation concerning radiofrequency treatment of vulvovaginal laxity

D.M. Kalimatova, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to study the efficacy and safety of the vulvovaginal laxity treatment using non-ablative radiofrequency — dynamic quadripolar radiofrequency (DQRF™).

**Patients and Methods:** the study included 79 female patients of reproductive age (35 to 42 y.o.) who were diagnosed with second-degree uterine prolapse according to the POP-Q system after a preliminary examination. The female patients were divided into 2 groups. Main group included 47 female patients who underwent the continuous DQRF™ to the internal genital organs four times with an interval of 7 days using the EVA™ device with intravaginal and external attachments. Comparison group included 32 female patients who performed a set of Kegel exercises for 4 months to correct vulvovaginal laxity.

DQRF™ efficacy is due to thermal and oscillatory effects on tissues. Under the DQRF™, the temperature of the vaginal mucosa rises evenly to 40–42 °С, fibroblasts are activated and new connective tissue fibers are formed. The radio waves effect on microcirculation promotes the collateral formation and increases tissue blood flow, providing the metabolism acceleration in the cells of the mucous membrane, including fibroblasts.

**Results:** 4 months after the treatment in the group 1, the trend of changes in the studied indicators turned out to be more statistically significant versus the group 2: patients less commonly noted the foreign body sensation, pollakiuria, dyspareunia, constipations. The incidence and severity of vaginal symptoms, manifestations of pelvic floor dysfunction (PFDI-20) in patients decreased, and the condition of the pelvic diaphragm (PFIQ-7) with the quality of sexual life (PISQ-12) improved. The treatment effect persisted for a year. Therapy was not accompanied by the adverse events: burns in the area of radiation, pain and/or discomfort.

**Conclusion:** the method of non-ablative radiofrequency treatment of vulvovaginal laxity is clinically effective and safe.



**KEYWORDS:** vulvovaginal laxity, pelvic organ prolapse, non-ablative radiofrequency, pelvic floor dysfunction, dyspareunia.

**FOR CITATION:** Kalimatova D.M., Dobrokhotova Yu.E. Efficacy evaluation concerning radiofrequency treatment of vulvovaginal laxity. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):347–351 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-4.

## ВВЕДЕНИЕ

Вульвовагинальную слабость диагностируют при наличии признаков пролапса тазовых органов (ПТО) как начальное проявление несостоятельности тазового дна. ПТО, включающий синдром опущения тазового дна и органов малого таза, отрицательно влияет на качество жизни (КЖ) пациенток [1–3]. По данным мировой статистики, до 47% пациенток с признаками ПТО — женщины трудоспособного возраста [2–4]. Увеличение числа трудоспособных, социально активных, живущих половой жизнью пациенток молодого возраста диктует необходимость совершенствования методов лечения этой патологии [5, 6].

В последние годы появились сообщения о применении аппаратных методов лечения ПТО, основанных на локальном воздействии различных видов энергии [6–10]. Имеются сообщения о применении электростимуляторов, которые генерируют слабые электрические импульсы, вызывая ритмические сокращения мышц тазового дна, и используются вместе с тренировками этих мышц [10]. Распространение получила радиочастотная (РЧ) терапия, механизм лечебного эффекта которой основан на воздействии фокусированного пучка электромагнитных волн, в результате чего тепловая энергия стимулирует регенераторные процессы в соединительной ткани стенок влагалища [7, 10]. Нагрев соединительной ткани этой анатомической области под действием РЧ-излучения стимулирует функциональную активность фибробластов, процессы образования коллагена и эластина, что способствует восстановлению прочности и эластичности стенок влагалища, улучшению состояния слизистой оболочки [7].

Следует отметить, что в доступной литературе данные о возможностях и эффективности применения РЧ-терапии у пациенток с ПТО мало представлены. Сообщения об использовании этого метода для лечения вульвовагинальной слабости у женщин репродуктивного возраста единичны и не систематизированы, отсутствуют результаты исследований его использования в сравнении с традиционными методами консервативного лечения.

**Цель исследования:** изучение эффективности и безопасности лечения вульвовагинальной слабости с помощью метода неаблятивного РЧ-воздействия — динамической квадрупольной радиочастоты (ДКРЧ).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 79 пациенток репродуктивного возраста (от 35 до 42 лет) с диагнозом: пролапс гениталий 2-й степени.

**Критерии включения** пациенток в исследование:

- ♦ ПТО;
- ♦ жалобы на мочевого дискомфорт как ведущее состояние;
- ♦ диагностированный пролапс гениталий 2-й степени по POP-Q;
- ♦ подписанное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

**Критерии не включения:**

- ♦ воспалительные заболевания органов малого таза;
- ♦ тяжелая экстрагенитальная патология.

Пациенток распределили в 2 группы. В основную группу включили 47 пациенток, которым четырехкратно с интервалом в 7 дней проводили процедуру непрерывного воздействия ДКРЧ на внутренние половые органы. В группу сравнения вошли 32 пациентки, которые применяли комплекс упражнений Кегеля в течение 4 мес. с целью коррекции вульвовагинальной слабости.

Лечение пациенток основной группы осуществляли по технологии DQRF™ (dynamic quadripolar radiofrequency — динамическая квадрупольная радиочастота, ДКРЧ) с использованием аппарата EVA™ (Novaclinical, Италия) с помощью двух насадок: интравагинальной и наружной. В основе этого метода терапии лежит воздействие энергии ДКРЧ 1–1,3 МГц с использованием группы из четырех электродов, обменивающихся электромагнитными волнами в динамическом режиме, формируя буферные поля и локализуя энергию в целевых тканях. Эффективность метода обусловлена тепловым и осцилляторным воздействием на ткани. Под влиянием ДКРЧ равномерно повышается температура слизистой оболочки влагалища до 40–42 °С. Под действием излучения возникают микроповреждения коллагеновых и эластиновых волокон, что вызывает активацию фибробластов и образование новых волокон соединительной ткани. Влияние радиоволн на процессы микроциркуляции способствует образованию коллатералей и усилению кровоснабжения тканей, обеспечивая ускорение метаболизма в клетках слизистой оболочки, включая фибробласты.

Функциональные результаты лечения оценивали с использованием валидированных опросников PFIQ-7 и PFDI-20, позволяющих оценивать КЖ на основании наличия мочевого, аноректальных симптомов и признаков ПТО, а также опросника PISQ-12, позволяющего оценивать качество сексуальной жизни пациенток. Кроме того, учитывалась субъективная оценка пациентками результатов проведенного лечения. Динамику изучали, сравнивая показатели опросников до начала лечения, через 4 и 12 мес. после его окончания.

Для оценки безопасности и переносимости проводимого лечения определяли частоту и выраженность нежелательных явлений в течение всего срока наблюдения путем опроса пациенток об их ощущениях сразу после лечения и во время последующих визитов.

Статистический анализ результатов исследования был выполнен с использованием программы Statistica 10 (Statsoft, США). Количественные показатели сравнивали с помощью критерия Манна — Уитни (в связи с непараметрическим распределением показателей). Различия качественных признаков оценивали с помощью критерия  $\chi^2$ . Пороговое значение уровня статистической значимости нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По результатам опроса улучшение своего состояния после лечения отметили 42 (89,4%) пациентки основной группы и 20 (62,5%) — группы сравнения.

Таблица 1. Динамика жалоб у пациенток в ходе наблюдения

Table 1. Tendency of patient complaints during observation

Жалобы Complaints	Срок наблюдения Follow-up period	Основная группа Main group (n=47)		Группа сравнения Comparison group (n=32)	
		п	%	п	%
Отсутствуют / No complaints	До лечения / Before treatment	12	25,5	9	28,1
	Через 4 мес. / After 4 month	38	80,9*	15	46,9
	Через 12 мес. / After 12 months	36	76,6*	14	43,8
Предъявляют жалобы / Make complaints	До лечения / Before treatment	35	74,5	23	71,9
	Через 4 мес. / After 4 month	9	19,1*	17	53,1
	Через 12 мес. / After 12 months	11	23,4*	18	56,3
Ощущение инородного тела / Foreign body sensation	До лечения / Before treatment	25	53,2	18	56,3
	Через 4 мес. / After 4 month	2	4,2*	7	21,9
	Через 12 мес. / After 12 months	4	8,5*	11	34,4
Затруднения мочеиспускания / Urinary retention	До лечения / Before treatment	17	36,2	13	40,6
	Через 4 мес. / After 4 month	4	8,5	6	18,9
	Через 12 мес. / After 12 months	3	6,4	7	21,9
Поллакиурия / Pollakiuria	До лечения / Before treatment	19	40,4	12	37,7
	Через 4 мес. / After 4 month	5	10,6	7	21,9
	Через 12 мес. / After 12 months	4	8,5*	9	28,1
Стрессовая инконтиненция / Stress incontinence	До лечения / Before treatment	25	53,2	16	50,0
	Через 4 мес. / After 4 month	6	12,8	8	25,0
	Через 12 мес. / After 12 months	3	6,4	8	25,0
Диспареуния / Dyspareunia	До лечения / Before treatment	18	38,3	13	40,6
	Через 4 мес. / After 4 month	2	4,2	10	31,3
	Через 12 мес. / After 12 months	4	8,5	12	37,7
Диспареуния <i>de novo</i> / <i>De novo</i> dyspareunia	После лечения / After treatment	-	-	3	9,4
Запоры / Constipations	До лечения / Before treatment	12	25,5	9	28,1
	Через 4 мес. / After 4 month	2	4,2*	7	21,9
	Через 12 мес. / After 12 months	2	4,2*	6	18,8
Запоры <i>de novo</i> / <i>De novo</i> constipations	После лечения / After treatment	-	-	2	6,3

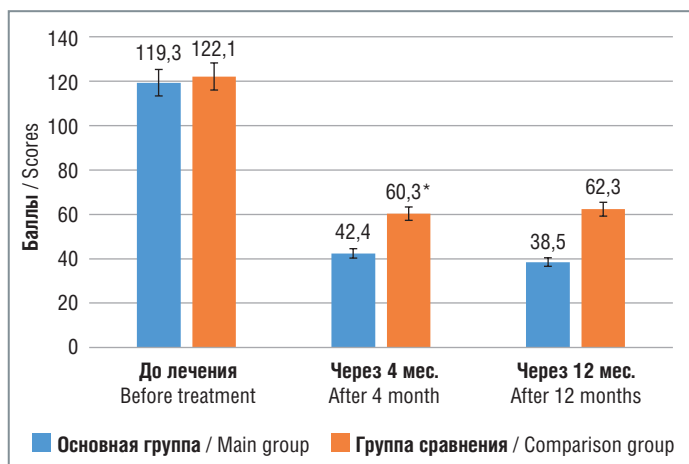
Примечание. \* $p < 0,05$  ( $\chi^2$ ).Note. \* $p < 0,05$  ( $\chi^2$ ).

До лечения большинство пациенток предъявляли жалобы на ощущение инородного тела, стрессовую инконтиненцию, при этом статистически значимых межгрупповых отличий по частоте различных жалоб не отмечено (табл. 1). После лечения жалобы отсутствовали в основной группе у 38 (80,9%) пациенток, тогда как в группе сравнения лишь у 15 (46,9%) ( $p=0,002$ ). Ощущение инородного тела отметили только 2 (4,2%) пациентки основной группы, а в группе сравнения эта жалоба сохранялась у 7 (21,9%) пациенток ( $p=0,016$ ). Затруднения мочеиспускания, поллакиурия, стрессовая инконтиненция и диспареуния после лечения также чаще наблюдались в группе сравнения, чем в ос-

новной группе, хотя величина показателей статистически значимо не различалась. Кроме того, запоры беспокоили лишь 2 (4,2%) пациенток основной группы, тогда как в группе сравнения — 7 (21,9%) ( $p=0,016$ ). За время лечения запоры возникли у 2 (6,3%) пациенток группы сравнения, в основной группе таковых не было.

Анализ жалоб спустя 12 мес. после лечения показал, что их частота и соотношение по группам не изменились по сравнению с предыдущим сроком исследования.

Показатель выраженности дисфункции тазовых органов, рассчитанный по опроснику PFDI-20, у пациенток основной группы спустя 4 мес. после лечения был стати-

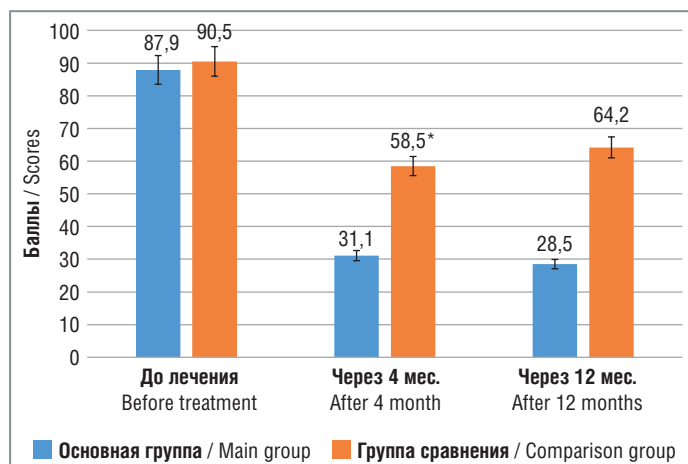


**Рис. 1.** Динамика показателя дисфункции тазовых органов по опроснику PFDI-20.

\* $p < 0,05$  (критерий Манна — Уитни)

**Fig. 1.** Tendency of the pelvic floor questionnaire indicators (PFDI-20).

\* $p < 0.05$  (Mann — Whitney U test)



**Рис. 2.** Динамика показателя КЖ по опроснику PFIQ-7.

\* $p < 0,05$  (критерий Манна — Уитни)

**Fig. 2.** Tendency of the QOL questionnaire indicators (PFIQ-7).

\* $p < 0.05$  (Mann — Whitney U test)

стически значимо меньше соответствующего значения в группе сравнения, что свидетельствовало о лучшем функциональном результате лечения (рис. 1). Через 12 мес. после лечения значительной динамики показателя по опроснику PFDI-20 отмечено не было, его значения оставались на прежних уровнях.

По опроснику PFIQ-7 оценивали КЖ пациенток. Этот опросник позволяет наиболее точно определить субъективное улучшение состояния после лечения по комплексу симптомов, связанных с нарушениями состояния мочевого пузыря, влагалища, кишечника, и их влиянию на функциональную активность, социальное благополучие и психическое здоровье.

Было установлено, что если до лечения сумма баллов по этому опроснику в группах существенно не различалась, то спустя 4 мес. после лечения у женщин основной группы она была статистически значимо ниже, чем у женщин группы сравнения, что свидетельствовало о высокой клинической эффективности подхода, использованного для лечения пациенток основной группы (рис. 2). Спустя 12 мес. после лечения показатель по опроснику PFIQ-7 в основной группе по-прежнему был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения.

Качество сексуальной жизни пациенток оценивали по опроснику PISQ-12. До лечения этот показатель составил 12,0–13,7 балла в обеих группах (табл. 2). Однако через 4 мес. после начала лечения у пациенток основной группы этот показатель вырос до  $32,4 \pm 3,2$  балла, тогда как в группе сравнения увеличился лишь до  $18,3 \pm 2,9$  балла и оказался статистически значимо ниже, чем в основной группе. Через 12 мес. после лечения этот показатель в основной группе практически не изменился, в то время как в группе сравнения снизился и оставался статистически значимо ниже, чем в основной группе.

Таким образом, на основании результатов анкетирования по опроснику PISQ-12 у пациенток отмечено улучшение сексуальной функции и психоэмоционального состояния, более выраженное в основной группе.

Проводимое лечение у пациенток основной группы не сопровождалось возникновением нежелательных явлений: ожогов в области воздействия излучения не отме-

**Таблица 2.** Результаты оценки качества сексуальной жизни пациенток по опроснику PISQ-12, баллы ( $M \pm m$ )

**Table 2.** Results of the quality of sexual life evaluation according to the PISQ-12, scores ( $M \pm m$ )

Срок исследования / Study period	Основная группа / Main group (n=47)	Группа сравнения / Comparison group (n=32)
До лечения / Before treatment	$13,7 \pm 1,5$	$12,0 \pm 3,7$
Через 4 мес. / After 4 month	$32,4 \pm 3,2^*$	$18,3 \pm 2,9$
Через 12 мес. / After 12 months	$28,1 \pm 4,1^*$	$16,2 \pm 1,8$

Примечание. \* $p < 0,05$  (критерий Манна — Уитни).

Note. \* $p < 0.05$  (Mann — Whitney U test).

чено, жалобы на болевые ощущения и/или дискомфорт отсутствовали.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Предполагают, что развитию вульвовагинальной слабости и ПТО способствуют изменения содержания эластина во внутренней фасции таза [2, 3, 7]. Для лечения этого состояния предложен ряд консервативных и инвазивных методов, включающих физиотерапию с упражнениями для мышц тазового дна, использование пессариев, операции гистерэктомии, сакрокольпопексии, подвешивания маточно-крестцовой связки или их комбинации [3, 11–13].

Известно, что хирургическое лечение, которое чаще всего проводят в возрасте 60–69 лет [3], способствует повышению КЖ женщин с ПТО, однако у 22–87% пациенток развиваются рецидивы, и в 20–30% случаев возникает необходимость в повторном хирургическом вмешательстве [1, 14].

Результаты проведенного нами исследования показали, что у пациенток основной группы через 4 мес. после лечения динамика исследуемых показателей оказалась более выраженной по сравнению с группой сравнения: снизились частота проявлений и выраженность вагинальных симптомов, улучшились показатели дисфункции тазовых органов (PFDI-20), состояния диафрагмы таза (PFIQ-7), ка-

чества сексуальной жизни (PISQ-12). Эффект проведенного лечения сохранялся в течение года.

Полученные нами результаты согласуются с данными литературы об эффективности радиочастотных методов аппаратного моделирования тканей влагалища при ПТО, в том числе в ходе реабилитации после хирургического вмешательства [7, 14, 15].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование специально разработанных приборов помогает мотивировать пациенток с вульвовагинальной слабостью на регулярные тренировки и длительное лечение, что повышает его эффективность. В последние годы расширяется применение аппаратных методов лечения этой патологии, основанных на локальном воздействии различных видов энергии, в частности РЧ. Эффект последней основан на воздействии фокусированного пучка электромагнитных волн на ткани. Результаты нашей работы показали, что терапия ДКРЧ (DQRF™) — клинически эффективный метод лечения вульвовагинальной слабости, способствующий более выраженному, чем при использовании стандартных методов лечения, снижению частоты жалоб, улучшению состояния диафрагмы таза, устранению влагалищных симптомов, недержания мочи, пролапса гениталий. Пациентки хорошо переносят лечение, метод безопасен и способствует повышению приверженности лечению женщин репродуктивного возраста с проявлениями вульвовагинальной слабости. ▲

## Литература / References

- Weintraub A.Y., Gliner H., Marcus-Braun N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse. *Int Braz J Urol.* 2020;46(1):5–14. DOI: 10.1590/S1677-5538.
- Dieter A.A. Pelvic Organ Prolapse: Controversies in Surgical Treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2021;48(3):437–448. DOI: 10.1016/j.ogc.2021.05.001.
- Raju R., Linder B.J. Evaluation and Management of Pelvic Organ Prolapse. *Mayo Clin Proc.* 2021;96(12):3122–3129. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.09.005.
- Dietz H.P. Ultrasound in the assessment of pelvic organ prolapse. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2019;54:12–30. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.006.
- Wu J.M., Matthews C.A., Conover M.M. et al. Lifetime risk of stress urinary incontinence or pelvic organ prolapse surgery. *Obstet Gynecol.* 2014;123(6):1201–1206. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000286.
- Дикке Г.Б. Консервативные методы лечения пролапса тазовых органов. Новые доказательные данные эффективности. Вопросы практической кольпоскопии. Генитальные инфекции. 2023;(1):46–52. DOI: 10.46393/27826392\_2023\_1\_46.
- [Dikke G.B. Conservative methods of treatment of pelvic organ prolapse. New evidence-based performance data. Questions of practical colposcopy. Genital infections. 2023;(1):46–52 (in Russ.). DOI: 10.46393/27826392\_2023\_1\_46.
- Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Ильина И.Ю. и др. Возможности квадрупольной радиочастотной терапии как метода реабилитации после операции по поводу пролапса тазовых органов. *Гинекология.* 2021;23(6):529–535. DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201308.
- [Dobrokhotova Yu.E., Grishin I.I., Ilyina I.Yu. et al. Possibilities of quadripolar radiofrequency therapy as a method of rehabilitation after surgery for pelvic organ prolapse. *Gynecology.* 2021;23(6):529–535 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2021.6.201308.
- Nunes E.F.C., Sampaio L.M.M., Biasotto-Gonzalez D.A. et al. Biofeedback for pelvic floor muscle training in women with stress urinary incontinence: a systematic review with meta-analysis. *Physiotherapy.* 2019;105(1):10–23. DOI: 10.1016/j.physio.2018.07.012.
- Доброхотова Ю.Э., Нагиева Т.С., Карева Е.Н. Фокусированное радиочастотное лечение синдрома релаксированного влагалища в послеродовом периоде. *Акушерство, гинекология и репродукция.* 2020;14(4):437–448. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.109.
- [Dobrokhotova Yu.E., Nagieva T.S., Kareva E.N. Focused radiofrequency treatment of postpartum vaginal relaxation syndrome. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction.* 2020;14(4):437–448 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2020.109.
- Недостаточность тазового дна. Терапия на основе достижений науки и клинической практики. Под ред. В.Ф. Беженаря, Г.Б. Дикке, Е.Ю. Глухова. М.: АБВ-пресс; 2021.
- [Pelvic floor insufficiency. Therapy based on scientific achievements and clinical practice. *Bezhenar V.F., Dikke G.B., Glukhova E.Y., eds. M.: ABC-press; 2021 (in Russ.).*
- Казакова С.Н., Аполихина И.А., Тетерина Т.А., Паузина О.А. Современный подход к терапии синдрома релаксированного влагалища. *Медицинский оппонент.* 2020;2(10):58–64.
- [Kazakova S.N., Apolikhina I.A., Teterina T.A., Puzina O.A. Modern approach to therapy of vaginal relaxation syndrome. *Medical Opponent.* 2020;2(10):58–64 (in Russ.).
- Ge J., Wei X.J., Zhang H.Z., Fang G.Y. Pelvic floor muscle training in the treatment of pelvic organ prolapse: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2021;45(1):73–82 (English, Spanish). DOI: 10.1016/j.acuro.2020.01.012.
- Wang T., Wen Z., Li M. The effect of pelvic floor muscle training for women with pelvic organ prolapse: a meta-analysis. *Int Urogynecol J.* 2022;33(7):1789–1801. DOI: 10.1007/s00192-022-05139-z.
- Vicariotto F., DE Seta F., Faoro V., Raichi M. Dynamic quadripolar radiofrequency treatment of vaginal laxity/menopausal vulvo-vaginal atrophy: 12-month efficacy and safety. *Minerva Ginecol.* 2017;69(4):342–349. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04072-2.
- Weinstein M.M., Collins S., Quiroz L. et al. Multicenter randomized controlled trial of pelvic floor muscle training with a motion-based digital therapeutic device versus pelvic floor muscle training alone for treatment of stress-predominant urinary incontinence. *Female Pelvic Med Reconstr Surg.* 2022;28(1):1–6. DOI: 10.1097/SPV.0000000000001052.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Калиматова Донна Магомедовна** — 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 0000-0002-2487-9086.

**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.

**Контактная информация:** Калиматова Донна Магомедовна, e-mail: 9227707@gmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 10.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 02.11.2023.**

**Принята в печать 28.11.2023.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Donna M. Kalimatova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor 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 0000-0002-2487-9086.

**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.

**Contact information:** Donna M. Kalimatova, e-mail: 9227707@gmail.com.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 10.10.2023.**

**Revised 02.11.2023.**

**Accepted 28.11.2023.**



Эксклюзивный  
дистрибьютор в России:  
ООО «АСТРЕЯ ИМПЕКС»  
+7 495 925 51 62  
www.eva-rf.ru



**eva**  
Enhancer of Vaginal Anatomy

БЕЗОПАСНО И ЭФФЕКТИВНО

**DQRF**

DQRF™ – динамическая  
квадриполярная радиочастота

VDR™ – вагинальная  
динамическая радиочастота

## RF-ТЕХНОЛОГИЯ ДЛЯ ЖЕНСКОГО ИНТИМНОГО ЗДОРОВЬЯ

- Вульвовагинальная атрофия
- Стрессовое недержание мочи
- Синдром вагинальной релаксации
- Генитальные пролапсы I-II степени
- Подготовка к оперативному вмешательству и реабилитация после
- Цистоуретриты / Вагиниты
- Диспареуния / Вульводиния
- Дистрофические заболевания вульвы
- Эстетическая коррекция половых органов
- Улучшение качества интимной жизни



**VDR™**  
вагинальная  
динамическая  
радиочастота



**UPR™**  
ультраимпульсная  
радиопорация



**RSS™**  
трехуровневая  
система безопасности  
радиочастоты



DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-5

## Возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия

О.Ф. Серова<sup>1</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>2</sup>, Е.И. Боровкова<sup>2</sup>, А.В. Чархифалакян<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>АО «ЕМЦ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В связи со смещением деторождения на четвертую декаду жизни возрастает вероятность выявления рака эндометрия (РЭ) у пациенток, не успевших реализовать свои репродуктивные планы. При выявлении онкологического заболевания у пациенток репродуктивного возраста и желании в будущем реализовать свою детородную функцию такая опция должна быть рассмотрена на этапе планирования лечения. Обсуждение вопроса допустимости и безопасности консервативного лечения РЭ является крайне актуальным в сложившихся демографических условиях. В статье рассмотрены алгоритм принятия решения о возможности проведения консервативного лечения при выявлении онкологического заболевания у пациентки репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией, а также алгоритм действий при принятии такого решения, приведены данные о частоте наступления беременности у пациенток после консервативного лечения РЭ. Накопленный опыт свидетельствует о том, что медикаментозное лечение атипической гиперплазии и начального РЭ эффективно, а при условии последующего наступления беременности не усугубляет онкологический прогноз.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рак эндометрия, рак матки, атипическая гиперплазия, беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, консервативное лечение.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Серова О.Ф., Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Чархифалакян А.В. Возможности сохранения репродуктивной функции у пациенток с атипической гиперплазией и начальным раком эндометрия. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):352–361. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-5.

## Possibilities of preserving reproductive function in female patients with atypical hyperplasia and endometrial cancer at an early stage

O.F. Serova<sup>1</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>2</sup>, E.I. Borovkova<sup>2</sup>, A.V. Charkhifalakyanyan<sup>3</sup><sup>1</sup>Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>European Medical Center, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Due to the childbearing shift to the fourth decade of life, the probability of detecting endometrial cancer (EC) in female patients who did not have time to realize their reproductive life plan increases. If cancer is detected in female patients of reproductive age and they want to realize their fertility in the future, this option should be considered at the stage of treatment planning. Discussion concerning the admissibility and safety of conservative EC treatment is extremely relevant in the current demographic conditions. The article considers the decision-making algorithm on the conservative therapy indication in the cancer manifestation in a female patient of reproductive age with unrealized fertility, as well as the protocol when making such a decision. Data on the frequency of pregnancy in female patients after conservative treatment of EC are given. The accumulated experience showed that drug treatment of atypical hyperplasia and initial EC is effective, and upon condition of subsequent pregnancy does not aggravate the oncological prognosis.

**KEYWORDS:** endometrial cancer, uterine cancer, atypical hyperplasia, pregnancy, assisted reproductive technologies, conservative therapy.

**FOR CITATION:** Serova O.F., Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Charkhifalakyanyan A.V. Possibilities of preserving reproductive function in female patients with atypical hyperplasia and endometrial cancer at an early stage. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):352–361 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-5.

### ВВЕДЕНИЕ

Рак матки является наиболее распространенным гинекологическим раком в странах с высоким уровнем жизни [1–6]. В России его частота составляет 8% [1, 2]. Ежегодно в мире выявляют примерно 382 069 новых случаев болезни и 42 000 женщин умирают от нее. Пик заболеваемости приходится на возраст 65–69 лет и со-

ставляет 68,7 случая на 100 000 женщин. У 20–25% пациенток рак эндометрия (РЭ) диагностируют в возрасте до 45 лет, у 5% — до 40 лет [7]. Согласно результатам обзора европейского и американского реестров опухолей за 18-летний период частота РЭ у пациенток в возрасте до 40 лет составляет 4,5% [8], из них до 70% — нерожавшие женщины [9].

## Возможности консервативного лечения РЭ

В связи со смещением деторождения на четвертую декаду жизни вероятность выявления РЭ у пациенток, не успешных реализовать свои репродуктивные планы, возрастает.

Согласно современным представлениям при выявлении онкологического заболевания у пациенток репродуктивного возраста и желании в будущем реализовать свою детородную функцию такая опция должна быть рассмотрена на этапе планирования лечения [10–13].

Обсуждение вопроса о допустимости и безопасности консервативного лечения РЭ крайне актуально в сложившихся демографических условиях. Оптимальными кандидатами для консервативного лечения РЭ являются пациентки с высокодифференцированной (G1) аденокарциномой эндометрия, РЭ I типа, опухолью, ограниченной эндометрием, стадия IA, с отсутствием противопоказаний к гормональной терапии, информированные о нестандартном подходе к терапии и рисках рецидивирующего и/или персистирующего рака [14].

При развитии РЭ II типа или наследственных формах органосохраняющий подход и сохранение фертильности нецелесообразны в связи с иным патогенезом развития болезни и отсутствием чувствительности опухоли к прогестерону [15].

На рисунке 1 отображен алгоритм принятия решения при выявлении онкологического заболевания у пациентки репродуктивного возраста с нереализованной детородной функцией [16].

## ВАРИАНТЫ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЭ

Стандартное лечение РЭ включает тотальную гистерэктомию и двустороннюю сальпингоофорэктомию с лимфаденэктомией или без таковой [17]. Консервативные подходы включают лечение пероральными прогестинами (медроксипрогестерона ацетат (МПА), мегестрола аце-

тат (МА)), аналогами гонадотропин-рилизинг-гормона (аГтРГ) и внутриматочным средством (ВМС), высвобождающим левоноргестрел (табл. 1) [18].

Терапия прогестинами является основной при консервативной тактике.

K. Ushijima et al. [19] представили обобщенные результаты проспективного многоцентрового исследования II фазы, метаанализа наблюдательных ретроспективных исследований и тематических отчетов. Было показано, что минимально эффективной дозой МПА являются 10 мг, для МА — 160 мг, а непрерывный режим предпочтительней циклического.

В метаанализе 25 наблюдательных когортных исследований, включивших 445 пациенток с ранней стадией РЭ и пероральной терапией прогестинами, регресс заболевания достигнут у 82,4%, а рецидивы отмечены у 25%. Беременность наступила у 56 (53,1%) из 129 женщин [20]. Полный регресс при пероральном введении гестагенов достигается у 80% больных [21].

В настоящее время при гормонотерапии рака тела матки в России используются 3 группы препаратов: гестагены (17 $\alpha$ -оксипрогестерон капронат, МПА), антиэстрогены (тамоксифен) и аГтРГ. В последнее десятилетие активно используются комбинации препаратов аГтРГ с ВМС, высвобождающим левоноргестрел [10, 12].

Опубликованные данные показывают, что минимальное время до получения гистологического ответа составляет 3,6 мес. [22]. Порядка 62–75% женщин с высокодифференцированной аденокарциномой хорошо отвечают на лечение в течение 3–9 мес. с сохранением стойкого длительного эффекта [23].

Метаанализ 34 исследований (408 пациенток с РЭ I стадии) консервативного лечения РЭ прогестинами продемонстрировал достаточно высокую эффективность. Полный регресс опухоли был достигнут у 76% пациенток, рецидивы зафиксированы у 41%. При рецидиве РЭ II стадия была диагностирована у 1,8% пациенток [24].



Рис. 1. Алгоритм принятия решения о возможности проведения консервативного лечения [16]

Fig. 1. Decision-making algorithm concerning conservative treatment [16]

**Таблица 1.** Препараты для консервативного лечения РЭ**Table 1.** Conservative treatment drugs in EC

Лекарственное средство / Medicinal product	Доза, путь введения и длительность терапии / Dose, administration route and therapy duration
МПА / MPA	10–20 мг в день внутрь, 12–14 дней в цикле / 10–20 mg per os daily, 12–14 days in a cycle
Депо МПА / Depot MPA	150 мг в/м, каждые 3 мес. / 150 mg i.m., every 3 months
Микронизированный прогестерон вагинально Progesterone micronized vaginal	100–200 мг вагинально, непрерывно или 12–14 дней в месяц 100–200 mg per vaginam, continuously or 12–14 days per month
МА / Megestrol acetate	40–200 мг/сут внутрь / 40–200 mg per os daily
ВМС, высвобождающее левоноргестрел / LNG IUD	1 год – 5 лет / 1 – 5 years

**Note.** Here and below: EC, endometrial cancer; MPA, medroxyprogesterone acetate; MA, megestrol acetate; LNG IUD, levonorgestrel intrauterine device.

Продолжаются дискуссии относительно выбора дозы и длительности лечения. Для МПА эффективность доказана при дозах от 2,5 до 1500 мг/сут. Интересные результаты получены в многоцентровом проспективном исследовании II фазы, включившем 22 пациентки с РЭ с предполагаемой инвазией в миометрий <50%. Все женщины получали МПА по 600 мг 1 р/сут в течение 26 нед. Полный терапевтический ответ, определяемый как отсутствие гиперплазии и раковых клеток, был получен у 56% пациенток, у 32% выявлен частичный ответ. Рецидивы наблюдались у 47% в течение периода от 7 до 36 мес. [19].

Существует мало данных, которыми можно руководствоваться при выборе дозы МА в терапии РЭ. Выбор лечебной дозы основан на необходимости сбалансировать эффективность с токсичностью, поскольку перорально вводимые прогестины имеют потенциальные побочные эффекты: образование тромбов, изменение настроения, головные боли, увеличение массы тела, болезненность и нагноение молочных желез [19].

В проспективном рандомизированном исследовании пациенток с прогрессирующим или рецидивирующим РЭ, получавших МПА, низкая доза (200 мг/сут) показала большую эффективность, чем высокая (1000 мг/сут) [25].

Эффективность терапии гестагенами обусловлена наличием рецепторов к прогестерону, которые сохраняются только в высококодифференцированных типах РЭ. Лучший ответ на терапию можно ожидать у более молодых пациенток при наличии предшествующей беременности и отсутствии бесплодия [26]. Косвенным маркером эффективности и достижения желаемых результатов на фоне лечения является толщина эндометрия по данным УЗИ. Более тонкий эндометрий (до 6,5 мм) через 8 нед. лечения ассоциирован с лучшими показателями, нежели более толстый эндометрий (14,7 мм) (73% против 25%) [19].

Продолжительность терапии определяется индивидуально. Среднее время до получения полного ответа составляет от 8 нед. до 9 мес. [19]. Вычисление среднего временного интервала от начала терапии до гистологического ответа затруднено из-за различий в дизайне и методологии представленных исследований. Чаще всего проводится повторный забор эндометрия через 3 мес.

Продолжительность эффекта от гормональной терапии неизвестна. Даже у пациенток с хорошим первоначальным ответом сохраняется значительный риск рецидива РЭ, достигающий 24–41% [26], со средним временем до рецидива от 15 до 35 мес. [27].

Эффективность монотерапии РЭ с применением ВМС, высвобождающего левоноргестрел, менее изучена, чем при лечении пероральными препаратами [28]. Преимущество ВМС, высвобождающего левоноргестрел, заключается в том, что оно не требует ежедневного введения, служит эффективным противозачаточным средством и создает стойкие концентрации левоноргестрела в эндометрии, в 100 раз превышающие таковые при применении пероральных гестагенов.

Анализ 2230 публикаций, посвященных применению пероральных и внутриматочных гестагенов с 1980 по 2009 г., показал, что ВМС, высвобождающее левоноргестрел, более эффективно в лечении атипичической гиперплазии эндометрия (90% против 69%) [19].

В проспективном наблюдательном исследовании пациенток, получавших лечение с применением как ВМС, высвобождающего левоноргестрел, так и МПА перорально, среднее время до полной ремиссии составило 10 мес. (от 3 до 35 мес.), причем у 25% полный ответ был достигнут уже через 3 мес., а у 50% — через 6 мес. [29].

Опубликованы результаты нескольких исследований, в которых пациенткам репродуктивного возраста с РЭ проводилось лечение при помощи ВМС, высвобождающего левоноргестрел. Наибольшее из них включило 190 пациенток с РЭ I–II стадии с минимальной инвазией в эндометрий. Контрольный кюретаж проводился через 0, 3 и 6 мес. Частота достижения полного ответа составила 96%, в то время как на фоне применения аГнРГ — 71–89% [30].

## РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЭ

В таблице 2 приведены данные о частоте наступления беременности и родов у пациенток после консервативного лечения РЭ по данным исследований, посвященных консервативному лечению РЭ.

Систематические обзоры опубликованных исследований показали, что средняя частота наступления беременности после терапии РЭ составляет 35% [21], а родов — от 28 [24] до 47% [68].

Наибольшее число наблюдений опубликовано J.Y. Park et al. [27] в 2012 и 2013 гг. В серии исследований сообщается о 141 пациентке с РЭ, получивших консервативное лечение, после которого беременность наступила у 73%, а роды произошли у 66% женщин.

В то же время, по данным M. Yu et al. [69], частота наступления беременности не превышает 28%, а родами заканчиваются только 12% беременностей.



**Таблица 2.** Частота наступления беременности и родов в исследованиях, посвященных консервативному лечению РЭ [31–67]  
**Table 2.** Frequency of pregnancy and childbirth in studies on conservative treatment of EC [31–67]

Публикация Publication	Страна Country	Годы Years	Количество пациентов Number of patients	Средний возраст, годы Mean age, years	Препарат, доза (мг/сут) Drug, dose (mg/day)	Длительность наблюдения Follow-up duration	Количество (частота) беременностей / родов (количество детей) Number (frequency) of pregnancies / births (number of children)
H. S. Hahn et al. [31]	Корея Korea	1996–2006	35	31 (21–43)	МПА (250–1500) и/или МА (160) MPA (250–1500) and/or MA (160)	39 (5–108) мес. / months	10 / 12 детей / children
M. Yu. et al. [32]	Китай China	2011–2018	8	26 (22–35)	МПА (160), агТРГ, ВМС ЛНГ MPA (160), GnRH agonist, LNG IUD	31 (21–77) мес. / months	5 / 5 родов / births
M. Chen et al. [33]	Китай China	2000–2011	53	20–42	МПА (250–500), МА (60–480), ВМС ЛНГ, агТРГ / MPA (250–500), MA (60–480), LNG IUD, GnRH agonist	6 (3–24) мес. / months	17 / 17 родов / births
C. C. Gunderson et al. [34]	-	-	391	31,7	МПА, МА / MPA, MA	39 мес. / months	114 / 117 детей / children
G. Laurelli et al. [35]	Италия Italy	2002–2008	38	38 (26–40)	МПА (160), ВМС ЛНГ MPA (160), LNG IUD	40 (13–79) мес. / months	3 / 1 ребенок / child
H. Fujiwara et al. [36]	Япония Japan	1987–2008	59	31 (21–42)	МПА (400–600) / MPA (400–600)	66 мес. / months	19 / 25 детей / children
M. Koskas et al. [37]	Франция France	2001–2010	22	35	МПА, МА / MPA, MA	39 мес. / months	10 / 8 родов / births
D. Y. Cao et al. [38]	Китай China	1996–2010	51	29	МПА / MPA	-	22 / 12 детей / children
C. Ohyagi-Hara et al. [39]	Япония Japan	2000–2012	27	34,2 (22–44)	МПА (400–600) / MPA (400–600)	39,2 (3,4–153,8) мес. / months	5 / 3 родов / births
J.Y. Park et al. [40]	Корея Korea	1996–2010	148	31,3 (21–40)	МПА (30–1500) или МА (40–240) MPA (30–1500) or MA (40–240)	41 (10–169) мес. / months	46 / 58 детей / children
E. Shirali et al. [41]	Иран Iran	2000–2011	16	32 (24–42)	МА (160) / MA (160)	19 (6–44) мес. / months	4 / 4 родов / births
H. Park et al. [42]	Корея Korea	2000–2008	14	30 (21–38)	МПА (250–500), МА (160–240) MPA (250–500), MA (160–240)	18–135 мес. / months	7 / 7 родов / births
T. Perri et al. [43]	Канада Canada	1971–2006	27	До 40 Up to 40	МПА (200), МА (320) / MPA (200), MA (320)	60 (8–408) мес. / months	14 / 19 детей / children
Z. Eftekhar et al. [44]	Иран Iran	1999–2005	21	29 (21–45)	МА (160–320) / MA (160–320)	42 (18–84) мес. / months	5 / 2 родов / births
K. Ushijima et al. [19]	Япония Japan	-	22	31,7 (20–39)	МПА (600) / MPA (600)	47 (25–73) мес. / months	4 / 4 родов / births
K. Yamazawa et al. [45]	Япония Japan	1999–2005	9	36 (28–40)	МА (400) / MA (400)	39 (24–69) мес. / months	4 / 3 родов / births
P. Dursun et al. [46]	Турция Turkey	1970–2000	43	31 (23–40)	МА, МПА / MA, MPA	49 (5–156) мес. / months	13 берем. / pregnancies
T. Yahata et al. [47]	Япония Japan	1995–2004	8	31,9 (26–37)	МПА (600) / MPA (600)	76 (21–118) мес. / months	3 / 2 ребенка / children
F. Falcone et al. [48]	Италия Italy	2001–2016	28	37,5 (25–40)	МА (160), ВМС ЛНГ MA (160), LNG IUD	92 (6–172) мес. / months	15 / 13 детей / children
Q. Wang et al. [49]	Китай China	2006–2012	6	29,5 (25–34)	МА (160) / MA (160)	48 (24–108) мес. / months	3 / 3 родов / births
L. Minig et al. [50]	Италия Italy	1996–2009	14	34 (22–40)	ВМС ЛНГ, агТРГ LNG IUD, GnRH agonist	29 (4–102) мес. / months	11 / 7 родов / births
M. Kim et al. [51]	Корея Korea	2008–2012	16	29–40	ВМС ЛНГ, МПА (500) LNG IUD, MPA (500)	31 (16–50) мес. / months	3 / 2 ребенка / children
M. Kim et al. [52]	Корея Korea	2008–2011	5	38 (38–41)	ВМС ЛНГ, МПА (250–500) LNG IUD, MPA (250–500)	10 (6–16) мес. / months	1 / 0 родов / births
P. De Marzi et al. [53]	Италия Italy	2010–2014	23	36,5 (23–43)	МА (160) / MA (160)	25 (8–37) мес. / months	7 / 5 родов / births

## Окончание таблицы 2

Table 2 (continued)

Публикация Publication	Страна Country	Год Year	Количество пациентов Number of patients	Средний возраст Mean age	Препарат, доза (мг/сут) Drug, dose (mg/day)	Длительность наблюдения Follow-up duration	Количество (частота) беременностей / родов (количество детей) Number (frequency) of pregnancies / births (number of children)
A. R. Han et al. [54]	Корея Korea	1997– 2007	11	32 (26–37)	МА 80–160, МПА 500–1000 MA 80–160, MPA 500–1000	21 (9–51) мес. / months	11 ЭКО, 11 / 8 детей, 2 СПВ, ИЦН/ 1 внематочная берем. 11 IVF, 11 / 8 children, 2 M, CI, 1 ectopic pregnancy
A. Fujimoto et al. [55]	Япония Japan	1999– 2012	21	34 (30–39)	МПА (600) / MPA (600), КОК 6 мес. / COCP 6 months	26 нед. – 6 мес. 26 weeks – 6 months	21 ЭКО, 14 берем., 9 (66,7%) родов, 5 СПВ 21 IVF, 14 pregnancies, 9 (66,7%) births, 5 M
A. Mitsuhashi et al. [56]	Япония Japan	2009– 2017	63	35 (26–44)	МПА 400 / MPA 400, Метформин 750–2250* metformin 750–2250*	13–88 (57) мес. / months	31 ЭКО, 19 (61%) берем., 14 (45%) родов 31 IVF, 19 (61%) pregnancies, 14 (45%) births
A. S. Chao et al. [57]	Тайвань Taiwan	1999– 2005	50	32,1±4,1	МПА, МА / MPA, MA	-	14 ЭКО, 36 спонтан- ных берем. / 14 IVF, 36 spontaneous conceptions
A. N. Simpson et al. [58]	Канада Canada	2000– 2011	44	36,5 (26–44)	МПА, МА / MPA, MA 2–53 мес. (9,5 мес.) 2–53 months (9,5 months)	5–128 (39) мес. / months	11 (37,9%) ЭКО, 2 (18,2%) родов, 3 (27,2%) СПВ, 6 (54,5%) / 0 берем. 11 (37,9%) IVF, 2 (18,2%) births, 3 (27,2%) M, 6 (54,5%) / 0 pregnancies
S. H. Chae et al. [59]	Корея Korea	-	71	-	МПА / MPA	11,9 (4–49) мес. / months	30 берем., 7 аборт., 1 преждевр. роды, 20 детей / 30 pregnancies, 7 abortions, 1 premature birth, 20 children
B. Shan et al. [60]	Китай China	2006– 2010	33	30 (18–38)	МА (160) / MA (160)	24 нед. 24 weeks	2 берем. / 1 роды 2 pregnancies / 1 birth
K. Niwa et al. [61]	Англия England	1988– 2002	12	23–34	МПА (400–600) / MPA (400–600)	6–10 мес. 6–10 months	7 / 5 родов / births
M. Ichinose et al. [62]	Япония Japan	1996– 2012	36	30,9	МПА (600), КОК 6 мес. MPA (600), COCP 6 months	26 нед. 26 weeks	18 / 16 детей / children
P. Casadio et al. [63]	Италия Italy	-	82	33,1	МА (160) / MA (160)	30–36 (24–60) мес. / months	64 берем., 6 СПВ 64 pregnancies, 6 M
P. Giampaolino et al. [64]	Италия Italy	2007– 2017	69	35,1 (20–44)	ВМС ЛНГ / LNG IUD	12 (3–24) мес. / months	10 / 10 родов / births
R. Kudesia et al. [65]	США USA	-	23	38,5	ВМС ЛНГ, МА / LNG IUD, MA	13 (3–74) мес. / months	7 / 6 детей / children
R. F. Harrison et al. [66]	США USA	2000– 2014	407	До 45 Up to 45	МПА, МА, ВМС ЛНГ MPA, MA, LNG IUD	12–24 мес. / months	92 берем. / pregnancies
S. Tock et al. [67]	Бельгия Belgium	1999– 2014	18	18–41	аГТРГ / GnRH agonist	3 (40,7) мес. / months	7 / 7 родов / births

Примечание. ЛНГ — левоноргестрел; ИЦН — истмико-цервикальная недостаточность; СПВ — самопроизвольный выкидыш; \* — мг.

Note. CI, cervical insufficiency; M, miscarriage; COCP, combined oral contraceptive pills; \* — mg.

По данным обобщенного обзора, включившего результаты 27 исследований консервативного лечения РЭ у 81 пациентки, полный ответ получен у 62, беременность наступила у 20 (у 12 путем экстракорпорального оплодотворения (ЭКО)), роды в срок произошли у 17, а преждевременные роды отмечены у 3 пациенток [70].

Невысокий процент наступивших беременностей большинство авторов связывают с исходным состо-

янием здоровья женщин (бесплодие, синдром поликистозных яичников, ожирение), а также с последствиями неоднократных отдельных диагностических выскабливаний, проводимых для оценки состояния эндометрия и ответа на проводимую терапию. Это способствует формированию маточного фактора бесплодия (внутриматочные синехии, истмико-цервикальная недостаточность), что должно быть учтено при планировании беременности

и принятии решения о применении вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [19].

По данным A.R. Han et al. [54], применение ВРТ позволяет минимизировать интервал между прекращением терапии РЭ и зачатием. Авторы представили результаты лечения 11 пациенток с начальным РЭ, получавших терапию МПА или МА в течение 6 мес. Беременность наступила у всех женщин, роды — у восьми. В связи с формированием истмико-цервикальной недостаточности 2 беременности спонтанно прервались. После родов пациентки продолжали получать гормональное лечение в течение 46,8 (от 13 до 75) мес., рецидива РЭ не было зафиксировано ни в одном случае.

A. Fujimoto et al. [55] сообщают о 21 пациентке с начальным РЭ I типа, которым было проведено консервативное лечение с использованием МПА в дозе 600 мг/сут в течение 26 нед. с последующим 6-месячным курсом терапии комбинированными пероральными контрацептивами (КОК). После отмены терапии проводились циклы стимуляции суперовуляции, выбор протокола зависел от исходного фолликулярного резерва и причин бесплодия. Средний возраст пациенток составил 34 года (от 30 до 39 лет). Было доказано, что ВРТ не повышает риск рецидива РЭ, но улучшают результативность в достижении беременности. Из 21 пациентки беременность наступила у 14, отношение частоты наступления беременности к родам составило 66,7%. У 5 женщин произошел выкидыш.

В 2012 г. был опубликован систематический обзор, включивший 329 сообщений (391 пациентка), посвященных консервативной тактике ведения пациенток с атипической гиперплазией и начальным РЭ за период с 2004 по 2011 г. 49% пациенток получали терапию МПА, 25,2% — МА, 19% — ВМС, высвобождающим левоноргестрел, остальные — КОК, норэтистерон, дидрогестерон, натуральный прогестерон и 17-гидроксипрогестерон. У 53,2% был достигнут полный ответ, у 24,6% диагностирован рецидив, у 22,2% не было получено ответа на терапию. Средняя безрецидивная выживаемость составила 24 мес. Только в 38 исследованиях сообщалось о репродуктивных исходах. Из 315 пациенток, заинтересованных в беременности, она наступила у 36,2%, и было рождено 117 детей [21].

Репродуктивные исходы после консервативного лечения РЭ являются многообещающими, хотя результаты варьируют в зависимости от исходных характеристик пациенток и того, применялись ли ВРТ. Многоцентровое исследование 141 корейской женщины в возрасте до 40 лет, у которых был диагностирован РЭ I стадии G1, пролеченный пероральными прогестинами, показало, что из 73% женщин, пытавшихся забеременеть, у 66% произошли роды. Частота бесплодия в этой группе, безусловно, выше, чем в общей популяции, и зачастую беременность наступала благодаря ВРТ, что не оказывало влияния на показатели безрецидивной 5-летней выживаемости [27].

Более поздний анализ 118 женщин с РЭ I–II стадии, получавших МПА и ВМС, высвобождающее левоноргестрел, показало, что уровень живорождения составил 67%. В этой когорте медиана безрецидивной выживаемости достигала 26 мес. в группе тех, кто забеременел, и 12 мес. в группе незабеременевших, что свидетельствует о благоприятном влиянии беременности на онкологический прогноз [57].

A.N. Simpson et al. [58] отмечает, что в связи с невысокими показателями наступления беременности у женщин

после гормонального лечения РЭ целесообразно прибегать к ВРТ как можно раньше.

Обсуждение рисков применения ВРТ с точки зрения отдаленных последствий и влияния на прогноз является крайне важным. По данным исследования A.S. Chao et al. [57], рецидив РЭ после родов развивается в среднем через 40 мес. В одном случае пациентка умерла от прогрессирования РЭ через 8 мес. после срочных родов. Для минимизации неблагоприятных исходов после реализации репродуктивной функции рекомендовано проведение гистерэктомии [57, 59].

Эффективность протоколов ВРТ после терапии РЭ также невысока. По результатам проспективного исследования Z. Eftekhar et al. [44], положительный исход наблюдался только в 11% случаев. По данным R. Kudesia et al. [65], эффективность ВРТ после гормонального лечения РЭ не превышает 30%.

Ретроспективное исследование, включившее 45 женщин с РЭ G1, проведенное P. Dursun et al. [46], показало, что беременность наступает у 42% пациенток, из них у 85% — при помощи ВРТ. Однако в большинстве случаев беременность прерывается, роды в исследуемой когорте произошли только в одном случае.

Применение ВРТ способствует скорейшей реализации репродуктивных планов и безопасно для пациенток после консервативного лечения РЭ [57].

Большинство доступных исследований свидетельствуют о том, что витрификация яйцеклеток перед началом терапии РЭ или проведение ВРТ после достижения полного ответа на гормонотерапию безопасны и не ухудшают прогноз [71].

Метаанализ, в который было включено 408 женщин с РЭ и 151 — с атипической гиперплазией эндометрия, показал, что полный ответ на консервативное лечение достигнут у 76% при РЭ и у 86% при атипической гиперплазии. Спонтанное зачатие произошло в 28% случаев после терапии РЭ и в 26% случаев после терапии атипической гиперплазии. Женщины, у которых применялись ВРТ, имели значительно лучшие результаты независимо от первоначального диагноза. Однако частота рецидивов достигла 41% для РЭ и 26% для атипической гиперплазии. Прогрессирование заболевания отмечено в 10 случаях, и 2 женщины умерли [24].

Индукция овуляции не связана с повышенным риском рецидива РЭ, а последующие беременности не ухудшают онкологический прогноз [16, 55]. Однако влияние высокого уровня эстрадиола в сыворотке крови на прогрессирование или рецидив РЭ остается неопределенным, хотя некоторые данные свидетельствуют о неблагоприятном влиянии циклов стимуляции яичников. В настоящее время не разработана оптимальная продолжительность протоколов и не определено безопасное количество циклов стимуляции яичников для женщин с ранней стадией РЭ [16].

Была предложена стратегия поддержания низкого уровня эстрогенов во время контролируемой гиперстимуляции яичников за счет использования ингибиторов ароматазы в сочетании с агТРГ [39]. Применение агТРГ в качестве триггера овуляции ассоциировано с большим числом получения зрелых ооцитов и большим количеством криоконсервированных эмбрионов или ооцитов по сравнению с циклами с использованием хорионического гонадотропина человека [72].

Результаты клинических испытаний и наблюдательных исследований показывают, что криоконсервация неоплодотворенных ооцитов представляет собой приемлемую альтернативу, особенно для одиноких женщин, и что она должна рассматриваться как рутинный метод для пациенток перед проведением химио- и/или лучевой терапии.

Очень важно подчеркнуть необходимость обсуждения с пациенткой рисков консервативного лечения РЭ. Даже при I стадии заболевания в 2,8% случаев имеется вовлечение тазовых, в 1,7% — парааортальных лимфоузлов. Кроме того, до 10% опухолей I стадии имеют невыявленную глубокую мышечную инвазию, у 6% пациенток с I–II стадией опухоль распространяется на придатки и у 19% выявляются самостоятельные опухоли яичников [73].

В целом смертность, связанная с консервативным лечением РЭ, невелика, и женщины в возрасте до 45 лет с отсутствием или минимальной инвазией опухоли в миометрий, получающие лечение прогестинами, имеют хорошие прогнозы, сопоставимые с таковыми при гистерэктомии [74].

На рисунке 2 представлен алгоритм действий при принятии решения о тактике ведения пациенток репродуктивного возраста с онкологическими заболеваниями половых органов [19].

Количество публикаций, посвященных репродуктивным исходам при консервативном лечении РЭ, увеличивается с каждым годом. Это связано с приобретением опыта и расширением наших возможностей при ведении молодых пациенток с онкологическими заболеваниями. Однако в большинстве представленных работ сообщается только о частоте наступления беременности и отсутствует информация о специфике течения беременности и родов.

Опубликовано только одно крупное исследование A.S. Chao et al. [57], обобщившее данные доступных литературных источников за период с 1990 по 2005 г., в которых

сообщалось об особенностях течения беременности у пациенток после консервативного лечения РЭ в зависимости от способа зачатия (ВРТ или спонтанная/внутриматочная инсеминация). Средний возраст женщин был 32,1 года. В группе пациенток, беременность у которых наступила в результате ВРТ, статистически значимо чаще по сравнению с группой со спонтанным зачатием развивались преждевременные роды (46,7% против 6%), многоплодие (40% против 6%), кесарево сечение (93,3% против 22%) и акушерские осложнения, такие как преэклампсия и гестационный сахарный диабет (22% против 2%). Этот метаанализ продемонстрировал значительно большую частоту выявления гипертензивных расстройств, преждевременных родов, многоплодной беременности и выполнения операции кесарева сечения у женщин после ВРТ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На фоне снижения показателей рождаемости сохранение каждой беременности является крайне важным аспектом современного здравоохранения. Изменение репродуктивной парадигмы привело к смещению возраста деторождения за рамки 35 лет, что явилось значимым фактором роста частоты развития у женщин сочетанных и онкологических заболеваний, ухудшающих прогноз течения беременности и родов. Международные научные усилия направлены на разработку и внедрение новых, современных технологий, позволяющих предотвратить развитие онкологического заболевания или диагностировать его на ранней стадии. Классические подходы к терапии РЭ предполагают проведение радикального хирургического лечения, что не позволяет женщине в будущем планировать беременность. Диагностика заболевания на ранней стадии у пациенток с нереализованным репродуктивным



**Рис. 2.** Терапия и методы сохранения фертильности у пациенток репродуктивного возраста [19]

**Fig. 2.** Therapy and methods of fertility preservation in female patients of reproductive age [19]

потенциалом может позволить провести консервативное лечение и сохранить возможность деторождения. Накопленный опыт свидетельствует о том, что медикаментозное лечение атипической гиперплазии и начального РЭ эффективно, а при условии последующего наступления беременности не усугубляет онкологический прогноз. Однако остается еще много вопросов, посвященных специфике прегравидарной подготовки, профилактике истмико-цервикальной недостаточности, невынашиванию беременности и прееклампсии у женщин с РЭ в анамнезе. Очевидно, что они составляют группу высокого риска и требуют особенно тщательного подхода к определению тактики ведения беременности и родов.

### Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017.  
[Malignant neoplasms in Russia in 2015 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS" Minzdrava Rossii, 2017 (in Russ.).]
2. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018.  
[Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V., eds. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMITS radiologii" Minzdrava Rossii, 2018 (in Russ.).]
3. Максимов С.Я. Минимальный рак эндометрия. Практическая онкология. 2004;5(1):60–67.  
[Maksimov S.Ya. Minimal endometrial cancer. Prakticheskaya onkologiya. 2004;5(1):60–67 (in Russ.).]
4. Новикова Е.Г., Чулкова О.В., Пронин С.М. Предрак и начальный рак эндометрия. М.: Медицинское информационное агентство; 2005.  
[Novikova Ye.G., Chulkova O.V., Pronin S.M. Precancer and initial endometrial cancer. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2005 (in Russ.).]
5. Новикова О.В., Андреева Ю.Ю., Новикова Е.Г. Самостоятельная гормонотерапия предрака и начального рака эндометрия: за и против. Вопросы онкологии. 2014;60(3):306–312.  
[Novikova O.V., Andreyeva Yu.Yu., Novikova Ye.G. Independent hormonal therapy for precancer and early endometrial cancer: pros and cons. Voprosy onkologii. 2014;60(3):306–312 (in Russ.).]
6. Epidemiology of Endometrial Cancer Consortium (E2C2). (Electronic resource.) URL: <https://epi.grants.cancer.gov/eec/> (access date: 10.09.2023).
7. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBO-CAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2018;68(6):394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.
8. Duska L.R., Garrett A., Rueda B.R. et al. Endometrial cancer in women 40 years old or younger. Gynecol Oncol. 2001;83(2):388. DOI: 10.1006/gyno.2001.6434.
9. Soliman P.T., Oh J.C., Schmeler K.M. et al. Risk factors for young premenopausal women with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2005;105(3):575–580. DOI: 10.1097/01.AOG.0000154151.14516.f7.
10. Новикова О.В., Новикова Е.Г., Краснополянская К.В. и др. Возможно ли сохранение фертильности при рецидивах после консервативного лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия? Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга. 2017;4:45–51.  
[Novikova O.V., Novikova Ye.G., Krasnopol'skaya K.V. et al. Is it possible to preserve fertility during relapses after conservative treatment of atypical hyperplasia and initial endometrial cancer? Akusherstvo i ginekologiya Sankt-Peterburga. 2017;4:45–51 (in Russ.).]
11. Новикова О.В., Аvasова Ч.А., Новикова Е.Г. и др. Новый вариант гормонального лечения атипической гиперплазии и начального рака эндометрия с сохранением фертильности. Онкогинекология. 2019;1(29):36–45. DOI: 10.52313/22278710\_2019\_1\_36.
- [Novikova O.V., Avasova Ch.A., Novikova Ye.G. et al. A new option for hormonal treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer with fertility preservation. Onkoginekologiya. 2019;1(29):36–45 (in Russ.). DOI: 10.52313/22278710\_2019\_1\_36.
12. Пашов А.И., Цхай В.Б., Сивова Е.Н. Первый опыт органосохраняющего лечения женщин репродуктивного возраста с начальными формами рака эндометрия. Мать и Дитя в Кузбассе. 2010;1:132–134.  
[Pashov A.I., Tshaj V.B., Sivova E.N. The first experience of conservative surgery of reproductive age women with initial endometrial cancer. Mat' i Ditya v Kuzbasse. 2010;1:132–134 (in Russ.).]
13. Loren A.W., Mangu P.B., Nohr Beck L. et al. Fertility Preservation for Patients With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice. Guideline Update. J Clin Oncol. 2013;31(19):2500–2510. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.2678.
14. Kalogiannidis I., Agorastos T. Conservative management of young patients with endometrial highly-differentiated adenocarcinoma. J Obstet Gynaecol. 2011;31(1):13–17. DOI: 10.3109/01443615.2010.532249.
15. Watson C.H., Fish L.J., Falkovic M. et al. Adherence to Oral Anticancer Therapeutics in the Gynecologic Oncology Population. Obstet Gynecol. 2020;136(6):1145–1153. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004170.
16. Zapardiel I., Cruz M., Diestro M.D. et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers. Hum Reprod Update. 2016;22(3):281–305. DOI: 10.1093/humupd/dmv066.
17. American Cancer Society. Surgery for endometrial cancer [Internet]. Atlanta (GA): American Cancer Society; 2017. (Electronic resource.) URL: <https://www.cancer.org/cancer/endometrial-cancer/treating/surgery.html>. (access date: 20.09.2023).
18. Trimble C.L., Method M., Leitao M. et al. Management of endometrial precancers. Obstet Gynecol. 2012;120(5):1160–1175. DOI: 10.1097/aog.0b013e31826bb121.
19. Ushijima K., Yahata H., Yoshikawa H. et al. Multicenter phase II study of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma and atypical hyperplasia in young women. J Clin Oncol. 2007;25(19):2798–2803. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.8344.
20. Qin Y., Yu Z., Yang J. et al. Oral Progestin Treatment for Early-Stage Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2016;26(6):1081–1091. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000723.
21. Garcia-Velasco J.A., Domingo J., Cobo A. et al. Five years experience using oocyte vitrification to preserve fertility for medical and nonmedical indications. Fertil Steril. 2013;99(7):1994–1999. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.004.
22. Gotlieb W.H., Beiner M.E., Shalmon B. et al. Outcome of fertility-sparing treatment with progestins in young patients with endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2003;102(4):718–725. DOI: 10.1016/s0029-7844(03)00667-7.
23. Pronin S.M., Novikova O.V., Andreeva J.Y., Novikova E.G. Fertility-Sparing Treatment of Early Endometrial Cancer and Complex Atypical Hyperplasia in Young Women of Child-bearing Potential. Int J Gynecol Cancer. 2015;25(6):1010–1014. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000467.
24. Gallos I.D., Yap J., Rajkhowa M. et al. Regression, relapse, and live birth rates with fertility-sparing therapy for endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 2012;207(4):266.e1–266.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.08.011.
25. Thigpen J.T., Brady M.F., Alvarez R.D. et al. Oral medroxyprogesterone acetate in the treatment of advanced or recurrent endometrial carcinoma: a dose-response study by the Gynecologic Oncology Group. J Clin Oncol. 1999;17(6):1736–1744. DOI: 10.1200/JCO.1999.17.6.1736.
26. Koskas M., Uzan J., Luton D. et al. Prognostic factors of oncologic and reproductive outcomes in fertility-sparing management of endometrial atypical hyperplasia and adenocarcinoma: systematic review and meta-analysis. Fertil Steril. 2014;101(3):785–794. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.11.028.
27. Park J.Y., Lee S.H., Seong S.J. et al. Progestin retreatment in patients with recurrent endometrial adenocarcinoma after successful fertility-sparing management using progestin. Gynecol Oncol. 2013;129(1):7–11. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.12.037.
28. Baker J., Obermair A., Gebski V., Janda M. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature. Gynecol Oncol. 2012;125(1):263–270. DOI: 10.1016/j.ygyno.2011.11.043.

29. Kim M.K., Seong S.J., Kim Y.S. et al. Combined medroxyprogesterone acetate/levonorgestrel-intrauterine system treatment in young women with early-stage endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;209(4):358.e1–358.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.06.031.
30. Novikova O.V., Nosov V.B., Panov V.A. et al. Live births and maintenance with levonorgestrel IUD improve disease-free survival after fertility-sparing treatment of atypical hyperplasia and early endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2021;161(1):152–159. DOI: 10.1016/j.ygyno.2021.01.001.
31. Hahn H.S., Yoon S.G., Hong J.S. et al. Conservative treatment with progestin and pregnancy outcomes in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(6):1068–1073. DOI: 10.1111/IGC.0b013e3181aae1fb.
32. Yu M., Wang Y., Yuan Z. et al. Fertility-Sparing Treatment in Young Patients With Grade 2 Presumed Stage IA Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma. *Front Oncol.* 2020;10:1437. DOI: 10.3389/fonc.2020.01437.
33. Chen M., Jin Y., Li Y. et al. Oncologic and reproductive outcomes after fertility-sparing management with oral progestin for women with complex endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2016;132(1):34–38. DOI: 10.1016/j.ijgo.2015.06.046.
34. Gunderson C.C., Fader A.N., Carson K.A., Bristow R.E. Oncologic and reproductive outcomes with progestin therapy in women with endometrial hyperplasia and grade 1 adenocarcinoma: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;125(2):477–482. DOI: 10.1016/j.ygyno.2012.01.003.
35. Laurelli G., Di Vagno G., Scaffa C. et al. Conservative treatment of early endometrial cancer: preliminary results of a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2011;120(1):43–46. DOI: 10.1016/j.ygyno.2010.10.004.
36. Fujiwara H., Jobo T., Takei Y. et al. Fertility-sparing treatment using medroxyprogesterone acetate for endometrial carcinoma. *Oncol Lett.* 2012;3(5):1002–1006. DOI: 10.3892/ol.2012.602.
37. Koskas M., Azria E., Walker F. et al. Progestin treatment of atypical hyperplasia and well-differentiated adenocarcinoma of the endometrium to preserve fertility. *Anticancer Res.* 2012;32(3):1037–1043. PMID: 22399629.
38. Cao D.Y., Yu M., Yang J.X. et al. Pregnant rate and pregnancy-related factors of patients with early endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium after fertility-preserving treatment by progestin. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2013;48(7):519–522 (in Chinese). PMID: 24284224.
39. Ohyagi-Hara C., Sawada K., Aki I. et al. Efficacies and pregnant outcomes of fertility-sparing treatment with medroxyprogesterone acetate for endometrioid adenocarcinoma and complex atypical hyperplasia: our experience and a review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2015;291(1):151–157. DOI: 10.1007/s00404-014-3417-z.
40. Park J.Y., Kim D.Y., Kim J.H. et al. Long-term oncologic outcomes after fertility-sparing management using oral progestin for young women with endometrial cancer (KGOG 2002). *Eur J Cancer.* 2013;49(4):868–874. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.09.017.
41. Shirali E., Yarandi F., Eftekhari Z. et al. Pregnancy outcome in patients with stage Ia endometrial adenocarcinoma, who conservatively treated with megestrol acetate. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(3):791–795. DOI: 10.1007/s00404-011-2021-8.
42. Park H., Seok J.M., Yoon B.S. et al. Effectiveness of high-dose progestin and long-term outcomes in young women with early-stage, well-differentiated endometrioid adenocarcinoma of uterine endometrium. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(2):473–478. DOI: 10.1007/s00404-011-1959-x.
43. Perri T., Korach J., Gotlieb W.H. et al. Prolonged conservative treatment of endometrial cancer patients: more than 1 pregnancy can be achieved. *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(1):72–78. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31820003de.
44. Eftekhari Z., Izadi-Mood N., Yarandi F. et al. Efficacy of megestrol acetate (megace) in the treatment of patients with early endometrial adenocarcinoma: our experiences with 21 patients. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(2):249–252. DOI: 10.1111/IGC.0b013e31819c5372.
45. Yamazawa K., Hirai M., Fujito A. et al. Fertility-preserving treatment with progestin, and pathological criteria to predict responses, in young women with endometrial cancer. *Hum Reprod.* 2007;22(7):1953–1958. DOI: 10.1093/humrep/dem088.
46. Dursun P., Erkanli S., Guzel A.B. et al. A Turkish Gynecologic Oncology Group study of fertility-sparing treatment for early-stage endometrial cancer. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012;119(3):270–273. DOI: 10.1016/j.ijgo.2012.06.010.
47. Yahata T., Fujita K., Aoki Y., Tanaka K. Long-term conservative therapy for endometrial adenocarcinoma in young women. *Hum Reprod.* 2006;21(4):1070–1075. DOI: 10.1093/humrep/dei434.
48. Falcone F., Laurelli G., Losito S. et al. Fertility preserving treatment with hysteroscopic resection followed by progestin therapy in young women with early endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1):e2. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e2.
49. Wang Q., Guo Q., Gao S. et al. Fertility-conservation combined therapy with hysteroscopic resection and oral progesterone for local early stage endometrial carcinoma in young women. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(8):13804–13810.
50. Minig L., Franchi D., Boveri S. et al. Progestin intrauterine device and GnRH analogue for uterus-sparing treatment of endometrial precancers and well-differentiated early endometrial carcinoma in young women. *Ann Oncol.* 2011;22(3):643–649. DOI: 10.1093/annonc/mdq463.
51. Kim M.K., Seong S.J., Song T. et al. Comparison of dilatation & curettage and endometrial aspiration biopsy accuracy in patients treated with high-dose oral progestin plus levonorgestrel intrauterine system for early-stage endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):470–473. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.06.035.
52. Kim M.K., Seong S.J., Kang S.B. et al. Six months response rate of combined oral medroxyprogesterone/levonorgestrel-intrauterine system for early-stage endometrial cancer in young women: a Korean Gynecologic-Oncology Group Study. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(2):e47. DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e47.
53. De Marzi P., Bergamini A., Luchini S. et al. Hysteroscopic Resection in Fertility-Sparing Surgery for Atypical Hyperplasia and Endometrial Cancer: Safety and Efficacy. *J Minim Invasive Gynecol.* 2015;22(7):1178–1182. DOI: 10.1016/j.jmig.2015.06.004.
54. Han A.R., Kwon Y.S., Kim D.Y. et al. Pregnancy outcomes using assisted reproductive technology after fertility-preserving therapy in patients with endometrial adenocarcinoma or atypical complex hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19(1):147–151. DOI: 10.1111/IGC.0b013e31819960ba.
55. Fujimoto A., Ichinose M., Harada M. et al. The outcome of infertility treatment in patients undergoing assisted reproductive technology after conservative therapy for endometrial cancer. *J Assist Reprod Genet.* 2014;31(9):1189–1194. DOI: 10.1007/s10815-014-0297-x.
56. Mitsuhashi A., Habu Y., Kobayashi T. et al. Long-term outcomes of progestin plus metformin as a fertility-sparing treatment for atypical endometrial hyperplasia and endometrial cancer patients. *J Gynecol Oncol.* 2019;30(6):e90 DOI: 10.3802/jgo.2019.30.e90.
57. Chao A.S., Chao A., Wang C.J. et al. Obstetric outcomes of pregnancy after conservative treatment of endometrial cancer: case series and literature review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2011;50(1):62–66. DOI: 10.1016/j.tjog.2009.10.006.
58. Simpson A.N., Feigenberg T., Clarke B.A. et al. Fertility sparing treatment of complex atypical hyperplasia and low grade endometrial cancer using oral progestin. *Gynecol Oncol.* 2014;133(2):229–233. DOI: 10.1016/j.ygyno.2014.02.020.
59. Chae S.H., Shim S.H., Lee S.J. et al. Pregnancy and oncologic outcomes after fertility-sparing management for early stage endometrioid endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2019;29(1):77–85. DOI: 10.1136/ijgc-2018-000036.
60. Shan B., Ren Y., Sun J. et al. A prospective study of fertility-sparing treatment with megestrol acetate following hysteroscopic curettage for well-differentiated endometrioid carcinoma and atypical hyperplasia in young women. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(5):1115–1123. DOI: 10.1007/s00404-013-2826-8.
61. Niwa K., Tagami K., Lian Z. et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinomas. *BJOG.* 2005;112(3):317–320. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00398.x.
62. Ichinose M., Fujimoto A., Osuga Y. et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(2):288–293. DOI: 10.1097/IGC.0b013e31827c18a1.
63. Casadio P., La Rosa M., Alletto A. et al. Fertility Sparing Treatment of Endometrial Cancer with and without Initial Infiltration of Myometrium: A Single Center Experience. *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3571. DOI: 10.3390/cancers12123571.
64. Giampaolino P., Di Spiezio Sardo A., Mollo A. et al. Hysteroscopic Endometrial Focal Resection followed by Levonorgestrel Intrauterine Device Insertion as a Fertility-Sparing Treatment of Atypical Endometrial Hyperplasia and Early Endometrial Cancer: A Retrospective Study. *J Minim Invasive Gynecol.* 2019;26(4):648–656. DOI: 10.1016/j.jmig.2018.07.001.

65. Kudesia R., Singer T., Caputo T.A. et al. Reproductive and oncologic outcomes after progestin therapy for endometrial complex atypical hyperplasia or carcinoma. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):255.e1–255.e4. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.11.001.
66. Harrison R.F., He W., Fu S. et al. National Patterns of Care and Fertility Outcomes for Reproductive-aged Women with Endometrial Cancer or Atypical Hyperplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(5):474.e1–474.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.05.029.
67. Tock S., Jadoul P., Squifflet J.L. et al. Fertility Sparing Treatment in Patients With Early Stage Endometrial Cancer, Using a Combination of Surgery and GnRH Agonist: A Monocentric Retrospective Study and Review of the Literature. *Front Med (Lausanne).* 2018;5:240. DOI: 10.3389/fmed.2018.00240.
68. Ruiz M.P., Huang Y., Hou J.Y. et al. All-cause mortality in young women with endometrial cancer receiving progesterone therapy. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):669.e1–669.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.007.
69. Yu M., Yang J.X., Wu M. et al. Fertility-preserving treatment in young women with well-differentiated endometrial carcinoma and severe atypical hyperplasia of endometrium. *Fertil Steril.* 2009;92(6):2122–2124. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.06.013.
70. Ramirez P.T., Frumovitz M., Bodurka D.C. et al. Hormonal therapy for the management of grade I endometrial adenocarcinoma: a literature review. *Gynecol Oncol.* 2004;95(1):133–138. DOI: 10.1016/j.ygyno.2004.06.045.
71. Bedoschi G., Oktay K. Current approach to fertility preservation by embryo cryopreservation. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1498–1502. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.020.
72. Keskin U., Ercan C.M., Yilmaz A. et al. Random-start controlled ovarian hyperstimulation with letrozole for fertility preservation in cancer patients: case series and review of literature. *J Pak Med Assoc.* 2014;64(7):830–832.
73. Wright J.D., Jorge S., Tergas A.I. et al. Utilization and outcomes of ovarian conservation in premenopausal women with endometrial cancer. *Obstet Gynecol.* 2016;127(1):101–108. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001181.
74. Greenwald Z.R., Huang L.N., Wissing M.D. et al. Does hormonal therapy for fertility preservation affect the survival of young women with early-stage endometrial cancer? *Cancer.* 2017;123:1545–1554. DOI: 10.1002/cncr.30529.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Серова Ольга Федоровна** — д.м.н., профессор, главный внештатный специалист Минздрава Московской области по акушерству и гинекологии, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46.

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, 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 РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

**Чархифалакян Аревик Вачагановна** — акушер-гинеколог, онколог АО «ЕМЦ»; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина 35; ORCID iD 0009-0001-2002-8735.

**Контактная информация:** Чархифалакян Аревик Вачагановна, e-mail: dr.charkh@gmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 27.09.2023.**

**Поступила после рецензирования 18.10.2023.**

**Принята в печать 09.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Olga F. Serova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Chief Consultant Specialist of the Ministry of Health of the Moscow Region in Obstetrics and Gynecology, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

**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.

**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, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

**Arevik V. Charkhifalakyann** — obstetrician-gynecologist, oncologist of European Medical Center JCS; 35, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0009-0001-2002-8735.

**Contact information:** Arevik V. Charkhifalakyann, e-mail: dr.charkh@gmail.com.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 27.09.2023.**

**Revised 18.10.2023.**

**Accepted 09.11.2023.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6

## Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, М.А. Лысенко<sup>1,2</sup>, В.М. Грабовский<sup>2</sup>, Н.А. Шевченко<sup>1,2</sup>, И.М. Гращенко<sup>2</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Современные достижения в ранней диагностике и лечении онкологических, в частности онкогематологических, заболеваний привели к росту показателя выживаемости пациенток репродуктивного возраста. Использование эффективных, но агрессивных с позиции гонадотоксичности схем химиотерапии при лечении женщин репродуктивного возраста с гематологическими злокачественными новообразованиями может привести к ятрогенной преждевременной овариальной недостаточности со снижением фертильности. Все пациентки репродуктивного возраста, которым планируются курсы химиотерапии, должны быть своевременно осведомлены о возможной потере овариальной функции и консультированы о современных методах сохранения фертильности с учетом как медицинских, так и социальных факторов. Процедуры криоконсервации (криоконсервация ооцитов, эмбрионов, ткани яичников) создают большую финансовую нагрузку, что является значительной социальной проблемой. Однако накопленный опыт применения финансово доступного медикаментозного метода сохранения функции яичников (препараты агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона) в период химиотерапии дает возможность широко использовать его в повседневной практике. Необходимы дальнейшие исследования по изучению применения у онкогематологических пациенток комбинированных оральных контрацептивов, в состав которых входят инновационные компоненты, обеспечивающие минимальное влияние на систему гемостаза и благоприятный профиль безопасности в отношении венозных тромбозов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гематологические злокачественные новообразования, сохранение фертильности, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона, криоконсервация ооцитов, криоконсервация эмбрионов, криоконсервация ткани яичников, вспомогательные репродуктивные технологии.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Лысенко М.А., Грабовский В.М., Шевченко Н.А., Гращенко И.М. Проблема сохранения фертильности у онкогематологических пациенток репродуктивного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):362–367. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6.

## Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age

Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, M.A. Lysenko<sup>1,2</sup>, V.M. Grabovsky<sup>2</sup>, N.A. Shevchenko<sup>1,2</sup>, I.M. Grashchenko<sup>2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>City Clinical Hospital No.52, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Modern advances in the early diagnosis and treatment of oncological, in particular oncohematological, diseases have led to an increase in the reproductive-aged life expectancy. The use of effective, but aggressive from the standpoint of gonadotoxic treatment, chemotherapy regimens in the treatment of female patients of reproductive age with hematologic malignancies can lead to iatrogenic premature ovarian insufficiency with reduced fertility. All female patients of reproductive age who are scheduled for chemotherapy courses should be informed in a timely manner about the possible ovarian insufficiency and consulted about modern methods of preserving fertility, taking into account both medical and social factors. Cryopreservation procedures (cryopreservation of oocytes, embryos, ovarian tissue) create a large financial burden, being a significant social problem. However, the accumulated experience of using a financially affordable medical method for preserving ovarian function (gonadotropin-releasing hormone agonist drugs) during chemotherapy allows to widely use it in everyday practice. Further trials are needed to study the use of combined oral contraceptives in oncohematological female patients, which include innovative components that provide minimal effect on the hemostatic system and a favorable safety profile for venous thromboembolism.

**KEYWORDS:** hematological malignancies, fertility preservation, gonadotropin-releasing hormone agonists, oocyte cryopreservation, embryo cryopreservation, ovarian tissue cryopreservation, assisted reproductive technologies.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Lysenko M.A., Grabovsky V.M., Shevchenko N.A., Grashchenko I.M. Fertility preservation problem in oncohematological patients of reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):362–367 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-6.

### ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире диагностируется более 12 млн новых случаев онкологических заболеваний. Причем значительную долю составляют пациенты репродуктивного возраста моложе 40 лет [1].

В структуре злокачественных новообразований у женщин гематологические новообразования не редкость и составляют 7–9% новых случаев рака. Наиболее распространенными формами гематологических злокачественных новообразований, которые встречаются у девочек препу-



бергатного возраста и молодых женщин, являются острый лимфобластный лейкоз, острый миелоидный лейкоз, неходжкинская лимфома и лимфома Ходжкина [2].

Создание в 1971 г. Национального института рака США (NCI) привело к улучшению показателя выживаемости больных с онкологическими заболеваниями не только в стране, но и во всем мире благодаря активным исследовательским работам, научному партнерству и сотрудничеству между странами, формированию таких организаций, как Американско-Евразийский онкологический альянс (АЕСА) (2001 г.). Показатель смертности от онкологии различных форм ежегодно снижается, несмотря на увеличение показателя заболеваемости. Данная тенденция обусловлена верификацией заболевания на ранних стадиях и эффективными программами терапии [3].

На сегодняшний день уровень общей выживаемости пациенток с онкогематологической патологией достигает 86% [4]. В связи с этим большое внимание уделяется качеству их дальнейшей жизни. Одним из долгосрочных разрушительных последствий комбинированной химиотерапии и/или лучевой терапии, помимо наступления ранней менопаузы, является потеря фертильности [5]. Вместе с тем способность реализовать репродуктивный потенциал — один из главных критериев качества жизни.

Впервые термин «онкофертильность» как наименование новой междисциплинарной науки, которая оценивает влияние онкозаболевания и его лечения на репродуктивное здоровье, а также применения современных возможностей для реализации репродуктивного будущего, был введен в 2006 г. доктором Teresa Woodruff на консорциуме по онкофертильности (Северо-Западный университет, Чикаго, Иллинойс, США) [3]. Онкофертильность — область медицины, рожденная в результате синергии онкологии и репродуктологии. Ее основной целью является изучение, описание и внедрение самых передовых методов для сохранения фертильности и репродуктивного потенциала пациенток [6]. Развитие данного направления и увеличение числа женщин репродуктивного возраста, перенесших онкологическое заболевание, ускорило разработку и исследование методов сохранения фертильности.

Терапия злокачественных гематологических заболеваний, обладающая выраженным гонадотоксическим эффектом, способна вызвать преждевременную овариальную недостаточность вплоть до стойкого бесплодия [7]. По данным многоцентровых зарубежных исследований, выраженность гонадотоксического эффекта зависит от возраста пациентки на момент постановки диагноза, от типа препарата в той или иной схеме полихимиотерапии. С возрастом чувствительность яичников к химиотерапии возрастает, тем самым затрагивая растущие фолликулы и лишь затем примордиальный пул [8]. Работы израильских исследователей показали корреляцию между возрастом пациенток с лимфопролиферативными заболеваниями и проявлением гонадотоксичности химиотерапии: в возрасте до 20 лет в 13% случаев возникает преждевременное истощение яичников, при той же схеме химиотерапии у женщин в возрастном диапазоне от 20 до 30 лет вероятность развития преждевременной овариальной недостаточности достигает 50%, старше 30 лет — наступает ранняя менопауза [9]. Различные классы препаратов, а также их суммарная доза по-разному влияют на функцию яичников. В зависимости от механизма

действия их подразделяют на 3 класса. По данным многих зарубежных и отечественных исследований, алкилирующие агенты (циклофосфамид, хлорамбуцил, хлорметин) обладают высокой гонадотоксичностью. В то же время препараты платины (цисплатин, карбоплатин) и противоопухолевые антибиотики (доксорубин) обладают средней токсичностью для яичников. Алкалоиды барвинка (винкристин, винбластин), антиметаболиты (метотрексат), антагонисты пурина (меркаптопурин) характеризуются относительно низкой гонадотоксичностью [10].

Более 20 лет проблемы онкофертильности и выбор метода возможной защиты репродуктивной функции привлекают внимание исследователей во всем мире. Обзор последних данных литературы свидетельствует об эффективности и необходимости применения таких способов сохранения репродуктивной функции, как криоконсервация ооцитов, эмбрионов, криоконсервация овариальной ткани с последующей аутоотрансплантацией, гормональная овариопротекция. Выбор метода зависит от возраста, диагноза, типа лечения, наличия или участия партнера (мужа), имеющегося времени до начала лечения, вероятности метастазирования опухоли в яичники [11].

Согласно зарубежным рекомендациям пациентки должны быть проинформированы о вероятности наступления бесплодия после гонадотоксической химиотерапии. Кроме того, они также должны быть проинформированы о существующих методах сохранения фертильности [12].

Несколько научных обществ разработали специальные рекомендации, направленные на сохранение фертильности, подчеркивающие важность консультирования по вопросам онкофертильности женщин репродуктивного возраста перед проведением курсов гонадотоксической химиотерапии [13].

## КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ

Первые попытки определить, обеспечат ли подавление функции яичников оральные контрацептивы с целью овариопротекции на фоне гонадотоксической химиотерапии у молодых женщин 18–30 лет, предприняли в своих исследованиях R.M. Chapman и S.B. Sutcliffe [14]. Они пришли к положительному результату, указывая на то, что применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) может защитить яйцеклетки от повреждающего воздействия химиотерапии.

Однако A. Longhi et al. [15] пришли к другим выводам — оральные контрацептивы во время химиотерапии не защищают функцию яичников у пациенток, получающих высокодозную химиотерапию. Кроме того, в группе, принимавшей оральные контрацептивы, у двух пациенток возникло осложнение в виде тромбоза, что является возможным недостатком химиотерапии.

В начале 2000-х годов на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России также проводились исследования эффективности овариопротективного действия КОК, однако результаты показали отсутствие защиты функции яичников от повреждающего действия химиотерапии [16].

На базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» ретроспективно проанализировано 115 историй болезни пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 35 лет) с лимфопролиферативными заболеваниями, получавших в качестве овариопротекции КОК. Результаты показали, что восстановление менстру-

альной функции после проведенной химиотерапии отмечено у 40% женщин, фертильной функции — у 20%. При этом развитие венозных тромбозов и эмболий (ВТЭО) различной тяжести и локализации возникало у каждой второй пациентки. Обращала на себя внимание зависимость ВТЭО от вида гестагенного компонента в составе КОК.

Пациенты с онкологическими, в частности с онкогематологическими, заболеваниями относятся к группе высокого риска ВТЭО. В проспективном рандомизированном исследовании немецкой исследовательской группы Ходжкина (GHSG) [17] отмечена тенденция к увеличению риска ВТЭО у пациенток с гематологической патологией, получающих пероральные контрацептивы во время химиотерапии.

### АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РЕЛИЗИНГ-ГОРМОНА

Роль аналогов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в защите яичников до и во время химиотерапии, особенно у пациенток с гематологическими злокачественными новообразованиями, широко обсуждается [18, 19]. Хотя механизм действия аналогов ГнРГ и их прямое и косвенное воздействие на яичники до конца не изучены, известно, что они подавляют секрецию гонадотропина гипофизом и, следовательно, косвенно подавляют функцию яичников [20].

Временная медикаментозная супрессия функции яичников — еще одна процедура, позволяющая сохранить овариальную функцию и фертильность, однако на сегодняшний день не всеми поддерживаемая. К счастью, в последнее время были получены данные, что супрессия яичниковой функции, которая вызывается агонистами ГнРГ (аГнРГ), может уменьшить токсическое воздействие химиотерапии [21].

Результаты метаанализа 1540 историй болезни пациенток с раком молочной железы [22] показали, что отношение шансов возобновления менструаций при применении аГнРГ на фоне химиотерапии составляет 1,36 (95% ДИ 1,19–1,56), наступления беременности — 1,90 (95% ДИ 1,06–3,41). Таким образом, аГнРГ на фоне химиотерапии могут значительно улучшить менструальную функцию, а также показатели фертильности у пациенток в возрасте до 35 лет.

Некоторые теории предполагают, что при введении аналогов ГнРГ до и во время химиотерапии подавляется некоторое количество антральных фолликулов, что делает их менее чувствительными к гонадотоксической химиотерапии [23]. Однако не все исследователи поддерживают это мнение, приводя данные о том, что комплексное лечение аГнРГ не оказывает значительного эффекта на функцию яичников у пациенток, получающих химиотерапию [24]. В последние годы было опубликовано несколько метаанализов и систематических обзоров, в которых сообщалось о благоприятном воздействии аГнРГ на профилактику преждевременной овариальной недостаточности, вызванной химиотерапией [25].

Следует отметить, что изолированное использование аГнРГ с целью овариопротекции не заменяет установившиеся методы сохранения фертильности, такие как криоконсервация биологического материала [26]. Эта тенденция была отражена в рекомендациях Американского общества клинической онкологии (ASCO) по сохранению фертильности в 2018 г. Однако исследований, оценивающих

влияние этого лечения на овариальный резерв, измеряемый по уровням антимюллера гормона, все еще мало. Необходимы дальнейшие исследования со строгими критериями в отношении овариального резерва и исходов фертильности, чтобы подтвердить или опровергнуть роль аГнРГ в качестве средства защиты яичников во время гонадотоксической терапии [27].

### КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ООЦИТОВ

Криоконсервация ооцитов — оптимальный метод выбора сохранения фертильности у онкогематологических больных благодаря высокому уровню эффективности по сравнению с другими технологиями. Поэтому ее следует рекомендовать молодым пациенткам до 30–35 лет, а также в тех случаях, когда клиническая картина и общее состояние пациенток не препятствуют отсроченной химиотерапии [28].

Ранее частота наступления беременности, по данным исследований, была намного ниже, чем при сохраненных эмбрионах, и была ограничена плохой выживаемостью яйцеклеток после размораживания [29]. С тех пор усовершенствования методов охлаждения, криопротекторов и протоколов значительно улучшили выживаемость яйцеклеток и показатели беременности [30]. Внедрение и усовершенствование метода витрификации свело к минимуму структурные повреждения яйцеклеток и улучшило показатели выживаемости, которые в настоящее время находятся в диапазоне 87–97% [31].

В последнее время особого внимания заслуживает культивирование и созревание ооцитов вне организма (*in vitro*). При невозможности отложить лечение или отказе от стимуляции яичников гонадотропинами можно рассмотреть метод созревания незрелых ооцитов вне организма женщины [32]. Американское общество репродуктивной медицины (ASRM) официально считало клиническое применение процедуры IVM экспериментальным до 2021 г. [33]. Осторожность, проявляемая в отношении IVM, оправдана, поскольку качество яйцеклетки до оплодотворения является ключевым фактором последующего эмбрионального развития и успеха наступления беременности [34].

### КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ЭМБРИОНОВ

Криоконсервация эмбрионов стала хорошо зарекомендовавшей себя формой сохранения фертильности у молодых женщин, больных раком [35].

О первом случае успеха — беременности женщины после цикла замораживания и размораживания эмбрионов сообщалось в 1983 г., затем последовали и первые роды [36]. С тех пор показатель рождаемости с использованием криоконсервации постепенно растет. Данные Канадского регистра вспомогательных репродуктивных технологий за 2007 г., включающие более 2700 циклов переноса замороженных эмбрионов у женщин моложе 40 лет, продемонстрировали, что клинические показатели беременности и рождаемости составляют 24,7 и 18,6% соответственно на каждый начатый цикл. Общая выживаемость эмбрионов после размораживания варьировала от 35 до 90%, а частота имплантации — от 8 до 30% на один перенесенный эмбрион [37].

Однако данный метод не подходит для пациенток, не достигших половой зрелости, а также в тех случаях, ког-

да у женщины нет партнера и она отказывается от применения донорской спермы [38].

Были подняты вопросы об этических, юридических и религиозных последствиях утилизации эмбрионов в случае, если женщина не проживет достаточно долго, чтобы забеременеть в будущем, или если пара разводится [39].

## КРИОКОНСЕРВАЦИЯ ОВАРИАЛЬНОЙ ТКАНИ С ПОСЛЕДУЮЩЕЙ АУТОТРАНСПЛАНТАЦИЕЙ

Метод сохранения фертильности посредством криоконсервации ткани яичника особенно подходит для препубертатных пациенток, а также в тех случаях, когда операцию и лечение невозможно отложить на достаточный для получения ооцитов срок [40].

Криоконсервация яичников изначально была разработана для защиты и восстановления репродуктивной функции у женщин с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию и/или лучевую терапию [41].

В 2004 г. J. Donnez в журнале *The Lancet* опубликовал первое сообщение о наступлении беременности и родоразрешении пациентки репродуктивного возраста, перенесшей криоконсервацию овариальной ткани перед проведением химиотерапии с последующей успешной ортотопической трансплантацией криоконсервированной ткани яичников [42].

В исследовательских работах K. Oktay et al. [43], связанных с определением оптимального места для пересадки ткани яичника, сообщалось об ортотопическом (в область малого таза) и гетеротопическом (в предплечье, под кожу) расположении овариальной ткани при трансплантации. Как предположили авторы, качество яйцеклеток при гетеротопической локализации могло ухудшаться из-за различий в температуре и кровотоке по сравнению с тазовым расположением.

Во всем мире зарегистрировано около 30 случаев аутоотрансплантации криоконсервированной ткани яичника в ортотопические места, и к 2010 г. опубликованы сообщения о восьми случаях наступления беременности и родоразрешения [44].

Согласно обзору W.H. Wallace et al. [45] от риска снижения фертильности зависит объем забора криоконсервированной ткани. При низком или среднем риске рекомендуют удаление кортикальных полосок, поскольку у данной группы пациенток шанс восстановления функции яичников намного выше, чем у пациенток с высоким риском преждевременной яичниковой недостаточности, у которых оправданна овариэктомия.

В экспериментальных работах J. Donnez et al. [46] продемонстрировано преимущество индукции ангиогенеза и неоваскуляризации перитонеальной ткани по сравнению с подкожной клетчаткой.

Однако у женщин с онкогематологическими заболеваниями с профилактической целью важно выполнить иммуногистохимическое исследование сохранной ткани яичника, так как возможно повторное появление злокачественных клеток или рецидива после трансплантации. Хотя, по предположению M.M. Dolmans et al., риск рецидива низок у пациенток с лимфомой Ходжкина [47, 48].

Королевский колледж акушерства и гинекологии предложил критерии отбора пациенток (Эдинбургские критерии) для забора ткани яичников с целью дальнейшего восстановления репродуктивной функции, кото-

рым планируется проведение гонадотоксической терапии. Имеет место риск переноса злокачественных клеток при аутоотрансплантации ткани яичника, что определяет необходимость тщательного отбора пациенток для данной процедуры с применением методов молекулярной генетики и иммуногистохимического анализа [49].

Несмотря на повышенный интерес, методика криоконсервации с последующей аутоотрансплантацией остается экспериментальной, не определены наиболее эффективные протоколы размораживания, хирургические методы трансплантации целого яичника с восстановлением сосудистой ножки, что требует особых навыков хирурга и дополнительного современного оборудования [50].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные достижения в ранней диагностике и лечении онкологических, в частности онкогематологических, заболеваний привели к росту показателя выживаемости пациенток репродуктивного возраста. Для предотвращения снижения фертильности на фоне проводимой агрессивной гонадотоксической химиотерапии необходим индивидуальный подход к выбору метода сохранения фертильной функции у молодых женщин с учетом как медицинских, так и социальных факторов.

Таким образом, все пациентки репродуктивного возраста, которым планируются курсы химиотерапии, должны быть своевременно осведомлены о возможной потере овариальной функции и консультированы о современных методах сохранения фертильности. К сожалению, процедуры криоконсервации создают большую финансовую нагрузку, что является значительной социальной проблемой. При этом накопленный опыт применения финансово доступного медикаментозного метода сохранения яичников в период химиотерапии дает возможность использовать его в повседневной практике. Однако требуются дальнейшие исследования по изучению применения у онкогематологических пациенток КОК, в состав которых входят инновационные компоненты, обеспечивающие минимальное влияние на систему гемостаза и благоприятный профиль безопасности в отношении венозных тромбозов.

## Литература / References

1. Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009;59:225–249. DOI: 10.3322/caac.20006.
2. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7–30. DOI: 10.3322/caac.21332.
3. Woodruff T.K. The emergence of a new interdisciplinary: oncofertility. *Cancer Treat Res.* 2007;138:3–11. DOI: 10.1007/978-0-387-72293-1\_1.
4. Brenner D.R., Weir H.K., Demers A.A. et al. Projected estimates of cancer in Canada in 2020. *CMAJ.* 2020;192(9):E199–E205. DOI: 10.1503/cmaj.191292.
5. Adams M.J., Constine L.S., Lipshultz S.E. Late effects of therapy for Hodgkin's lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 2007;2(3):143–150. DOI: 10.1007/s11899-007-0020-4.
6. La Rosa V.L., Garzon S., Gullo G. et al. Fertility preservation in women affected by gynaecological cancer: the importance of an integrated gynaecological and psychological approach. *Ecancermedicalscience.* 2020;14:1035. DOI: 10.3332/ecancer.2020.1035.
7. Santos M.L., Pais A.S., Almeida Santos T. Fertility preservation in ovarian cancer patients. *Gynecol Endocrinol.* 2021;37:483–489. DOI: 10.1080/09513590.2021.1872534.
8. Meirou D., Dor J., Kaufman B. et al. Cortical fibrosis and blood-vessels damage in human ovaries exposed to chemotherapy. Potential mechanisms of ovarian injury. *Hum Reprod.* 2007;22:1626–1633. DOI: 10.1093/humrep/dem027.

9. Blumenfeld Z., Haim N. Prevention of gonadal damage during cytotoxic therapy. *Ann Med.* 1997;29(3):199–206. DOI: 10.3109/07853899708999337.
10. Sonmezer M., Oktay K. Fertility preservation in female patients. *Hum Reprod Update.* 2004;10:251–266. DOI: 10.1093/humupd/dmh021.
11. Maltaris T., Seufert R., Fischl F. et al. The effect of cancer treatment on female fertility and strategies for preserving fertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007;130:148–155. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2006.08.006.
12. Waimey K.E., Duncan F.E., Su H.I. et al. Future directions in oncofertility and fertility preservation: A report from the 2011 Oncofertility Consortium Conference. *J Adolesc Young Adult Oncol.* 2013;2:25–30. DOI: 10.1089/jayao.2012.0035.
13. Massarotti C., Scaruffi P., Lambertini M. et al. State of the art on oocyte cryopreservation in female cancer patients: A critical review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2017;57:50–57. DOI: 10.1016/j.ctrv.2017.04.009.
14. Chapman R.M., Sutcliffe S.B. Protection of ovarian function by oral contraceptives in women receiving chemotherapy for Hodgkin's disease. *Blood.* 1981;58:849–851. PMID: 7272513.
15. Longhi A., Pignotti E., Versari M. et al. Effect of oral contraceptive on ovarian function in young females undergoing neoadjuvant chemotherapy treatment for osteosarcoma. *Oncol Rep.* 2003;10:151–155. PMID: 12469162.
16. Волочаева М.В., Шмаков Р.Г., Демина Е.А. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников. *Клиническая онкогематология.* 2014;7(2):114–121.
- [Volocheva M.V., Shmakov R.G., Demina E.A. The effect of antitumor treatment on the reproductive system of women: methods of protection and preservation of ovarian function. *Clinical Oncohematology. Basic Research and Clinical Practice.* 2014;7(2):114–121 (in Russ.).]
17. Borchmann S., Muller H., Hude I. et al. Thrombosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma patients: a comprehensive analysis of three prospective randomized German Hodgkin Study Group (GHSG) trials. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1329–1334. DOI: 10.1093/annonc/mdz168.
18. Nitzschke M., Raddatz J., Bohlmann M.K. et al. GnRH analogs do not protect ovaries from chemotherapy-induced ultrastructural injury in Hodgkin's lymphoma patients. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(1):83–88. DOI: 10.1007/s00404-009-1308-5.
19. Von Wolff M., Raddatz J., Bohlmann M.K. et al. Comments on the letter "Fertility preservation and GnRHa for chemotherapy: debate". *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(6):717–718. DOI: 10.1007/s00404-010-1486-1.
20. Kumar P., Sharma A. Gonadotropin-releasing hormone analogs: understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014;7(3):170–174. DOI: 10.4103/0974-1208.142476.
21. Доброхотова Ю.Э., Морозова К.В. Возможности сохранения овариального резерва при лечении онкологических заболеваний. *Гинекология.* 2019;21(6):21–25. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709.
- [Dobrokhotova Ju.E., Morozova K.V. Opportunities for ovarian reserve preservation in the treatment of oncological diseases. *Gynecology.* 2019;21(6):21–25 (in Russ.).] DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190709.
22. Fang Bai, Yunshu Lu, Kejin Wu et al. Protecting Effects of Gonadotropin Releasing Hormone Agonist on Chemotherapy-Induced Ovarian Damage in Premenopausal Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care.* 2017(12):48–52. DOI: 10.1159/000454983.
23. Lambertini M., Horicks F., Del Mastro L. et al. Ovarian protection with gonadotropin-releasing hormone agonists during chemotherapy in cancer patients: from biological evidence to clinical application. *Cancer Treat Rev.* 2019;72:65–77. DOI: 10.1016/j.ctrv.2018.11.006.
24. Elgindy E.A., El-Haieg D.O., Khorshid O.M. et al. Gonadotrophin suppression to prevent chemotherapy-induced ovarian damage: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2013;121:78–86. DOI: 10.1097/aog.0b013e31827374e2.
25. Elgindy E., Sibai H., Abdelghani A., Mostafa M. Protecting Ovaries During Chemotherapy Through Gonad Suppression: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2015;126(1):187–195. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000905.
26. Lee J.H., Choi Y.S. The role of gonadotropin-releasing hormone agonists in female fertility preservation. *Clin Exp Reprod Med.* 2021;48(1):11–26. DOI: 10.5653/cerm.2020.04049.
27. Valsamakis G., Valtetsiotis K., Charmandari E. et al. GnRH Analogues as a Co-Treatment to Therapy in Women of Reproductive Age with Cancer and Fertility Preservation. *Int J Mol Sci.* 2022;23(4):2287. DOI: 10.3390/jms23042287.
28. Cakmak H., Rosen M.P. Ovarian stimulation in cancer patients. *Fertil Steril.* 2013;99(6):1476–1484. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.029.
29. Oktay K., Cil A.P., Bang H. Efficiency of oocyte cryopreservation: a meta-analysis. *Fertil Steril.* 2006;86:70–80. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.017.
30. Boldt J. Current results with slow freezing and vitrification of the human oocyte. *Reprod Biomed Online.* 2011;23:314–322. DOI: 10.1016/j.rbmo.2010.11.019.
31. Varghese A.C., Nagy Z.P., Agarwal A. Current trends, biological foundations and future prospects of oocyte and embryo cryopreservation. *Reprod Biomed Online.* 2009;19:126–140. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60056-9.
32. Abir R., Ben-Aharon I., Garor R. et al. Cryopreservation of in vitro matured oocytes in addition to ovarian tissue freezing for fertility preservation in paediatric female cancer patients before and after cancer therapy. *Hum Reprod.* 2016;31(4):750–762. DOI: 10.1093/humrep/dew007.
33. Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine, the Society of Reproductive Biologists and Technologists, and the Society for Assisted Reproductive Technology. In vitro maturation: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2021;115(2):298–304. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.11.018.
34. Ruebel M.L., Latham K.E. Listening to mother: Long-term maternal effects in mammalian development. *Mol Reprod Dev.* 2020;87(4):399–408. DOI: 10.1002/mrd.23336.
35. Lee S.J., Schover L.R., Partridge A.H. et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on fertility preservation in cancer patients. *J Clin Oncol.* 2006;24:2917–2931. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.5888.
36. Trounson A., Mohr L. Human pregnancy following cryopreservation, thawing and transfer of an eight-cell embryo. *Nature.* 1983;305:707–709. DOI: 10.1038/305707a0.
37. Georgescu E.S., Goldberg J.M., du Plessis S.S., Agarwal A. Present and future fertility preservation strategies for female cancer patients. *Obstet Gynecol Surv.* 2008;63:725–732. DOI: 10.1097/OGX.0b013e318186aaea.
38. Rosen A., Rodriguez-Wallberg K.A., Rosenzweig L. Psychosocial distress in young cancer survivors. *Semin Oncol Nurs.* 2009;25:268–277. DOI: 10.1016/j.soncn.2009.08.004.
39. Ata B., Chian R.C., Tan S.L. Cryopreservation of oocytes and embryos for fertility preservation for female cancer patients. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2010;24:101–112. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2009.11.007.
40. Smits J., Dolmans M.M., Donnez J. et al. Current achievements and future research directions in ovarian tissue culture, in vitro follicle development and transplantation: implications for fertility preservation. *Hum Reprod Update.* 2010;16(4):395–414. DOI: 10.1093/humupd/dmp056.
41. Donnez J., Squifflet J., Van Eyck A.S. et al. Restoration of ovarian function in orthotopically transplanted cryopreserved ovarian tissue: a pilot experience. *Reprod Biomed Online.* 2008;16(5):694–704. DOI: 10.1016/s1472-6483(10)60484-1.
42. Murid J., Essam M. Fertility Preservation Options for Cancer Patients. *Advances in Reproductive Sciences.* 2015;3(4). DOI: 10.4236/arsci.2015.34008.
43. Oktay K., Buyuk E., Veeck L. et al. Embryo development after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;363:837–840. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15728-0.
44. Yin H., Kristensen S.G., Jiang H. et al. Survival and growth of isolated pre-antral follicles from human ovarian medulla tissue during long-term 3D culture. *Hum Reprod.* 2016;31(7):1531–1539. DOI: 10.1093/humrep/dew049.
45. Wallace W.H., Anderson R.A., Irvine D.S. Fertility preservation for young patients with cancer: who is at risk and what can be offered? *Lancet Oncol.* 2005;6(4):209–218. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70092-9.
46. Donnez J., Dolmans M.M., Demylle D. et al. Livebirth after orthotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue. *Lancet.* 2004;364:1405–1410. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)17222-X.
47. Dolmans M.M., Luyckx V., Donnez J. et al. Risk of transferring malignant cells with transplanted frozen-thawed ovarian tissue. *Fertil Steril.* 2013;99:1514–1522. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.03.027.
48. Von Wolff M., Germeyer A., Liebenhron J. et al. Practical recommendations for fertility preservation in women by the FertiPROTEKT network. Part II: fertility preservation techniques. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(1):257–267. DOI: 10.1007/s00404-017-4595-2.

49. Von Wolff M., Sanger N., Liebenthron J. Is Ovarian Tissue Cryopreservation and Transplantation Still Experimental? It Is a Matter of Female Age and Type of Cancer. *J Clin Oncol*. 2018;JCO1800425. DOI: 10.1200/JCO.18.00425.

50. Bromer J.G., Patrizio P. Fertility preservation: the rationale for cryopreservation of the whole ovary. *Semin Reprod Med*. 2009;27(6):465-471. DOI: 10.1055/s-0029-1241056.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Лысенко Марьяна Анатольевна** — д.м.н., профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный врач ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0001-6010-7975.

**Грабовский Василий Михайлович** — заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7512-2470.

**Шевченко Николай Алексеевич** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117321, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-1216-5721.

**Гращенко Ирина Михайловна** — врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0009-0002-5595-148X.

**Контактная информация:** Гращенко Ирина Михайловна, e-mail: irena.23@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 30.08.2023.**

**Поступила после рецензирования 22.09.2023.**

**Принята в печать 17.10.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**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, 117321, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Mariana A. Lysenko** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of General Therapy of the Faculty of Continuous Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov Str., Moscow, 117321, Russian Federation; Chief Medical Officer of the City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6010-7975.

**Vasily M. Grabovsky** — Deputy Chief Medical Officer of Obstetric and Gynecological Care, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7512-2470.

**Nikolay A. Shevchenko** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117321, Russian Federation; Head of the Department of Gynecology, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya Str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1216-5721.

**Irina M. Grashchenko** — obstetrician-gynecologist of the Department of Obstetrics, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0009-0002-5595-148X.

**Contact information:** Irina M. Grashchenko, e-mail: irena.23@yandex.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 30.08.2023.**

**Revised 22.09.2023.**

**Accepted 17.10.2023.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-7

## Профилактика преэклампсии ацетилсалициловой кислотой: краткий курс истории применения и современные подходы к профилактике

Р.С. Осипов<sup>1</sup>, Л.С. Джохадзе<sup>2</sup>, П.А. Кузнецов<sup>2</sup>, В.В. Шамугия<sup>3</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>Филиал ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Под преэклампсией (ПЭ) мы понимаем артериальную гипертензию, впервые возникшую после 20 нед. беременности в сочетании с протеинурией или другими признаками поражения органов-мишеней. ПЭ сопровождается высокой материнской и перинатальной смертностью, причем эти показатели тем выше, чем более ранним был дебют заболевания. Несмотря на появление, казалось бы, эффективных методов профилактики ПЭ, частота данной патологии за последние десятилетия практически не изменилась.

Это может быть связано с тем, что патогенез ПЭ сложен и до конца не изучен. Мы по-прежнему продолжаем искать все новые прогностические маркеры, которые позволили бы отбирать пациенток высокого риска. В группе высокого риска прием ацетилсалициловой кислоты (АСК) позволяет снизить частоту ПЭ, но общая картина существенно не меняется. Кроме того, длительное применение АСК, возможно, увеличивает риски некоторых осложнений беременности. Вероятно, эффективной окажется стратегия дифференцированного подхода к профилактике в разных группах риска. В статье обобщены подтвержденные данные об АСК, применяемой для профилактики ПЭ и ее осложнений, а также перспективные направления дальнейших исследований.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** преэклампсия, ацетилсалициловая кислота, материнский сывороточный ассоциированный с беременностью белок А, PAPP-A, плацентарный фактор роста, PlGF, отслойка плаценты, скрининг I триместра, кальций.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Осипов Р.С., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Шамугия В.В. Профилактика преэклампсии ацетилсалициловой кислотой: краткий курс истории применения и современные подходы к профилактике. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):368–373. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-7.

## Prevention of preeclampsia with acetylsalicylic acid: a brief history of use and modern prevention methods

R.S. Osipov<sup>1</sup>, L.S. Dzhokhadze<sup>2</sup>, P.A. Kuznetsov<sup>2</sup>, V.V. Shamugiya<sup>3</sup><sup>1</sup>Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Branch of the V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

By preeclampsia (PE) we mean hypertension, which first occurred after 20 weeks pregnant in combination with proteinuria or other signs of target organ damage. PE is accompanied by high maternal and perinatal mortality, and these indicators are the higher the earlier the disease onset is. Despite the presence of seemingly effective methods for the PE prevention, this pathology incidence has practically not changed in recent decades.

This may be due to the fact that the PE pathogenesis is complex and has not been fully studied. We are still continuing to look for new prognostic markers that would allow us to select high-risk patients. In the high-risk group, acetylsalicylic acid (ASA) intake reduces the PE incidence, but the overall picture does not change significantly. Besides, ASA long-term use may increase the risks of some pregnancy complications. Differential treatment tactics for prevention in different risk groups is likely to be effective. The article summarizes the confirmed data on ASA used for the PE prevention and its complications, as well as promising areas for further research.

**KEYWORDS:** preeclampsia, acetylsalicylic acid, pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A, placental growth factor, PlGF, placental abruption, first trimester screening, calcium.

**FOR CITATION:** Osipov R.S., Dzhokhadze L.S., Kuznetsov P.A., Shamugiya V.V. Prevention of preeclampsia with acetylsalicylic acid: a brief history of use and modern prevention methods. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):368–373 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-7.

### ВВЕДЕНИЕ

Преэклампсия (ПЭ), осложняющая 5–10% всех беременностей во всем мире, является важнейшей причиной материнской и перинатальной смертности, а также преждевременных родов (ПР), в том числе до 28 нед. геста-

ции [1]. Поэтому снижение частоты ПЭ и ее тяжести имеет не только медицинское, но и важное социальное значение.

Диагностика ПЭ, основанная на наблюдении впервые возникших гипертензии и протеинурии во второй половине беременности, вызывает определенные трудности

и имеет плохую прогностическую значимость для исходов, связанных с ПЭ. Исследования последних лет показали, что клиническая картина ПЭ полиморфна: какой-либо из ее основных симптомов может отсутствовать или быть очень слабо выраженным. Это может приводить к недооценке тяжести ПЭ и недостаточному объему диагностических и лечебных мероприятий [2, 3].

Патогенез ПЭ сложен и не до конца расшифрован. Известно, что в основе развития этого осложнения беременности на первом этапе лежит нарушение плацентации вследствие дефекта ремоделирования сосудов миометрия, что приводит к неполноценной инвазии трофобласта на ранних сроках беременности. В дальнейшем поврежденная ишемизированная плацента в избыточном количестве начинает секретировать мощный антиангиогенный фактор — *fms*-подобную тирозинкиназу 1 (*sFlt-1*), которая является растворимым рецептором к сосудистым эндотелиальным факторам роста [4]. Эта *sFlt-1* ингибирует в том числе и плацентарный фактор роста (*PlGF*), обеспечивающий нормальное развитие и функцию плаценты, и, циркулируя в кровотоке матери, может вносить свой вклад в развитие системной эндотелиальной дисфункции, лежащей в основе всех клинических проявлений ПЭ [5].

Треть всех случаев ПЭ заканчиваются ПР. При ПЭ значительно повышается перинатальная смертность и заболеваемость. Причина данного осложнения тесно связана с задержкой роста плода (ЗРП) и недоношенностью, что часто приводит к пожизненным последствиям для ребенка, включая повышенный риск церебрального паралича и задержки нервно-психического развития, респираторных заболеваний, артериальной гипертензии, почечной дисфункции, инсулинорезистентности, ожирения, сердечно-сосудистых заболеваний [6, 7].

Кроме того, у матерей, перенесших ПЭ, впоследствии в 2–5 раз выше вероятность развития артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний по сравнению с теми, у которых беременность протекала без ПЭ [8–10]. В последние годы значительное количество исследований было посвящено выяснению патофизиологии ПЭ, поиску факторов высокого риска с использованием прогностических моделей и изучению возможных превентивных стратегий для снижения частоты ПЭ [11–13].

Надежный прогностический алгоритм, применяемый на сроке 11–14 нед. гестации, выявляет около 75% случаев поздней ПЭ (до 37 нед.) и около 90% случаев ранней ПЭ (до 34 нед.) при 10% положительном результате скрининга

[14, 15]. Этот скрининговый тест учитывает медицинский и акушерский анамнез совместно с измерениями среднего артериального давления, среднего пульсационного индекса в маточных артериях (PI) и биохимических показателей (*PAPP-A* — протеин А, связанный с беременностью, и/или *PlGF*) для оценки вероятности развития риска ПЭ [14].

Несмотря на все эти усилия, частота ПЭ остается относительно постоянной в течение десятилетий. В большом количестве рандомизированных исследований оценивают пользу и риски от приема ацетилсалициловой кислоты (АСК) во время беременности для минимизации риска развития ПЭ, оптимальные дозы, сроки начала и завершения приема препарата.

## История применения АСК при беременности

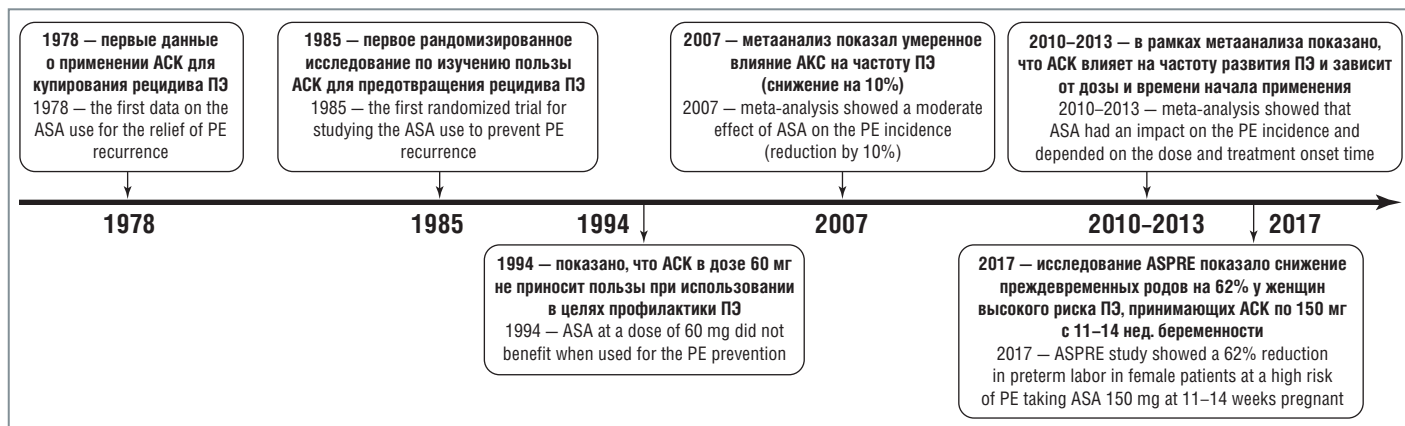
Ацетилсалициловая кислота — одно из старейших лекарственных средств, которое до сих пор широко применяется в практике. Около 400 г. до н. э. Гиппократ использовал экстракт ивы и чай из ее листьев для лечения головной боли и лихорадки [15, 16].

В 1828 г. Johann Buchner извлек активный ингредиент из коры ивы и назвал его салицином (*lat. salix* — ива). Несколько лет спустя, в 1853 г., салицилат натрия обработали ацетилхлоридом, чтобы получить АСК, а в 1915 г. были произведены первые таблетки АСК [17]. Широкое применение АСК получила во время пандемии гриппа в 1918 г. В 1960-х годах были опубликованы первые исследования по использованию АСК для профилактики инфаркта миокарда [18, 19].

В скором времени АСК стали применять и у беременных. Хронология применения АСК у беременных приведена на рисунке.

Первая возможная связь между применением АСК и профилактикой ПЭ была описана в отчете о случае, опубликованном в 1978 г. Женщина с третьей беременностью, у которой две предыдущие беременности протекали с ПЭ и ЗРП, ежедневно принимала АСК, начиная со II триместра, и успешно доносила беременность [20].

В крупное рандомизированное исследование, проведенное в 1994 г., было включено 9364 женщины с риском ПЭ или ЗРП. Лечение суточной дозой 60 мг, начатое между 12 и 32 нед. беременности, оказалось безопасным, но не приводило к снижению частоты ПЭ. Было замечено, что существует корреляция между частотой ПЭ и гестационным сроком: чем ниже срок гестации, тем ниже частота ПЭ.



**Рисунок.** Хронология применения АСК во время беременности (адапт. из [16])

**Figure.** Chronology of the ASA use during pregnancy (adapted from [16])

В 2007 г. L.M. Askie et al. [21] опубликовали метаанализ данных отдельных пациентов о влиянии антиагрегантов (включая 24 рандомизированных контролируемых исследования (РКИ) с применением только АСК) на частоту ПЭ. Было выявлено умеренное снижение риска на 10% (относительный риск (ОР) 0,90, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,84–0,97). АСК назначалась в диапазоне доз от 50 до 150 мг, в большинстве исследований в дозах ниже 100 мг и только в 2 исследованиях в дозе 150 мг. У 59% беременных лечение началось после 20 нед.

Серия последующих метаанализов показала, что АСК очень эффективна в снижении частоты ПЭ, если ее начинают принимать до 16 нед. беременности (ОР 0,47, 95% ДИ 0,34–0,65), но не дает положительного эффекта при приеме после 16 нед. (ОР 0,81, 95% ДИ 0,63–1,03) [22]. Влияние на частоту ПЭ в основном связано с уменьшением тяжелых форм ПЭ (ОР 0,11, 95% ДИ 0,04–0,33), без значительного положительного влияния на позднюю ПЭ (ОР 0,98, 95% ДИ 0,42–2,33) [23]. Эффект от приема АСК также зависит от применяемой дозы [24].

Таким образом, положительный эффект от АСК наиболее выражен, если лечение начато до 16 нед. беременности, что соответствует времени завершения плацентации. Максимальный эффект наблюдается при суточном приеме более 100 мг.

Более поздние метаанализы подверглись критике из-за использования совокупных данных, которые могут переоценивать эффект АСК по сравнению с метаанализами данных отдельных пациентов, включая тот факт, что подгруппа, которая получала АСК до 16 нед. гестации, скорее всего, имела более высокий риск, чем подгруппа женщин, получающих АСК после 16 нед. беременности [25].

В ходе РКИ ASPRE [26] для профилактики ПЭ назначали АСК в дозе 150 мг или плацебо с 11–14 нед. беременности до 36 нед. или вплоть до родов, если они произошли раньше. Группу высокого риска определяли по результатам комбинированного скрининга I триместра [27]. К группе высокого риска относили беременных при расчетном показателе риска 1:100 и более. По результатам скрининга в группе высокого риска оказались 11% беременных. АСК применялась перед сном, при таком времени приема эффективность АСК максимальна, что было показано в ходе более ранних исследований [28, 29].

В итоге было проанализировано 1776 женщин из группы высокого риска и обнаружено, что лечение АСК снижает частоту ранней ПЭ на 62% (1,6% против 4,3%; отношение шансов (ОШ) в группе АСК 0,38, 95% ДИ 0,20–0,74,  $p=0,004$ ). Частота поздней ПЭ менялась незначительно [30].

Влияние АСК на частоту ПЭ и ПР впоследствии было подтверждено обновленным метаанализом [31]. Вторичный анализ данных ASPRE выявил постоянный масштаб эффекта в подгруппах в соответствии с признанными факторами риска ПЭ, за исключением подгруппы женщин с хронической гипертензией, где АСК оказалась неэффективной, возможно, из-за ранее существовавшей эндотелиальной дисфункции [32]. Кроме того, как и ожидалось, положительный эффект от АСК был четко связан с хорошей приверженностью лечению. При строгом соблюдении режима лечения эффективность АСК была еще выше — 76% и могла достигать 90%, если у женщины из группы высокого риска не было хронической гипертензии в анамнезе [33].

Ацетилсалициловая кислота, применяемая во время беременности, считается безопасной. В ходе крупных когорт-

ных исследований и исследований «случай — контроль» было показано, что прием АСК не связан с увеличением риска аномалий развития плода [34, 35]. Особо было отмечено, что прием АСК не сопровождается увеличением частоты преждевременного закрытия артериального протока у плода (такой эффект был описан у других нестероидных противовоспалительных средств) [36, 37]. В исследованиях, посвященных универсальной профилактике при приеме АСК в группах низкого риска, сообщалось о повышенном риске геморрагических явлений и послеродовых кровотечений [38–40].

Метаанализ индивидуальных данных, в который было включено более 32 000 пациенток, показал, что применение АСК не увеличивает риски кровотечений у плода и послеродовых кровотечений у матери [41]. Однако несколько недавних исследований все же свидетельствуют о росте частоты послеродовых кровотечений у пациенток, принимавших АСК на протяжении II и III триместров [42]. Особенно высок был риск у тех, кто прекратил прием АСК менее чем за 7 дней до родов [43].

Ранее рандомизированное исследование показало, что у 1570 нерожавших женщин, получавших 60 мг АСК в день, и у 1565 женщин, получавших плацебо с 13 до 26 нед. гестации, применение АСК было связано с повышенным риском отслойки плаценты (11 случаев в группе АСК и 2 случая в группе плацебо). Это возможное нежелательное явление могло быть связано с поздним началом терапии АСК. Плацентация завершается в основном к 16–18 нед. гестации, и вполне вероятно, что позднее начало профилактического применения АСК у женщин с нарушенной плацентацией приводит к увеличению риска отслойки плаценты. Недавний метаанализ [44] показал значительно более высокий риск отслойки плаценты, когда лечение начинается после 16 нед. гестационного возраста, чем при начале профилактики до 16 нед.

В настоящий момент не обязательно назначать препараты кальция вместе с АСК. В российских клинических рекомендациях это описано следующим образом: «Беременной пациентке группы высокого риска ПЭ при низком потреблении кальция (менее 600 мг/день) рекомендовано назначить пероральный прием препаратов кальция на протяжении всей беременности в дозе 1 г/день». Однако все больше данных свидетельствует о том, что дополнительный прием кальция следует рекомендовать всем пациенткам группы высокого риска. Метаанализ семи РКИ показал, что в сравнении с отсутствием медикаментозной профилактики назначение низких доз АСК и препаратов кальция приводило к снижению частоты ПЭ и гестационной артериальной гипертензии (ОР 0,17, 95% ДИ 0,11–0,28), ПЭ (ОР 0,20, 95% ДИ 0,10–0,37), ПР (ОР 0,26, 95% ДИ 0,16–0,44), послеродового кровотечения (ОР 0,15, 95% ДИ 0,08–0,27) и ЗРП (ОР 0,16, 95% ДИ 0,08–0,33) [45]. Таких значимых результатов не удавалось добиться применением только АСК. Хотя, конечно, однозначно говорить о более высокой эффективности совместного применения кальция и АСК можно будет только после прямого сравнения групп АСК против комбинации АСК + кальций в одном РКИ. Важнейшим положительным результатом данного исследования является снижение частоты послеродового кровотечения при одновременном применении АСК и кальция в противовес данным о повышении частоты кровотечений на фоне длительного применения только низких доз АСК.



## Механизм действия АСК в профилактике ПЭ

Ацетилсалициловая кислота относится к группе нестероидных противовоспалительных препаратов. Помимо антипиретического и анальгетического действия, АСК подавляет агрегацию тромбоцитов, что широко используется в клинической практике. Эффекты АСК и, вероятно, механизм действия зависят от дозы препарата:

- ♦ **Низких доз (до 300 мг/сут)** достаточно для необратимого ацетилирования серина в циклооксигеназе (ЦОГ) 1. Молекула ЦОГ блокируется полностью, пока не синтезируется новая молекула. Результатом является подавление выработки тромбоксана А<sub>2</sub> тромбоцитами и снижение их агрегационной способности.

- ♦ **Средние дозы (650–4000 мг/сут)** ингибируют и ЦОГ-1, и ЦОГ-2, что блокирует выработку простагландинов. В таких дозах обеспечиваются обезболивающий и жаропонижающий эффекты.

- ♦ **Высокие дозы (4–8 г/сут)** эффективны в качестве противовоспалительного средства при ревматических заболеваниях, но при таких дозах проявляется большое количество токсических эффектов.

Тем не менее только воздействием на ЦОГ объяснить эффекты АСК невозможно. Обнаружено, что АСК также блокирует активацию нейтрофилов под действием растворимых стимулов, подавляет экспрессию индуцируемой NO-синтазы, а также снижает активность ряда внутриклеточных мессенджеров [46]. Механизм, с помощью которого АСК предотвращает ПЭ, неизвестен, а предполагаемые механизмы в значительной степени основаны на исследованиях *in vitro*, что согласуется с отсутствием понимания патофизиологии заболевания. Были предложены следующие возможные механизмы [47, 48]:

- ♦ улучшение процесса плацентации: подтверждается тем фактом, что раннее начало терапии указывает на более выраженное снижение риска ПЭ;

- ♦ ингибирование агрегации тромбоцитов и его анти-тромботическое действие приводят к более низким уровням плацентарного инфаркта;

- ♦ противовоспалительные эффекты и стабилизация эндотелия.

## Профилактика ПЭ с использованием АСК при многоплодной беременности

Женщины с многоплодной беременностью имеют значительно более высокий риск ПЭ по сравнению с женщинами с одноплодной беременностью. Относительный риск ранней ПЭ — 8,7 и 9,1 при дихориальной и монохориальной двойне соответственно. Однако, поскольку вероятность ПР при двойне выше и по другим причинам, эти относительные риски недооцениваются при сравнении беременности двойней и одноплодной беременности в одном и том же гестационном сроке [49–51]. Повышенный риск ПЭ при многоплодной беременности может быть связан с увеличением плацентарной массы, а не с истинной плацентарной недостаточностью, о чем свидетельствует худшая прогностическая ценность доплерографии маточных артерий и тот факт, что экспрессия антиангиогенных факторов при многоплодной беременности не выше, чем при одноплодной [52]. Если при беременности двойней применять обычный алгоритм прогнозирования ПЭ во время первого скрининга, то выявление ранней ПЭ достигает 99%, но в группу высокого риска попадет около 75% [53].

Ретроспективные данные показали, что если отнести к группе высокого риска все двойни с каким-либо дополнительным фактором риска, то эффективность АСК в дозе 150 мг будет значительно выше, чем в дозе 75 мг [54]. Примерно 65% двоен нечувствительны к АСК в дозе 80 мг [55].

Авторы пришли к мнению, что низкий уровень доказательности приема АСК для профилактики ПЭ при многоплодной беременности требует дальнейшего изучения.

## Влияние АСК на другие неблагоприятные исходы беременности

Учитывая общую этиологию и патогенез ПЭ и других неблагоприятных исходов, связанных с плацентой, таких как ЗРП и мертворождение, разумно ожидать, что лечение женщин с высоким риском ПЭ также приведет к снижению других осложнений беременности. Однако, поскольку предыдущие рандомизированные исследования были сосредоточены на ПЭ как на первичном исходе, оценка лечебного эффекта АСК на другие осложнения беременности, особенно на такие редкие, как мертворождение, обычно не имеет статистической значимости.

Предыдущие метаанализы показали, что профилактика АСК, начатая до 16 нед. гестации, может вдвое снизить частоту ЗРП (ОР 0,46, 95% ДИ 0,33–0,64), перинатальной смертности (ОР 0,41, 95% ДИ 0,19–0,92) и ПР (ОР 0,35, 95% ДИ 0,22–0,57) по сравнению с плацебо или отсутствием лечения [22, 56].

Как уже упоминалось, эти метаанализы подверглись критике, поскольку они могли переоценить эффективность профилактики АСК. Тем не менее результаты исследования ASPRE также предполагают потенциальное снижение частоты перинатальной смертности путем снижения частоты рождения детей с массой ниже 10-го перцентиля (скорректированный ОР, 0,77, 95% ДИ 0,56–1,06). Однако разница не имеет статистической достоверности.

Вторичный анализ двух крупных многоцентровых исследований [57] показал, что скрининг ранней ПЭ и ежедневный прием АСК в дозе 150 мг у женщин из группы высокого риска потенциально могут снизить частоту рождения маловесных для гестационного срока детей до 37 нед. на 20%. Другой анализ данных ASPRE [58] показал, что у новорожденных, которым требовалось лечение в условиях ОРИТ и чьи матери получали АСК, продолжительность лечения в ОРИТ была значительно меньше, чем у тех, чьи матери АСК не принимали (11,1 дня против 31,4 дня). Этот вывод был в первую очередь обусловлен значительным снижением частоты ПР до 32 нед. беременности, в основном благодаря профилактике ПЭ с ранним началом.

Предыдущие метаанализы также предполагали снижение частоты ПР [59], что, вполне вероятно, опосредовано снижением частоты ПЭ и ЗРП, которые являются основными причинами ПР по медицинским показаниям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в ряде исследований показано, что АСК действительно эффективна, поскольку более чем вдвое снижает риск ранней ПЭ и тяжелых ее форм в группах высокого риска. Однако вопрос о критериях отнесения пациенток к группе высокого риска остается открытым. Комплексная оценка риска программным методом в ходе скрининга I триместра беременности имеет хорошую эф-

фективность, но все же достаточно большое количество пациенток с развившейся впоследствии ПЭ попадают в группу низкого риска. Пока также остается открытым вопрос о целесообразности включения в анализ в качестве дополнительного показателя PlGF.

Принимая во внимание явное преимущество АСК в снижении риска ранней ПЭ, ее низкую стоимость и профиль безопасности, некоторые авторы выступают за универсальное применение АСК для профилактики ПЭ. Тем не менее возможные преимущества превентивной стратегии должны быть соотнесены с потенциальным вредом из-за геморрагических и других нежелательных явлений.

### Литература / References

- Herraz I., Llorca E., Verlohren S. et al. Update on the Diagnosis and Prognosis of Preeclampsia with the Aid of the sFlt-1/PlGF Ratio in Singleton Pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81–89. DOI: 10.1159/000477903.
- Шалина Р.И., Михалева Л.М., Симухина М.А. и др. Особенности течения тяжелых форм преэклампсии в современных условиях. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2017;16(6):16–23. DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23.
- [Shalina R.I., Mihaleva L.M., Simuhina M.A. et al. Features of the course of severe forms of preeclampsia in modern conditions. *Gynecology, obstetrics and perinatology.* 2017;16(6):16–23 (in Russ.). DOI: 10.20953/1726-1678-2017-6-16-23.
- Сидорова И.С., Никитина Н.А., Унания А.Л. Преэклампсия и снижение материнской смертности в России. *Акушерство и гинекология.* 2018;1:107–111. DOI: 10.18565/aig.2018.1.107-112.
- [Sidorova I.S., Nikitina N.A., Unanyan A.L. Preeclampsia and lower maternal mortality in Russia. *Obstetrics and gynecology.* 2018;1:107–111 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.1.107-112.
- Brown M.A., Magee L.A., Kenny L.C. et al. The hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis & management recommendations for international practice. *Pregnancy Hypertens.* 2018;13:291–310. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.
- Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122–1131. DOI: 10.1097/01.AOG.0000437382.03963.88.
- Irving R.J., Belton N.R., Elton R.A., Walker B.R. Adult cardiovascular risk factors in premature babies. *Lancet.* 2000;355(9221):2135–2136. DOI: 10.1016/S0140-6736(00)02384-9.
- Moster D., Lie R.T., Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2008;359(3):262–273. DOI: 10.1056/NEJMoa0706475.
- Wu P., Haththotuwa R., Kwok C.S. et al. Preeclampsia and future cardiovascular health: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2017;10:e003497. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003497.
- Breetveld N.M., Ghossein-Doha C., van Neer J. et al. Decreased endothelial function and increased subclinical heart failure in women several years after pre-eclampsia. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;52(2):196–204. DOI: 10.1002/uog.17534.
- Lykke J.A., Langhoff-Roos J., Sibai B.M. et al. Hypertensive pregnancy disorders and subsequent cardiovascular morbidity and type 2 diabetes mellitus in the mother. *Hypertension.* 2009;53(6):944–951. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.130765.
- Tan M.Y., Wright D., Syngelaki A. et al. Comparison of diagnostic accuracy of early screening for pre-eclampsia by NICE guidelines and a method combining maternal factors and biomarkers: results of SPREE. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018;51(6):743–750. DOI: 10.1002/uog.19039.
- Helou A., Walker S., Stewart K., George J. Management of pregnancies complicated by hypertensive disorders of pregnancy: Could we do better? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017;57(3):253–259. DOI: 10.1111/ajo.12499.
- Viguiouk E., Park A.L., Berger H. et al. Low rates of aspirin use for the prevention of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017;39(9):722–723. DOI: 10.1016/j.jogc.2017.04.040.
- Gorman N., Wright D., Syngelaki A. et al. Competing risks model in screening for preeclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):103.e1–103.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.08.034.
- Miner J., Hoffhines A. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Tex Heart Inst J.* 2007;34(2):179–186. PMID: 17622365.
- Rolnik D.L., Nicolaides K.H., Poon L.C. Prevention of preeclampsia with aspirin. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S1108–S1119. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.08.045.
- Montinari M.R., Minelli S., De Caterina R. The first 3500 years of aspirin history from its roots — A concise summary. *Vascul Pharmacol.* 2019;113:1–8. DOI: 10.1016/j.vph.2018.10.008.
- Huttman D.H. L'aspirina nel trattamento dell'infarto miocardico [Aspirin in the treatment of myocardial infarct]. *G Clin Med.* 1971;52(10):713–724 (in Italian). PMID: 5152857.
- Master A.M., Russek H.I., Wright I. Anticoagulant drug therapy in acute coronary thrombosis and allied conditions. *Dis Chest.* 1964;45:72–85. DOI: 10.1378/chest.45.6.572.
- Goodlin R.C., Haesslein H.O., Fleming J. Aspirin for the treatment of recurrent toxemia. *Lancet.* 1978;2(8079):51. DOI: 10.1016/S0140-6736(78)91367-3.
- Askie L.M., Duley L., Henderson-Smith D.J. et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet.* 2007;369:1791–1798. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
- Bujold E., Roberge S., Lacasse Y. et al. Prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction with aspirin started in early pregnancy: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2010;116:402–414. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e9322a.
- Roberge S., Villa P., Nicolaides K. et al. Early administration of low-dose aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Fetal Diagn Ther.* 2012;31(3):141–146. DOI: 10.1159/000336662.
- Roberge S., Nicolaides K., Demers S. et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(2):110–20.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.076.
- Lowe S.A., Bowyer L., Lust K. et al. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2015;55(5):e1–e29. DOI: 10.1111/ajo.12399.
- O'Gorman N., Wright D., Rolnik D.L. et al. Study protocol for the randomised controlled trial: combined multimarker screening and randomised patient treatment with ASpirin for evidence-based PREEclampsia prevention (ASPRE). *BMJ Open.* 2016;6(6):e011801. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011801.
- Akolekar R., Syngelaki A., Poon L. et al. Competing risks model in early screening for preeclampsia by biophysical and biochemical markers. *Fetal Diagn Ther.* 2013;33(1):8–15. DOI: 10.1159/000341264.
- Ayala D.E., Uceda R., Hermida R.C. Chronotherapy with low-dose aspirin for prevention of complications in pregnancy. *Chronobiol Int.* 2013;30(1-2):260–279. DOI: 10.3109/07420528.2012.717455.
- Ходжаева З.С., Холин А.М., Чулков В.С., Муминова К.Т. Ацетилсалициловая кислота в профилактике преэклампсии и ассоциированных акушерских и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2018;8:12–18. DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18.
- [Khodzhaeva Z.S., Kholin A.M., Chulkov V.S., Muminova K.T. Aspirin in the prevention of preeclampsia and associated maternal and perinatal complications. *Obstetrics and gynecology.* 2018;8:12–18 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.8.12-18.
- Rolnik D.L., Wright D., Poon L.C. et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med.* 2017;377(7):613–622. DOI: 10.1056/NEJMoa1704559.
- Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):287–293.e1. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.11.561.
- Poon L.C., Wright D., Rolnik D.L. et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia in subgroups of women according to their characteristics and medical and obstetrical history. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(5):585.e1–585.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.07.038.
- Wright D., Poon L.C., Rolnik D.L. et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: influence of compliance on beneficial effect of aspirin in prevention of preterm preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(6):685.e1–685.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.08.110.
- Slone D., Siskind V., Heinonen O.P. et al. Aspirin and congenital malformations. *Lancet.* 1976;1(7974):1373–1375. DOI: 10.1016/S0140-6736(76)93025-7.
- Norgård B., Puhó E., Czeizel A.E. et al. Aspirin use during early pregnancy and the risk of congenital abnormalities: a population-based case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(3):922–923. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.10.598.
- Di Sessa T.G., Moretti M.L., Khoury A. et al. Cardiac function in fetuses and newborns exposed to low-dose aspirin during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1994;171(4):892–900. DOI: 10.1016/S0002-9378(94)70056-7.
- Schiessl B., Schneider K.T., Zimmermann A. et al. Prenatal constriction of the fetal ductus arteriosus related to maternal pain medication? *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2005;209(5):65–68. DOI: 10.1055/s-2005-864116.
- Mone F., Mulcahy C., McParland P. et al. Trial of feasibility and acceptability of routine low-dose aspirin versus Early Screening Test indicated aspirin for preeclampsia prevention (TEST study): a multicentre randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2018;8(7):e022056. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-022056.

39. Subtil D., Goeusse P., Puech F. et al. Aspirin (100 mg) used for prevention of pre-eclampsia in nulliparous women: the Essai Regional Aspirine Mere-Enfant study (Part 1). *BJOG*. 2003;110(5):475–484. DOI: 10.1046/j.1471-0528.2003.02096.x.
40. Sibai B.M., Caritis S.N., Thom E. et al. Prevention of preeclampsia with low-dose aspirin in healthy, nulliparous pregnant women. The National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *N Engl J Med*. 1993;329(17):1213–1218. DOI: 10.1056/NEJM199310213291701.
41. Askie L.M., Duley L., Henderson-Smith D.J. et al. Antiplatelet agents for prevention of pre-eclampsia: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet*. 2007;369(9575):1791–1798. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60712-0.
42. Souter V., Painter I., Sitcov K., Khalil A. Propensity score analysis of low dose aspirin and bleeding complications in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2023. DOI: 10.1002/uog.27472. Online ahead of print.
43. White K.J., Son M., Lundsberg L.S. et al. Low-Dose Aspirin during Pregnancy and Postpartum Bleeding. *Am J Perinatol*. 2023;40(13):1390–1397. DOI: 10.1055/a-2096-5199.
44. Roberge S., Bujold E., Nicolaides K.H. Meta-analysis on the effect of aspirin use for prevention of preeclampsia on placental abruption and antepartum hemorrhage. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(5):483–489. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.238.
45. Chen W.Y., Sun S.F. Clinical efficacy of low-dose aspirin combined with calcium in preventing preeclampsia: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2023;102(34):e34620. DOI: 10.1097/MD.00000000000034620.
46. Vane J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol*. 1971;231(25):232–235. DOI: 10.1038/newbio231232a0.
47. Panagodage S., Yong H.E., Da Silva Costa F. et al. Low-dose acetylsalicylic acid treatment modulates the production of cytokines and improves trophoblast function in an in vitro model of early-onset preeclampsia. *Am J Pathol*. 2016;186(12):3217–3224. DOI: 10.1016/j.ajpath.2016.08.010.
48. Li C., Raikwar N.S., Santillan M.K. et al. Aspirin inhibits expression of sFLT1 from human cytotrophoblasts induced by hypoxia, via cyclo-oxygenase 1. *Placenta*. 2015;36(4):446–453. DOI: 10.1016/j.placenta.2015.01.004.
49. Benko Z., Chaveeva P., de Paco Matallana C. et al. Revised competing-risks model in screening for preeclampsia in twin pregnancy by maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(5):617–624. DOI: 10.1002/uog.20411.
50. Sibai B.M., Hauth J., Caritis S. et al. Hypertensive disorders in twin versus singleton gestations. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182(4):938–942. DOI: 10.1016/s0002-9378(00)70350-4.
51. Francisco C., Wright D., Benko Z. et al. Hidden high rate of pre-eclampsia in twin compared with singleton pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(1):88–92. DOI: 10.1002/uog.17470.
52. Bdoah Y., Lam C., Rajakumar A. et al. Twin pregnancy and the risk of preeclampsia: bigger placenta or relative ischemia? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(4):428.e1–428.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2007.10.783.
53. Francisco C., Wright D., Benko Z. et al. Competing-risks model in screening for pre-eclampsia in twin pregnancy according to maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(5):589–595. DOI: 10.1002/uog.17531.
54. Kalafat E., Shirazi A., Thilaganathan B., Khalil A. The role of aspirin in prevention of preeclampsia in twin pregnancies: does the dose matter? *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(3):457–458. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.005.
55. Carpentier C., Bujold E., Camiré B. et al. P08.03: Low-dose aspirin for prevention of fetal growth restriction and pre-eclampsia in twins: the GAP pilot randomised trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;50(S1):178. DOI: 10.1002/uog.18072.
56. Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):491–499. DOI: 10.1002/uog.12421.
57. Tan M.Y., Poon L.C., Rolnik D.L. et al. Prediction and prevention of small-for-gestational-age neonates: evidence from SPREE and ASPRE. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018;52(1):52–59. DOI: 10.1002/uog.19077.
58. Wright D., Rolnik D.L., Syngelaki A. et al. Aspirin for Evidence-Based Preeclampsia Prevention trial: effect of aspirin on length of stay in the neonatal intensive care unit. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(6):612.e1–612.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.014.

59. Roberge S., Nicolaides K.H., Demers S. et al. Prevention of perinatal death and adverse perinatal outcome using low-dose aspirin: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(5):491–499. DOI: 10.1002/uog.12421.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Осипов Роман Сергеевич** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ГБУЗ МО МОНИИАГ; 101000, Россия, г. Москва, ул. Покровка, д. 22А; ORCID iD 0009-0004-9337-0533.

**Джохадзе Лела Сергеевна** — 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 0000-0001-5389-7817.

**Кузнецов Павел Андреевич** — 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 0000-0003-2492-3910.

**Шамугия Валериан Валерианович** — заведующий отделением антенатальной охраны плода филиала ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»; 127247, Россия, г. Москва, ул. 800-летия Москвы, д. 22.

**Контактная информация:** Осипов Роман Сергеевич, e-mail: dr\_osipovrs@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 09.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 30.10.2023.**

**Принята в печать 20.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Roman S. Osipov** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology; 22A, Pokrovka str., Moscow, 101000, Russian Federation; ORCID iD 0009-0004-9337-0533.

**Lela S. Dzhozadze** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

**Pavel A. Kuznetsov** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

**Valerian V. Shamugiya** — Head of the Department of Antenatal Fetal Protection, Branch of the V.V. Veresaev City Clinical Hospital; 22, 800 Years of Moscow str., Moscow, 127247, Russian Federation.

**Contact information:** Roman S. Osipov, e-mail: dr\_osipovrs@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 09.10.2023.**

**Revised 30.10.2023.**

**Accepted 20.11.2023.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-8

# Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор

А.А. Хрянин<sup>1,2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, Новосибирск, Россия<sup>2</sup>РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов», Новосибирск, Россия

## РЕЗЮМЕ

В микробиоме здоровых женских половых путей преобладают бактерии, продуцирующие молочную кислоту и перекись водорода, которые обеспечивают защиту от инфекционных агентов за счет поддержания низкого уровня pH. Качественные и количественные изменения в бактериальном составе вагинального микробиома могут привести к возникновению патологического состояния — бактериального вагиноза (БВ). БВ увеличивает риск заражения инфекциями, передаваемыми половым путем, такими как ВИЧ-инфекция, гонококковая, хламидийная, папилломавирусная инфекции, и негативно влияет на репродуктивное здоровье женщины. У беременных женщин БВ может привести к хориоамниониту и неблагоприятным исходам беременности, включая преждевременный разрыв плодных оболочек и преждевременные роды. Традиционно для диагностики БВ использовались клинические и микроскопические методы. Однако эти методы требуют квалифицированного персонала, затрат времени и отличаются низкой чувствительностью и специфичностью. Современные диагностические возможности, включая высокочувствительные и специфические методы на основе идентификации новых биомаркеров в вагинальном микробиоме и вагинальном метаболоме, могут значительно улучшить диагностику БВ. В аналитическом обзоре обсуждаются перспективные направления лабораторной диагностики БВ. Кроме того, компьютерные алгоритмы (искусственный интеллект) могут быть использованы для автоматизации диагностики БВ на основе результатов микроскопии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** бактериальный вагиноз, лабораторная диагностика, вагинальный микробиом, искусственный интеллект.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хрянин А.А. Биомаркеры бактериального вагиноза: аналитический обзор. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(4):374–379. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-8.

## Bacterial vaginosis biomarkers: analytical review

A. A. Khryanin<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation<sup>2</sup>Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenerologists, Novosibirsk, Russian Federation

## ABSTRACT

The microbiome of healthy female reproductive tract is dominated by bacteria producing lactic acid and hydrogen peroxide, which provide infection control by maintaining a low pH level. Qualitative and quantitative changes in the bacterial composition of the vaginal microbiome can lead to the pathology occurrence — bacterial vaginosis (BV). BV increases the risk of contracting sexually transmitted infections, such as HIV, gonococcal, chlamydial, papillomavirus infections, as well as negatively affects a woman's reproductive health. In pregnant women, BV can lead to chorioamnionitis and adverse pregnancy outcomes, including premature rupture of membranes and premature birth. Conventionally, clinical and microscopic methods have been used to diagnose BV. However, these methods require qualified personnel, time expenditure and are characterized by low sensitivity and specificity. Modern diagnostic capabilities, including highly sensitive and specific methods based on the identification of new biomarkers in the vaginal microbiome and vaginal metabolome, can significantly improve the BV diagnosis. The analytical review discusses promising areas of BV laboratory diagnostics. Besides, computer algorithms (AI) can be used to automate the BV diagnosis based on microscopy results.

**KEYWORDS:** bacterial vaginosis, laboratory diagnostics, vaginal microbiome, artificial intelligence.

**FOR CITATION:** Khryanin A.A. Bacterial vaginosis biomarkers: analytical review. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(4):374–379 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-8.

## ВВЕДЕНИЕ

Бактериальный вагиноз (БВ) — широко распространенное заболевание, связанное с неблагоприятными последствиями для репродуктивного здоровья женщины [1–3]. Вероятность развития инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), у пациенток с БВ значительно выше (в 2–3 раза), чем у здоровых женщин. При этом у пациенток с БВ повышены риски возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза в 1,5 раза, бесплодия в 3 раза. Во время беременности БВ повышает риск преждевремен-

ных родов в 2 раза, поздних аборт в 6 раз. Ранее было высказано предположение, что роль БВ как патологического состояния опосредована воспалением, вызванным бактериями [1]. Однако сложное взаимодействие между вагинальным микробиомом и иммунными факторами хозяина еще требует дальнейших исследований.

Как известно, БВ связан с характерными изменениями вагинального микробиома, однако большинством авторов ключевым микроорганизмом признается *Gardnerella vaginalis*, факультативно-анаэробная грамположительная

(вариабельная) палочка, определяющая как основные патогенетические механизмы, так и симптоматику заболевания [1-7]. К основным факторам вирулентности *G. vaginalis* относятся: сиалидаза (разрушение муцинового слоя), факторы адгезии, вагинолизины (цитотоксичность), механизмы образования биопленки и устойчивость к антибактериальным препаратам. Перечисленные факторы присутствуют и у других микроорганизмов, но их одновременное наличие характерно только для *G. vaginalis* [1].

*G. vaginalis* обнаруживается у 30–40% женщин без признаков БВ. Клинический БВ в первую очередь диагностируется с использованием критериев Amsel, которые требуют наличия трех признаков из четырех: (1) однородные, жидкие, белые выделения, которые покрывают стенки влагалища; (2) «ключевые клетки»; (3) pH влагалища >4,5; и (4) рыбный запах влагалищных выделений до или после добавления 10% КОН (тест на запах) [4]. Несмотря на то, что этот подход широко используется, он подвергся широкой критике за значительный процент ошибочных диагнозов [5, 6]. Альтернативой критериям Amsel является оценка по шкале Nugent, которая основана на определении количества ключевых бактерий, морфологически идентифицированных при окрашивании по Граму (например, *Lactobacillus*, *G. vaginalis*) [7].

Термин «молекулярный БВ» обсуждается сравнительно недавно и имеет различные значения в зависимости от тест-системы, используемой для молекулярной детекции, и от корреляции с клиническим, бактериологическим и/или микроскопическим БВ [1]. Быстрые и точные молекулярные методы, основанные на определении нуклеиновых кислот, изменили диагностику БВ, а также позволили по-новому взглянуть на этиопатогенез БВ.

Современная концептуальная модель патогенеза БВ включает несколько этапов: во-первых, передачу при сексуальных контактах вирулентных видов *Gardnerella* spp. и начало формирования биопленки; во-вторых, протеолиз *Gardnerella* аминокислот, секрецию аминов, присоединение других анаэробов, БВ-ассоциированных микроорганизмов (*Fannyhessea vaginae* (*Atopobium*), *Prevotella*, *M. hominis* и др.), секре-

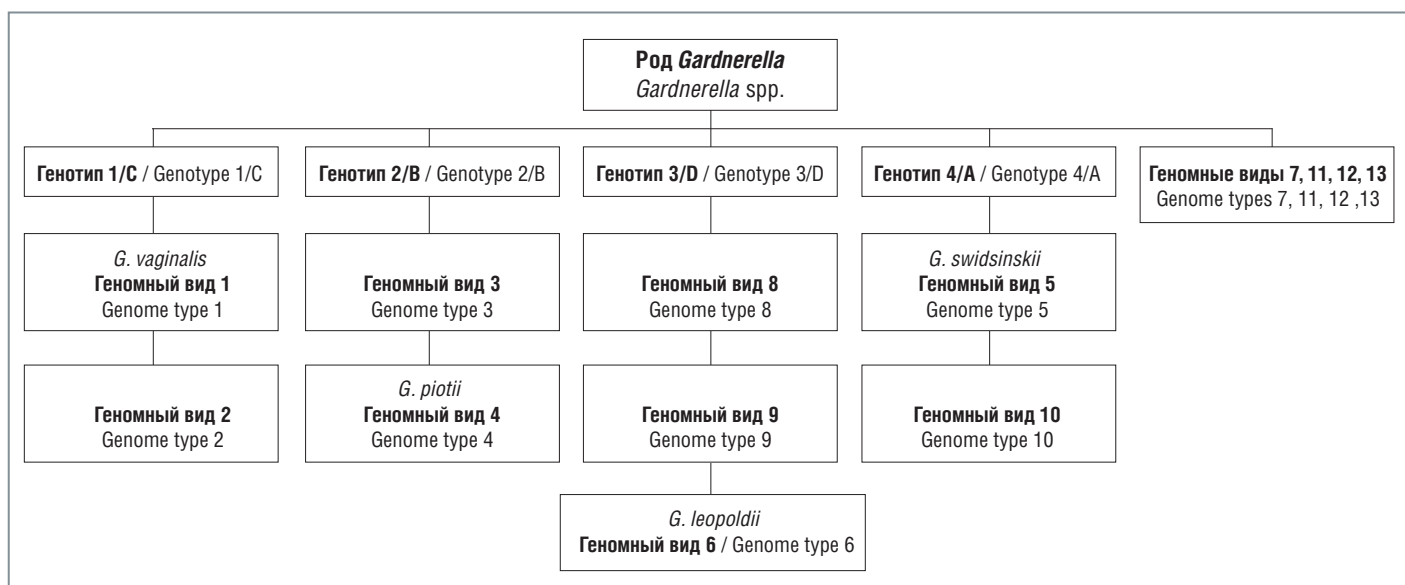
тирование аммиака и усиление роста *Gardnerella* spp.; в-третьих, активную продукцию БВ-ассоциированных бактерий, протеаз, разрушение муцинового слоя, секреторных IgA; в-четвертых, продукцию *G. vaginalis* вагинолизина, потерю протективных свойств муцинового слоя, активную адгезию *G. vaginalis* на клетках эпителия и завершение формирования биопленки [8].

Характерные биопленки у пациенток с БВ обнаруживаются не только во влагалище, но и в образцах эндометрия, биоптатах маточных труб и abortивном материале [8].

В развитии БВ участвуют одновременно несколько генотипов *G. vaginalis* с разным профилем маркеров вирулентности. Если до недавнего времени *G. vaginalis* считалась единственным видом рода *Gardnerella*, то в настоящее время внутри этого вида обнаружены генетические различия, которые позволяют выделить 13 геномных видов *Gardnerella*. Современная таксономия *Gardnerella* spp. представлена на рисунке [8].

В настоящее время род *Gardnerella* включает как минимум 13 геномных видов, среди которых наиболее распространенными являются: *G. vaginalis*, *G. piottii*, *G. swidsinskii*, *G. leopoldii*. При этом каждый из видов имеет свой набор генов, в том числе факторов вирулентности, что не позволяет выделить наиболее патогенный вид. Между разными видами происходит обмен генами, что обеспечивает еще большее генетическое разнообразие. При БВ достоверно чаще определяются несколько видов *Gardnerella*. Современная гипотеза допускает, что наличие нескольких видов *Gardnerella* позволяет преодолеть защитный потенциал нормальной микрофлоры и местного иммунитета и привести к развитию БВ [8].

Таким образом, в настоящее время *G. vaginalis* имеет несколько геномных видов, и только использование передовых технологий будущего позволит расширить понимание этого заболевания [8]. Технологии следующего поколения в геномике, метаболомике, протеомике и иммуномике предоставят возможность более глубокого понимания функциональных и иммунных процессов при здоровом состоянии, при промежуточных состояниях и при БВ, что в конечном итоге будет способствовать раз-



**Рисунок.** Современная таксономия *Gardnerella* spp. [8]

**Figure.** Modern taxonomy of *Gardnerella* spp. [8]

работке новых диагностических тестов, стратегий лечения и профилактики. С внедрением искусственного интеллекта появилась возможность диагностировать сложные синдромы (например, БВ) с помощью алгоритмов машинного обучения [9].

## МЕТОДЫ МОЛЕКУЛЯРНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ограничения клинических критериев Amsel и микроскопии будут преодолены с разработкой новых молекулярных методов для диагностики БВ благодаря способности идентифицировать и количественно определять большое разнообразие БВ-ассоциированных микроорганизмов [10]. Примером современного молекулярного метода диагностики БВ служит прямое спектральное зондирование [11]. Данная технология позволяет быстро и точно обнаружить большое количество индикаторных организмов в одном образце, но для получения надежного результата могут потребоваться высокие концентрации целевых бактерий. Однако обнаружение только *G. vaginalis* при прямом спектральном зондировании не является специфическим маркером БВ и не может быть использовано для диагностики БВ, поскольку *G. vaginalis* часто присутствует и у здоровых женщин [8].

Другие клинические показатели, такие как критерии Amsel, могут быть использованы в сочетании с зондовыми методами для повышения точности диагностики и обеспечения надежного диагноза БВ [12, 13]. Прямые зондовые методы, предназначенные для выявления *G. vaginalis*, более специфичны для диагностики БВ при наличии симптомов, чем у бессимптомных пациенток. Сообщалось о чувствительности и специфичности 90 и 97% соответственно при сравнении с микроскопией и оценкой по шкале Nugent (94 и 81% соответственно) [14].

Тесты на амплификацию нуклеиновых кислот — это еще один молекулярный подход, который, как доказано, обладает более высокой диагностической точностью по сравнению с прямым спектральным зондированием, особенно в женской популяции с различной распространенностью инфекционного вагинита [15].

Для клиницистов важен количественный мультиплексный ПЦР-тест, позволяющий оценить концентрацию ДНК *Lactobacillus* spp. с концентрацией ДНК *Gardnerella* spp. и *Fannyhessea vaginae* (*Atopobium*) и общей бактериальной массой. Коммерчески доступные панели молекулярной диагностики способны обнаружить бактерии рода *Lactobacillus*, но не позволяют проводить обширную дифференциацию видов. Современные диагностические панели позволяют дифференцировать только *L. crispatus* и *L. jensenii*, но в некоторых исследованиях [16] установлено, что *L. vaginalis* и *L. iners* также могут быть обнаружены, например, в популяции африканских женщин с низким показателем критериев Nugent. В другом исследовании [17] *L. vaginalis* была обнаружена у 8,0% бельгийских женщин с БВ. Различные виды рода *Lactobacillus* по-разному взаимодействуют с вагинальной средой, и каждый вид может способствовать развитию БВ посредством своего собственного механизма [16].

Подобная концепция может быть применена к *G. vaginalis* как биомаркеру БВ, представленному четырьмя различными видами, каждый из которых обладает уникальными генетическими характеристиками и факторами вирулентности [18]. В исследовании [19] виды 1 и 3 чаще

обнаруживались у женщин с БВ в отличие от вида 2, который был связан с промежуточной микрофлорой влагалища [14, 19]. Множественные виды также были связаны с БВ, что позволяет предположить, что поликлональный *G. vaginalis* представляет риск развития БВ. Генотипические различия между видами *G. vaginalis* могли бы объяснить различные клинические фенотипы, такие как бессимптомный БВ или случаи обнаружения *G. vaginalis* у здоровых женщин [18].

Исследование [20] с использованием ПЦР 16S рРНК выявило большее бактериальное разнообразие у женщин с БВ по сравнению с женщинами без БВ. Этот молекулярный метод позволил идентифицировать 35 уникальных видов бактерий у женщин с БВ при использовании специфичного для бактерии гена 16S рРНК. Остается открытым вопрос о клиническом значении идентифицированных видов, поскольку, например, *Fannyhessea vaginae* (*Atopobium*) и *G. vaginalis* обнаруживались у женщин с БВ чаще, в то время как другие бактерии, например *Peptostreptococcus* spp., — существенно реже [20].

Молекулярными методами, использующими ген 16S рРНК для таксономического распознавания, были идентифицированы некультивируемые микроорганизмы, такие как БВ-ассоциированная бактерия 1 (BVAB1), BVAB2 и BVAB3, которые, как было установлено, являются специфическими индикаторами БВ [20]. Эти молекулярные методы позволили лучше понять морфотипы бактерий, идентифицированные с помощью окраски по Граму [21].

Секвенирование генов 16S рРНК следующего поколения пока не использовалось в клинической микробиологической практике в лабораториях с ограниченными ресурсами из-за высокой стоимости, технологических трудностей при подготовке библиотек секвенирования и сложности выполнения самого лабораторного метода [22]. Различные лаборатории оценили секвенирование генов 16S рРНК в диагностических целях и разработали конвейеры анализа для характеристики множества гипервариабельных областей гена 16S рРНК [23, 24]. Однако доступные алгоритмы, специально предназначенные для диагностики БВ, пока отсутствуют в реальной практике. Аналогично количественным методам также следует определять предельный процент численности бактерий, связанный с клинической значимостью.

## МЕТАБОЛОМИКА И ПРОТЕОМИКА

Протеомика — это изучение совокупности белков, продуцируемых хозяином и микробиомом [25]. Метаболомика — это изучение соединений с низкой молекулярной массой (<1500 Да), которые образуются в качестве субстратов или побочных продуктов ферментативных реакций в ответ на стимулы в биологической системе [25]. Тем не менее как протеомика, так и метаболомика полезны при изучении взаимодействий между хозяином и микробиомом на функциональном уровне и могут быть использованы для выяснения патогенеза заболевания [25]. Новые высокопроизводительные технологии создали возможность проводить скрининг и изучение метаболитов и белков в больших масштабах. Методы высокопроизводительной масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса использовались для исследования влагалищной среды при БВ и идентификации белков или метаболитов в качестве биомаркеров этой патологии [26, 27].

Несмотря на свою полимикробную природу, микробиом БВ обычно связан с выработкой специфических метаболитов, таких как кадаверин, путресцин, тирамин и сукцинат, которые сопровождаются рыбным или аминным запахом и повышенным рН влагалища, характерными для БВ [28]. Молочная кислота, например, является частью метаболома здорового микробиома состава влагалища [29].

В исследовании [30] оценивалась связь биогенных аминов с БВ и их влияние на рост культивируемых видов вагинальных лактобацилл. Увеличенное содержание кадаверина, путресцина и тирамина было связано с большой вероятностью потери вагинальной микробиотой значительного числа *Lactobacillus* spp., включая доминирующую обычно *L. crispatus*, а также с ухудшением оценки по шкале Nugent — 7–10 баллов вместо 0–3 баллов, что соответствует диагнозу БВ. Результаты этого исследования свидетельствуют о прямом воздействии распространенных биогенных аминов на вагинальные *Lactobacillus* spp.

*Lactobacillus* spp. обеспечивают первичную защиту от гинекологических заболеваний, включая БВ, в первую очередь за счет подкисления влагалищной среды выработываемой ими молочной кислотой [31]. Эти результаты позволяют предположить, что биогенные амины дестабилизируют вагинальные *Lactobacillus* spp. и играют важную и непосредственную роль в снижении защиты ими вагинальной микросреды.

Информация о протеоме цервикально-вагинальной жидкости ограничена, но показано, что содержание белка в ней отличается в микробиоме БВ и у здоровой женщины [26]. Белки, связанные с иммунным ответом, либо характерны исключительно для БВ, либо демонстрируют повышенные уровни экспрессии [26]. Таким образом, отличительные метаболиты и белки могут быть использованы в качестве биомаркеров здорового микробиома или же БВ, независимо от доминирующего вида бактерий. Вместе с тем на практике бывает трудно связать метаболиты с продуцирующими их видами, что снижает диагностическую ценность метаболомики и протеомики.

## МАРКЕРЫ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Хотя в некоторых развивающихся странах специалисты полагаются в лечении БВ на синдромальный подход (основанный на синдроме патологических выделений из влагалища), K. Mlisana et al. [31] установили, что такой подход имеет низкий уровень прогнозирования БВ, так как его чувствительность составляет всего 10,0% при специфичности 94,4%. При стандартной терапии БВ наблюдается низкий уровень эффективности лечения и частые рецидивы заболевания, обусловленные наличием полимикробной биопленки [31].

Важно отметить, что БВ ассоциирован с повышенными уровнями урогенитальных провоспалительных цитокинов, и у женщин с БВ может наблюдаться увеличение количества клеток-мишеней для ВИЧ в половых путях с более высокими уровнями экспрессии маркеров иммунной активации [2, 32, 33].

Различие видов микробиома может быть связано с наличием различных иммунных медиаторов и/или разными уровнями воспаления и риском заражения ВИЧ-инфекцией [34]. Например, *L. crispatus* ассоциировался

со значительно более низкими уровнями, а *G. vaginalis*, *A. vaginae* и *Prevotella bivia* — с существенно более высокими уровнями цитокинов: интерлейкина (ИЛ) 1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-12p70 [31]. Установлено, что у женщин с большим разнообразием и высоким уровнем *Prevotella* spp. отмечались более высокие уровни интерферона (ИФН)  $\gamma$  и ИЛ-1 $\beta$  в цервикально-вагинальных образцах [35]. Кроме того, у молодых женщин преобладали анаэробы, отличные от *Gardnerella* spp., сообщалось также о повышенном количестве активированных CD4<sup>+</sup> Т-клеток слизистой оболочки и повышенном более чем в 4 раза риске заражения ВИЧ-инфекцией по сравнению с женщинами, у которых доминирует *L. crispatus* [36]. Учитывая эти взаимосвязи, необходимо изучать иммунную систему для совершенствования диагностики БВ.

Следовательно, полимикробная природа БВ и его связь с различными профилями иммунных медиаторов свидетельствуют о преимуществе использования прямых маркеров воспаления, таких как иммунные медиаторы, в качестве диагностического средства. По сравнению с нормальной микрофлорой БВ часто ассоциируется с различными уровнями иммунных медиаторов: ИЛ-1 $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-12(p70), ИЛ-8, ИФН- $\gamma$ -индуцируемого белка 10, фактора некроза опухоли  $\beta$  и секреторных лейкоцитов, ингибиторов протеазы [32].

Таким образом, иммунные медиаторы, которые связаны с профилем БВ, могут быть включены в диагностические тесты, такие как автоматизированный хемилюминесцентный иммуноферментный анализ или иммуноферментный анализ на основе бокового потока (POC diagnostic assay).

## ДИАГНОСТИКА БВ НА ОСНОВЕ КОМПЬЮТЕРНОГО АЛГОРИТМА

Искусственный интеллект в последние годы становится самой обсуждаемой технологией в мире. За достижениями в области машинного обучения и его применения в разных областях медицины последовали попытки применить компьютерные алгоритмы в диагностике БВ [37–39]. Компьютерные алгоритмы потенциально могут найти широкое применение и помочь клиницистам и исследователям в поиске моделей, идентифицирующих признаки БВ, например, для оценки данных об относительной численности бактерий (qPCR), для диагностики БВ или анализа морфотипов бактерий на микроскопических изображениях, а также для получения более точных результатов оценки по шкале Nugent [39]. Компьютерные алгоритмы также могут быть инструментом молекулярной диагностики для оценки относительной численности бактерий, ассоциированных с БВ, наконец, они могут быть использованы для автоматизации диагностики БВ на основе данных микроскопии.

## «СИНДРОМ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА»

A. Swidsinski et al. [40] обсуждают «синдром бактериального вагиноза», включающий, по мнению авторов, два различных нарушения микробиоты: а) полимикробную вагинальную биопленку с преобладанием *Gardnerella* spp. и формированием «ключевых клеток»; б) дисбиотическое нарушение микробиоты влагалища, не ассоциированное с образованием биопленок на эпителиальных клетках и формированием «псевдоключевых клеток».

При этом «ключевые клетки», несущие полимикробную биопленку, являются идеальным вектором для ее передачи половому партнеру со всеми необходимыми микробными компонентами [40].

Таксономическая расшифровка микроорганизмов с помощью FISH-метода (флуоресцентная гибридизация *in situ*) демонстрирует высокодифференцированную структуру бактериального покрова и указывает на существование по меньшей мере двух принципиально различных способов его формирования: это характерный адгезивный рост когезивных видов гарднерелл на поверхности эпителиальных клеток, приводящий к развитию настоящих «ключевых клеток», и неадгезивный рост бактерий, при котором индивидуально расположенные группы бактерий во влажной слизи не были связаны с эпителиальными клетками истинной адгезией, а лишь механически окружали их, образуя «псевдоключевые клетки» [40].

Таким образом, с течением времени наблюдается последовательная смена парадигмы в оценке патогенеза БВ, который вначале рассматривался как моноинфекция (1955), затем как дисбактериоз (1982), с переходом в настоящее время к теории полимикробных биопленок (2005), а также биопленок наряду с другими дисбиотическими нарушениями («синдром бактериального вагиноза») (2022).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полимикробная природа БВ требует использования диагностических тестов, основанных на комбинированных критериях. Одна часть проблемы заключается в поиске лабораторных комбинированных критериев с достаточной чувствительностью и специфичностью, другая — в обеспечении экономической эффективности диагностических тестов, которые можно было бы широко использовать в России.

Пока же современные лабораторные тесты для диагностики БВ либо недоступны, либо слишком дороги для рутинного диагностического использования, и практикующим врачам приходится полагаться на синдромальный подход к лечению патологических вагинальных выделений у пациентки. При стандартной терапии БВ наблюдается низкий уровень эффективности лечения и частые рецидивы заболевания, обусловленные наличием полимикробной биопленки.

В настоящее время при выборе диагностического теста следует помнить об опасности неблагоприятных последствий БВ, таких как повышенный риск заражения ИППП, ВИЧ-инфекцией, а также риск неблагоприятных исходов беременности.

## Литература / References

1. Van de Wijgert J.H., Borgdorff H., Verhelst R. et al. The vaginal microbiota: what have we learned after a decade of molecular characterization? *PLoS One*. 2014;9(8):e105998. DOI: 10.1371/journal.pone.0105998.
2. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю., Бочарова В.К. Нарушение вагинального микробиома и риск заражения ВИЧ-инфекцией у женщин. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2023;15(1):23–31. DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31.
- [Khryanin A.A., Knorring G.Yu., Bocharova V.K. Violation of the vaginal microbiome and the risk of HIV infection in women. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders*. 2023;15(1):23–31 (in Russ.)). DOI: 10.22328/2077-9828-2023-15-1-23-31.
3. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Бактериальный вагиноз: дискуссионные вопросы. *Вестник дерматологии и венерологии*. 2022;98(1):13–18. DOI: 10.25208/vdv1224.

[Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Bacterial vaginosis: controversial issues. *Vestnik dermatologii i venerologii*. 2022;98(1):13–18 (in Russ.)). DOI: 10.25208/vdv1224.

4. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983;74(1):14–22. DOI: 10.1016/0002-9343(83)91112-9.
5. Klebanoff M.A., Schwebke J.R., Zhang J. et al. Vulvovaginal symptoms in women with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 2004;104(2):267–272. DOI: 10.1097/01.AOG.0000134783.98382.b0.
6. Modak T., Arora P., Agnes C. et al. Diagnosis of bacterial vaginosis in cases of abnormal vaginal discharge: comparison of clinical and microbiological criteria. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(5):353–360. DOI: 10.3855/jidc.1153.
7. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991;29(2):297–301. DOI: 10.1128/jcm.29.2.297-301.1991.
8. Vanechoutte 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.
9. Redelinghuys M.J., Geldenhuys J., Jung H., Kock M.M. Bacterial Vaginosis: Current Diagnostic Avenues and Future Opportunities. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:354. DOI: 10.3389/fcimb.2020.00354.
10. Adzitey F., Huda N., Ali G.R. Molecular techniques for detecting and typing of bacteria, advantages and application to foodborne pathogens isolated from ducks. *3 Biotech*. 2013;3(2):97–107. DOI: 10.1007/s13205-012-0074-4.
11. Coleman J.S., Gaydos C.A. Molecular Diagnosis of Bacterial Vaginosis: an Update. *J Clin Microbiol*. 2018;56(9):e00342–e00418. DOI: 10.1128/JCM.00342-18.
12. Yeruva T., Rajkumar H., Donugama V. Vaginal lactobacilli profile in pregnant women with normal & abnormal vaginal flora. *Indian J Med Res*. 2017;146(4):534–540. DOI: 10.4103/ijmr.IJMR\_774\_16.
13. Janulaitiene M., Paliulyte V., Grinceviciene S. et al. Prevalence and distribution of *Gardnerella vaginalis* subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):394. DOI: 10.1186/s12879-017-2501-y.
14. Ahmed A., Earl J., Retchless A. et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of *Gardnerella vaginalis* provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *J Bacteriol*. 2012;194(15):3922–3937. DOI:10.1128/JB.00056-12.
15. Thompson A., Timm K., Borders N. et al. Diagnostic performance of two molecular assays for the detection of vaginitis in symptomatic women. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020;39(1):39–44. DOI: 10.1007/s10096-019-03694-w.
16. Jaspers V., van de Wijgert J., Cools P. et al. The significance of *Lactobacillus crispatus* and *L. vaginalis* for vaginal health and the negative effect of recent sex: a cross-sectional descriptive study across groups of African women. *BMC Infect Dis*. 2015;15:115. DOI: 10.1186/s12879-015-0825-z.
17. Jaspers V., Menten J., Smet H. et al. Quantification of bacterial species of the vaginal microbiome in different groups of women, using nucleic acid amplification tests. *BMC Microbiol*. 2012;12:83. DOI: 10.1186/1471-2180-12-83.
18. Tarracchini C., Lugli G.A., Mancabelli L. et al. Assessing the Genomic Variability of *Gardnerella vaginalis* through Comparative Genomic Analyses: Evolutionary and Ecological Implications. *Appl Environ Microbiol*. 2020;87(1):e0218–e0220. DOI: 10.1128/AEM.02188-20.
19. Castro J., Jefferson K.K., Cerca N. Genetic Heterogeneity and Taxonomic Diversity among *Gardnerella* Species. *Trends Microbiol*. 2020;28(3):202–211. DOI: 10.1016/j.tim.2019.10.002.
20. Doroftei B., Ilie O.D., Armeanu T. et al. A Narrative Review Discussing the Obstetric Repercussions Due to Alterations of Personalized Bacterial Sites Developed within the Vagina, Cervix, and Endometrium. *J Clin Med*. 2023;12(15):5069. DOI: 10.3390/jcm12155069.
21. Holm J.B., Carter K.A., Ravel J., Brotman R.M. *Lactobacillus iners* and genital health: molecular clues to an enigmatic vaginal species. *Curr Infect Dis Rep*. 2023;25(4):67–75. DOI: 10.1007/s11908-023-00798-5.
22. Church D.L., Cerutti L., Gürtler A. et al. Performance and Application of 16S rRNA Gene Cycle Sequencing for Routine Identification of Bacteria in the Clinical Microbiology Laboratory. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(4):e00053–e00119. DOI: 10.1128/CMR.00053-19.



23. Watts G.S., Youens-Clark K., Slepian M.J. et al. 16S rRNA gene sequencing on a benchtop sequencer: accuracy for identification of clinically important bacteria. *J Appl Microbiol.* 2017;123(6):1584–1596. DOI: 10.1111/jam.13590.
24. Culbreath K., Melanson S., Gale J. et al. Validation and Retrospective Clinical Evaluation of a Quantitative 16S rRNA Gene Metagenomic Sequencing Assay for Bacterial Pathogen Detection in Body Fluids. *J Mol Diagn.* 2019;21(5):913–923. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.05.002.
25. Peters D.L., Wang W., Zhang X. et al. Metaproteomic and Metabolomic Approaches for Characterizing the Gut Microbiome. *Proteomics.* 2019;19(16):e1800363. DOI: 10.1002/pmic.201800363.
26. Ferreira C.S.T., da Silva M.G., de Pontes L.G. et al. Protein Content of Cervicovaginal Fluid Is Altered During Bacterial Vaginosis. *J Low Genit Tract Dis.* 2018;22(2):147–151. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000367.
27. Parolin C., Foschi C., Laghi L. et al. Insights Into Vaginal Bacterial Communities and Metabolic Profiles of Chlamydia trachomatis Infection: Positioning Between Eubiosis and Dysbiosis. *Front Microbiol.* 2018;9:600. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00600.
28. Pruski P., MacIntyre D.A., Lewis H.V. et al. Medical Swab Analysis Using Desorption Electrospray Ionization Mass Spectrometry: A Noninvasive Approach for Mucosal Diagnostics. *Anal Chem.* 2017;89(3):1540–1550. DOI: 10.1021/acs.analchem.6b03405.
29. Stafford G.P., Parker J.L., Amabebe E. et al. Spontaneous Preterm Birth Is Associated with Differential Expression of Vaginal Metabolites by Lactobacilli-Dominated Microflora. *Front Physiol.* 2017;8:615. DOI: 10.3389/fphys.2017.00615.
30. Borgogna J.C., Shardell M.D., Grace S.G. et al. Biogenic Amines Increase the Odds of Bacterial Vaginosis and Affect the Growth of and Lactic Acid Production by Vaginal Lactobacillus spp. *Appl Environ Microbiol.* 2021;87(10):e03068–e03120. DOI: 10.1128/AEM.03068-20.
31. Mlisana K., Naicker N., Werner L. et al. Symptomatic vaginal discharge is a poor predictor of sexually transmitted infections and genital tract inflammation in high-risk women in South Africa. *J Infect Dis.* 2012;206(1):6–14. DOI: 10.1093/infdis/jis298.
32. Kyongo J.K., Crucitti T., Menten J. et al. Cross-Sectional Analysis of Selected Genital Tract Immunological Markers and Molecular Vaginal Microbiota in Sub-Saharan African Women, with Relevance to HIV Risk and Prevention. *Clin Vaccine Immunol.* 2015;22(5):526–538. DOI: 10.1128/CVI.00762-14.
33. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
34. Хрянин А.А., Кнорринг Г.Ю. Современные представления о бактериальном вагинозе. *Гинекология.* 2021;23(1):37–42. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680.
- [Khryanin A.A., Knorring G.Yu. Modern ideas about bacterial vaginosis. *Gynecology.* 2021;23(1):37–42 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20795696.2021.1.200680.
35. Anahtar M.N., Byrne E.H., Doherty K.E. et al. Cervicovaginal bacteria are a major modulator of host inflammatory responses in the female genital tract. *Immunity.* 2015;42(5):965–976. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.04.019.
36. Gosmann C., Anahtar M.N., Handley S.A. et al. Lactobacillus-Deficient Cervicovaginal Bacterial Communities Are Associated with Increased HIV Acquisition in Young South African Women. *Immunity.* 2017;46(1):29–37. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.12.013.
37. Beck D., Foster J.A. Machine learning techniques accurately classify microbial communities by bacterial vaginosis characteristics. *PLoS One.* 2014;9(2):e87830. DOI: 10.1371/journal.pone.0087830.
38. Song Y., He L., Zhou F. et al. Segmentation, Splitting, and Classification of Overlapping Bacteria in Microscope Images for Automatic Bacterial Vaginosis Diagnosis. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2017;21(4):1095–1104. DOI: 10.1109/JBHI.2016.2594239.
39. Jarvis J.P., Rains D., Kradel S.J. et al. Diagnosing bacterial vaginosis with a novel, clinically-actionable molecular diagnostic tool. *J Appl Microb Res.* 2018;1(2):01–08. DOI: 10.1101/334177.
40. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Clue Cells and Pseudo Clue Cells in Different Morphotypes of Bacterial Vaginosis. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022;12:905739. DOI: 10.3389/fcimb.2022.905739.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Хрянин Алексей Алексеевич** — д.м.н., профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России; 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный пр., д. 52; президент РОО «Ассоциация акушеров-гинекологов и дерматовенерологов»; 630004, Россия, г. Новосибирск, ул. Ленина, д. 55; ORCID iD 0000-0001-9248-8303. Контактная информация: Хрянин Алексей Алексеевич, e-mail: khryanin@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 02.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 23.10.2023.**

**Принята в печать 14.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Alexey A. Khryanin** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Novosibirsk State Medical University; 52, Krasny Ave, Novosibirsk, 630091, Russian Federation; President of the Association of Obstetricians-Gynecologists and Dermatovenereologists; 55, Lenin str., Novosibirsk, 630004, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9248-8303.

**Contact information:** Alexey A. Khryanin, e-mail: khryanin@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 02.10.2023.**

**Revised 23.10.2023.**

**Accepted 14.11.2023.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-9

## Гиперпластические процессы эндометрия у пациенток с хронической болезнью почек: выбор тактики ведения

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, М.А. Лысенко<sup>2</sup>, В.М. Грабовский<sup>2</sup>, Н.А. Шевченко<sup>1,2</sup>, Н.П. Запольская<sup>2</sup><sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье проведен обзор литературы, демонстрирующий современные парадигмы этиологии, патогенеза и менеджмента гиперпластических процессов эндометрия у пациенток с хроническими болезнями почек (ХБП). Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это патологический процесс, затрагивающий стромальный и эпителиальный компоненты эндометрия, с характерным преобладанием желез, а также различными фенотипическими изменениями клеток. Несвоевременная диагностика и лечение ГЭ могут стать причиной прогрессирования патологии и развития злокачественной трансформации эндометрия. Рак эндометрия относится к одной из наиболее распространенных форм злокачественного процесса женских репродуктивных органов, и ГЭ, как правило, предшествует ему. В структуре гинекологической заболеваемости ГЭ составляет от 10 до 55%, и ее частота неуклонно растет. ГЭ возникает в результате избыточной стимуляции эстрогеном, когда она не компенсирована действием прогестерона. К тому же у пациенток с ХБП за счет применения различных видов заместительной почечной терапии (гемодиализ, перитонеальный диализ, прием иммуносупрессивных препаратов у пациенток с почечным трансплантатом) развиваются «иммуносупрессивные состояния». С каждым годом таких пациенток становится все больше. Однако за последнее десятилетие в российской литературе нет ни одного упоминания о системном подходе к диагностике и лечению ГЭ у женщин с ХБП. В основном это пациентки репродуктивного возраста с перспективой деторождения, поэтому данная проблема весьма актуальна для мирового медицинского сообщества.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиперплазия эндометрия, аномальное маточное кровотечение, хроническая болезнь почек, гемодиализ, трансплантация почки, перитонеальный диализ, иммуносупрессия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Лысенко М.А., Грабовский В.М., Шевченко Н.А., Запольская Н.П. Гиперпластические процессы эндометрия у пациенток с хронической болезнью почек: выбор тактики ведения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(4):380–384. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-9.

## Endometrial hyperplasia process in female patients with chronic kidney disease: the choice of treatment tactics

Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, M.A. Lysenko<sup>2</sup>, V.M. Grabovsky<sup>2</sup>, N.A. Shevchenko<sup>1,2</sup>, N.P. Zapolskaya<sup>2</sup><sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

This article provides a literature review demonstrating modern paradigms concerning etiology, pathogenesis and management of endometrial hyperplasia processes in female patients with chronic kidney disease (CKD). Endometrial hyperplasia (EH) is a pathological process with various phenotypic cell changes and a characteristic predominance of glands over the stromal and epithelial components in the endometrium. Untimely diagnosis and treatment of EH can cause the pathology progression and the development of endometrium malignant transformation. Endometrial cancer (EC) refers to one of the most common malignant tumor forms of the female reproductive system, and EH, as a rule, is its precursor. In the gynecological morbidity structure, EH is 10 to 55%, and its incidence is steadily increasing. EH occurs as a result of excessive estrogen stimulation, when it is not compensated by the progesterone action. In addition, patients with CKD develop "immunosuppressive states" due to the use of various types of renal replacement therapy (hemodialysis, peritoneal dialysis, taking immunosuppressive drugs in patients with kidney transplant). Every year there are more and more such female patients. Over the past decade, there has been no reference in the Russian literature concerning a systematic approach to the diagnosis and treatment of EH in female patients with CKD. Considering that these were female patients of the reproductive period to a greater extent, who wanted to perform the childbearing function in the future, therefore, this problem is very relevant for the world medical community.

**KEYWORDS:** endometrial hyperplasia, abnormal uterine bleeding, chronic kidney disease, hemodialysis, kidney transplant, peritoneal dialysis, immunosuppression.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Lysenko M.A., Grabovsky V.M., Shevchenko N.A., Zapolskaya N.P. Endometrial hyperplasia process in female patients with chronic kidney disease: the choice of treatment tactics. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(4):380–384 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-9.

### ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно в мире растет число людей с хроническими болезнями почек (ХБП) с исходом в хроническую почечную недостаточность (ХПН). По данным многочис-

ленных эпидемиологических исследований, проводимых как в нашей стране, так и за рубежом, частота вновь выявленных случаев ХПН составляет 80–100 на 1 млн населения в год. То есть ежегодно на земном шаре у 500 000

людей формируется ХПН [1], а соответственно увеличивается число женщин репродуктивного возраста, страдающих этим хроническим заболеванием [2, 3]. ХПН часто сопровождается эндокринными дисфункциями, которые могут влиять на функцию яичников. Это может привести к нарушениям менструального цикла, что проявляется длительными и обильными менструациями, межменструальными кровотечениями, нерегулярными маточными кровотечениями после аменореи и обильными маточными кровотечениями в менопаузе. Частично это может быть результатом нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а также коагулопатии на фоне почечной недостаточности и приема антикоагулянтов. В нескольких исследованиях описаны аномальные маточные кровотечения (АМК) у женщин с ХБП, частой причиной которых выступают гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) [4, 5].

### Влияние ХБП на развитие ГПЭ

Нарушения менструального цикла часто встречаются у женщин с ХБП, однако мы смогли найти ограниченное количество литературы, посвященной ГПЭ и АМК в популяции больных с почечной недостаточностью [6–8]. Первое исследование, посвященное оценке этих нарушений при почечной недостаточности, было завершено в 1980 г., в нем говорилось о наличии нарушений менструального цикла у данной категории пациенток. Затем другие исследователи подтвердили факт нарушения менструального цикла у женщин в популяции больных ХБП, но описали новые формы и проявления заболевания. В 1997 г. проводилось обследование [6] женщин с терминальной стадией ХПН, получающих различные виды заместительной почечной терапии, которое показало, что большинство больных имели нарушения менструального цикла [8]. Кроме того, частота и тяжесть нарушений менструального цикла были связаны с тяжестью дисфункции почек [9]. Кокрейновское сообщество в своих исследованиях установило, что менопауза в популяции больных с ХБП наступает примерно на 5 лет раньше, чем в общей популяции [5, 6]. Хотя менопауза является ретроспективным клиническим диагнозом и устанавливается после года аменореи, у женщин с ХБП часто наблюдается функциональное состояние менопаузы. Восстановление менструаций может произойти после трансплантации почки или увеличения частоты гемодиализа [10].

По данным исследований, проведенных в Варшавском университете [11], частота возникновения ГПЭ у пациенток, перенесших трансплантацию почки, увеличивается в несколько раз по сравнению с общей популяцией. Сообщается о повышенном уровне эстрадиола у женщин, перенесших трансплантацию почки [12], что может быть связано с нарушением метаболизма половых гормонов. Более того, иммуносупрессивные препараты играют определенную роль в наблюдаемой стимуляции эстрогена у женщин с пересаженной почкой. Циклоспорин и такролимус — два основных иммуносупрессивных препарата, которые назначаются пациентам с трансплантатом почки. Они препятствуют связыванию эстрадиола с рецептором эстрогена при высоких концентрациях [13, 14]. Исследование польского диализного центра показало, что у многих пациенток с ХБП концентрация эстрогена в сыворотке была повышена или находилась в верхнем диапазоне. Сочетание относительно низкого уровня прогестерона с высоким

уровнем эстрогена в сыворотке крови может привести к неполному созреванию эндометрия с последующей гиперменореей и АМК. Кроме того, высокие концентрации эстрогенов в сыворотке, не противодействующие прогестерону, создают ситуацию относительного дефицита прогестерона. Это может стимулировать ГПЭ с риском развития рака эндометрия (РЭ). Есть предположение, что РЭ развивается чаще у пациенток с уремией, однако результаты исследований [15–17] свидетельствуют о сохранении нормальной реактивности эндометрия на циркулирующие эстрогены у пациенток с уремической интоксикацией.

Другой механизм развития ГПЭ у данной группы пациенток — нарушение работы гипоталамо-гипофизарной системы. Почка играет важную роль в регуляции женских половых гормонов, и степень почечной дисфункции, по-видимому, напрямую влияет на тяжесть нарушения гормональной оси гипоталамус — гипофиз — яичники [8, 18–20]. Большинство исследований, посвященных женским половым гормонам при ХБП, проводились у пациенток с терминальной стадией ХПН, у которых наблюдаются серьезные изменения данной оси и заметное повышение уровня половых гормонов [7]. При почечной недостаточности происходит потеря пульсирующего выброса гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) из гипоталамуса, что приводит к нарушению цикличности выработки лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [7, 21]. Более того, нарушение цикличности и пульсирующей секреции ЛГ и ФСГ приводит к тяжелой гипострогемии. Снижение уровня эстрогенов, в свою очередь, подавляет всплеск ЛГ и не может обеспечить эффект положительной обратной связи с гипоталамусом. Отсутствие цикличности выработки гонадотропинов и гормонов яичников, а также сохраняющиеся гипострогемия и повышенные уровни ЛГ и ФСГ приводят к ановуляции. Уровень пролактина (ПРЛ) повышен у женщин с ХБП, что также может способствовать ановуляции. Предполагается, что это связано с уменьшением почечного клиренса при дисфункции почек, а также со снижением чувствительности к дофаминергическому ингибированию выработки ПРЛ и, как следствие, с повышением его продукции [22]. Эти данные указывают на снижение эффективности дофамина для подавления выработки ПРЛ при ХПН, а также на повышенную секрецию ПРЛ. Все перечисленные возможные ассоциации повышают риск развития РЭ у женщин с ХБП.

### Диагностика ГПЭ

Диагностический алгоритм при подозрении на ГПЭ у пациенток с ХБП такой же, как в общей популяции [23–25]. Диагностика ГПЭ основывается на проведении гистологического исследования ткани эндометрия, забор которой осуществляется либо методом пайпель-биопсии, либо в ходе раздельного лечебно-диагностического выскабливания полости матки под контролем гистероскопии. Трансвагинальное УЗИ играет важную роль в диагностике гиперпластического процесса эндометрия в пре- и постменопаузе [26–28] как у пациенток в общей популяции, так и у больных с ХБП. Использование компьютерной томографии и магнитно-резонансной томографии в качестве вспомогательных средств при диагностике и лечении ГПЭ у пациенток с ХБП в большинстве случаев не оправдано [29].

## Лечение ГПЭ у пациенток с ХБП

Лечение ГПЭ в общей популяции включает консервативные (гормональные) и оперативные методы. Выбор тактики ведения пациенток с ГПЭ зависит от морфологического заключения, возраста, репродуктивных планов, наличия факторов риска ГПЭ и сопутствующей гинекологической и экстрагенитальной патологии [25, 30, 31]. Цель терапии ГПЭ заключается в купировании АМК, профилактике рецидивов ГПЭ и развития РЭ. Выбор препаратов, разрешенных к применению у пациенток с ХБП, крайне ограничен в связи с противопоказаниями со стороны почек, неодинаковым их действием, к тому же они различаются по способу применения и химической структуре. Кроме того, эффективность данных лекарственных средств различна у пациенток с разными видами заместительной почечной терапии (ЗПТ).

По данным ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», у пациенток с ХБП, в зависимости от репродуктивных планов и видов ЗПТ, применяются:

- препараты прогестерона — в непрерывном режиме в течение не менее чем 5–6 мес.;
- левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ВМС);
- агонисты ГнРГ (АГнРГ) — при сочетанной патологии, например ГПЭ + миома матки.

Варшавский медицинский университет в своих исследованиях [11] упоминает о том, что женщины с ГПЭ и трансплантированной почкой могут успешно лечиться прогестагенами. О безопасности использования прогестагенов у пациенток с почечным трансплантатом также говорится в научных публикациях Американской медицинской ассоциации (JAMA) [32, 33]. Однако, по данным исследований, проводимых на базе гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», использование прогестагенов в непрерывном режиме у пациенток на гемодиализе может вызвать у них «прорывные» маточные кровотечения [34].

При использовании левоноргестрелсодержащей ВМС возможно возникновение побочных эффектов, связанных с инфицированием органов малого таза на фоне иммуносупрессии и инородного тела в полости матки. Вместе с тем, по данным исследований гинекологической и нефрологической служб ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», лечение ГПЭ левоноргестрелсодержащей ВМС у пациенток с почечным трансплантатом не увеличивает частоту воспалительных заболеваний органов малого таза, несмотря на прием иммуносупрессивных препаратов [34], что говорит о безопасности применения левоноргестрелсодержащей ВМС у данной группы пациенток. Польские ученые [11] также подтверждают безопасность этого средства, по их данным, частота воспалительных осложнений на фоне ВМС такая же, как и в общей популяции.

Эстрогенсодержащие препараты противопоказаны (высокие риски отторжения и тромбоза сосудов трансплантата, тромбоза артерио-венозных фистул при проведении гемодиализа [34]), хотя в медицинских журналах национального общества нефрологов есть описания успешного использования комбинированных оральных контрацептивов у пациенток с трансплантатом почки [35].

Применение АГнРГ — успешный метод лечения ГПЭ при сочетанной гинекологической патологии (миома матки и аденомиоз) [34, 36].

У пациенток с ХБП на фоне вторичного гиперпаратиреоза развивается фиброзно-кистозная остеоидистрофия,

характеризующаяся снижением минерализации костей и остеопорозом. Максимальной выраженности почечная остеопатия достигает у больных, находящихся на гемодиализе. Важным клиническим следствием остеоидистрофии становится высокая частота патологических переломов. Препараты группы АГнРГ могут вызвать у больных с ХБП увеличение массы тела и еще большую потерю минеральной плотности костной ткани, усугубляя остеопатию.

Сообщество гинекологов JAMA проводило исследование [37], которые говорят о том, что потеря минеральной плотности костной ткани обратима после прекращения приема АГнРГ. В связи с вышеизложенным очень важно учитывать показатели фосфорно-кальциевого обмена и вид ЗПТ у пациенток с ХБП при лечении ГПЭ препаратами АГнРГ.

В качестве оперативных методов лечения у пациенток данной группы в пре- и постменопаузе применяется резекция эндометрия и гистерэктомия (при атипических и рецидивирующих формах ГПЭ, неэффективности гормональной терапии) [34]. Согласно клиническим рекомендациям Российского общества акушеров-гинекологов абляция эндометрия не рекомендована в качестве метода лечения ГПЭ в общей популяции. Однако специалисты корейского университета Yonsei в качестве хирургических методов лечения ГПЭ и АМК у пациенток с почечным трансплантатом успешно используют гистероскопическую абляцию эндометрия [38].

В клинике Mayo проводились исследования [39] влияния гистерэктомии как метода лечения ГПЭ и АМК на функцию почечного трансплантата. В медицинском университете в Осаке также применяли гистерэктомию как метод лечения РЭ у пациенток на перитонеальном диализе [40–42]. Однако четких алгоритмов ведения ГПЭ у пациенток с ХБП не описано.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вопросы диагностики и лечения ГПЭ у пациенток с ХБП приобретают все большее значение для мирового медицинского сообщества. Возрастающее число женщин репродуктивного возраста с ГПЭ и различными видами ЗПТ остро ставит перед нами вопрос о необходимости систематизированного подхода к диагностике, консервативному и оперативному лечению данной патологии. Это обусловит улучшение качества жизни пациенток с ХБП и прогнозы течения ГПЭ. Важно подобрать оптимальный метод терапии с максимально низкими рисками тромбоэмболических осложнений, разработать алгоритм предоперационной подготовки, выбора объема оперативного вмешательства и тактики послеоперационного ведения. Это позволит снизить число рецидивов заболевания, разработать профилактику маточных кровотечений, улучшить качество жизни и снизить материальные затраты на реабилитацию и лечение осложнений у пациенток с ХБП.

## Литература / References

1. Davison J.M. Pregnancy in renal allograft recipients: problems, prognosis and practicalities. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1994;8(2):501–525. DOI: 10.1016/S0950-3552(05)80333-5.
2. Wiles K.S., Nelson-Piercy C., Bramham K. Reproductive health and pregnancy in women with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14:165–184. DOI: 10.1038/nrneph.2017.187.
3. Eckardt K.U., Coresh J., Devuyst O. et al. Evolving importance of kidney disease: from subspecialty to global health burden. *Lancet.* 2013;382(9887):158–169. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)60439-0.

4. Morley J., Distiller E., Epstein S. et al. Menstrual disturbances in chronic renal failure. *Horm Metab Res.* 1979;11:68–72. DOI: 10.1055/s-0028-1092683.
5. Chakhtoura Z., Meunier M., Caby J. et al. Gynecologic follow up of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;187:1–5. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.01.004.
6. Cochrane R., Regan L. Undetected gynaecological disorders in women with renal disease. *Hum Reprod.* 1997;12(4):667–670. DOI: 10.1093/humrep/12.4.667.
7. Lim V.S., Henriquez C., Sievertsen G., Frohman L.A. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Int Med.* 1980;93(1):21–27. DOI: 10.7326/0003-4819-93-1-21.
8. Matuszkiewicz-Rowinska J., Skorzevska K., Radowski S. et al. Endometrial morphology and pituitary-gonadal axis dysfunction in women of reproductive age undergoing chronic haemodialysis — a multicenter study. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19:2074–2077. DOI: 10.1093/ndt/gfh279.
9. Holley J.L., Schmidt R.J., Bender F.H. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):685–690. DOI: 10.1016/s0272-6386(97)90120-7.
10. Harlow S.D., Gass M., Hall J.E. et al. Executive summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: addressing the unfinished agenda of staging reproductive aging. *Menopause.* 2012;19(4):387–395. DOI: 10.1097/gme.0b013e31824d8f40.
11. Bobrowska K., Kamiński P., Cyganek A. et al. High rate of endometrial hyperplasia in renal transplanted women. *Transplant Proc.* 2006;38(1):177–179. DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.12.007.
12. Phocas I., Sarandakou A., Kassanos D. et al. Hormonal and ultrasound characteristics of menstrual function during chronic hemodialysis and after successful renal transplantation. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;37(1):19–28. DOI: 10.1016/0020-7292(92)90973-m.
13. Rao B.R. Isolation and characterization of an estrogen binding protein which may integrate the plethora of estrogenic actions in non-reproductive organs. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1998;65(1–6):3–41. DOI: 10.1016/s0960-0760(98)00019-3.
14. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Гиперплазия эндометрия. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Endometrial hyperplasia. 2<sup>nd</sup> ed., revised and supplemented. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.)].
15. Stehman-Breen C. Estrogen deficiency in ESRD: to treat or not to treat? In: Xth Annual Spring Clinical Nephrology NFK Meeting, 2001. (Electronic resource.) <https://www.hdcn.com/misc/cme2001.htm>. (access date: 16.11.2023).
16. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток перименопаузального возраста. *Фарматека.* 2012;12:81–85. [Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Treatment of recurrent endometrial hyperplasia in premenopausal patients. *Farmateka.* 2012;12:81–85 (in Russ.)].
17. Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;10:14–16. [Dobrokhotova Yu.E., Yakubova K.K. Reproductive tract microbiota and hyperplastic processes of endometrium (literature review). *RMJ. Medical Review.* 2018;10:14–16 (in Russ.)].
18. Ahmed S.B., Ramesh S. Sex hormones in women with kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2016;31(11):1787–1795. DOI: 10.1093/ndt/gfw084.
19. Holley J.L., Schmidt R.J., Bender F.H. Gynecologic and reproductive issues in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(5):685–690. DOI: 10.1016/s0272-6386(97)90120-7.
20. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Коган Е.А., Бабуринов Д.В. Клинико-патогенетические особенности гиперпластических процессов эндометрия у женщин перименопаузального возраста. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;1(1):67–71. [Unanyan A.L., Sidorova I.S., Kogan E.A., Baburin D.V. Clinico-pathogenetic features of hyperplastic endometrial processes in women of perimenopausal age. *RMJ. Medical Review.* 2018;1(1):67–71 (in Russ.)].
21. Ahmed S.B., Vitek W.S., Holley J.L. Fertility, contraception, and novel reproductive technologies in chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2017;37(4):327–336. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2017.05.004.
22. Sievertsen G.D., Lim V.S., Nakawatase C., Frohman L.A. Metabolic clearance and secretion rates of human prolactin in normal subjects and in patients with chronic renal failure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;5(1):846–852. DOI: 10.1210/jcem-50-5-846.
23. Клинические рекомендации. Сочетанные доброкачественные заболевания матки (миома, аденомиоз, гиперплазия эндометрия). Под ред. Л.В. Адамян (проект). (Электронный ресурс.) [http://klr\\_dobr\\_op\\_int.pdf](http://klr_dobr_op_int.pdf) (дата обращения: 01.10.2023). [Clinical guidelines. “Combined benign uterine diseases (fibroids, adenomyosis, endometrial hyperplasia)” L.V. Adamyam, ed. (project). (Electronic resource.) [http://klr\\_dobr\\_op\\_int.pdf](http://klr_dobr_op_int.pdf) (access date: 01.10.2023) (in Russ.)].
24. The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion no. 631. Endometrial intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2015;125(5):1272–1278. DOI: 10.1097/01.AOG.0000465189.50026.20.
25. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. RCOG Green-top Guideline: Management of Endometrial Hyperplasia. 2016. (Electronic resource.) [https://www.rcog.org.uk/media/knmjbj5c/gtg\\_67\\_endometrial\\_hyperplasia.pdf](https://www.rcog.org.uk/media/knmjbj5c/gtg_67_endometrial_hyperplasia.pdf) (access date: 01.10.2023).
26. Terakawa N., Kigawa J., Taketani Y. et al. The behavior of endometrial hyperplasia: a prospective study. Endometrial Hyperplasia Study Group. *J Obstet Gynaecol Res.* 1997;23:223–230. DOI: 10.1111/j.1447-0756.1997.tb00836.x.
27. Van Hanegem N., Breijer M.C., Sloekers S.A. et al. Diagnostic workup for postmenopausal bleeding: a randomised controlled trial. *BJOG.* 2017;124(2):231–240. DOI: 10.1111/1471-0528.14126.
28. Ищенко А.И., Зуев В.М., Джибладзе Т.А. и др. Амбулаторный скрининг состояния эндометрия в постменопаузе. *Сеченовский вестник.* 2016;2(24):16–20. [Ishchenko A.I., Zuev V.M., Djibladze T.A. et al. Outpatient screening of postmenopausal endometrial condition. *Sechenovskij vestnik.* 2016;2(24):16–20 (in Russ.)].
29. Bansal N., Herzog T.J., Brunner-Brown A. et al. The utility and cost effectiveness of preoperative computed tomography for patients with uterine malignancies. *Gynecol Oncol.* 2008;111:208–212. DOI: 10.1016/j.ygyno.2008.08.001.
30. Cheung K.B., Cheung N.Y.A., Ip P.C.P. et al. Guidelines on Clinical Management of Endometrial Hyperplasia HKCOG Guidelines Number 16., published by The Hong Kong College of Obstetricians and Gynaecologists. (Electronic resource.) [https://www.hkco.org.hk/hkco/Download/Guidelines\\_on\\_Clinical\\_Management\\_of\\_Endometrial\\_Hyperplasia.pdf](https://www.hkco.org.hk/hkco/Download/Guidelines_on_Clinical_Management_of_Endometrial_Hyperplasia.pdf) (access date: 15.11.2023).
31. Auclair M.H., Yong P.J., Salvador S. et al. Guideline No. 392 — Classification and Management of Endometrial Hyperplasia. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(12):1789–1800. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.03.025.
32. Lambertini M., Boni L., Michelotti A. et al. Ovarian Suppression With Triptorelin During Adjuvant Breast Cancer Chemotherapy and Long-term Ovarian Function, Pregnancies, and Disease-Free Survival: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(24):2632–2640. DOI: 10.1001/jama.2015.17291.
33. Somers E.C., Marder W., Christman G.M. et al. Use of a gonadotropin-releasing hormone analog for protection against premature ovarian failure during cyclophosphamide therapy in women with severe lupus. *Arthritis Rheum.* 2005;52(9):2761–2777. DOI: 10.1002/art.21263.
34. Доброхотова Ю.Э., Хрянин А.А., Ших Е.В. и др. Совет экспертов: перспективные направления системной энзимотерапии в гинекологии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(2):149–156. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156. [Dobrokhotova Yu.E., Khryanin A.A., Shikh E.V. et al. Expert advice: promising areas of systemic enzyme therapy in gynecology. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(2):149–156 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-2-149-156.
35. Sachdeva M. Contraception in Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2020;27(6):499–505. DOI: 10.1053/j.ackd.2020.05.009.
36. Саламова К.К., Сапрыкина Л.В., Рамазанова А.М. и др. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *РМЖ. Мать и дитя.* 2021;4(2):124–129. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129. [Salamova K.K., Saprykina L.V., Ramazanova A.M. et al. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(2):124–129 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129.

37. Burgner A., Hladunewich M.A. Contraception and CKD. *CJASN*. 2020;15:1–3. DOI: 10.2215/CJN.09770819.
38. Jeong K.A., Park K.H., Chung D.J. et al. Hysteroscopic endometrial ablation as a treatment for abnormal uterine bleeding in patients with renal transplants. *J Am Assoc Gynecol Laparosc*. 2004;11(2):252–255. DOI: 10.1016/s1074-3804(05)60209-5.
39. Heisler C.A., Casiano E.R., Gebhart J.B. Hysterectomy and perioperative morbidity in women who have undergone renal transplantation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(3):314.e1–4. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.01.008.
40. Kakuda M., Kobayashi E., Tanaka Y. et al. Total laparoscopic hysterectomy for endometrial cancer in a renal transplantation patient receiving peritoneal dialysis: Case report and literature review. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017;43(7):1232–1237. DOI: 10.1111/jog.13337.
41. Казачкова Э.А., Казачков Е.Л., Затворницкая А.В., Воропаева Е.Е. Гипоксическое повреждение и неоваскуляризация эндометрия при гиперплазии слизистой оболочки матки. *РМЖ. Мать и дитя*. 2019;2(3):232–235. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-232-235. [Kazachkova E.A., Kazachkov E.L., Zavoronitskaya A.V., Voropaeva E.E. Hypoxic damage and neovascularization of endometrium in endometrial hyperplasia. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2019;2(3):232–235 (in Russ.)]. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-232-235.
42. Попов А.А., Алиева А.С., Мананникова Т.Н., Барто Р.А. Сравнение различных методов абляции при гиперпластических процессах эндометрия. *РМЖ*. 2017;26:1942–1945. [Popov A.A., Aliyeva A.S., Manannikova T.N., Barto R.A. The comparison of various ablation technics in treatment of endometrial hyperplastic processes. *RMJ*. 2017;26:1942–1945 (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; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.
- Лысенко Марьяна Анатольевна** — д.м.н., главный врач ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-2636-2558.
- Грабовский Василий Михайлович** — заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7048-4827.
- Шевченко Николай Алексеевич** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; заведующий отделением гинекологии ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3; ORCID iD 0000-0001-5869-367X.

**Запольская Надежда Петровна** — врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ»; 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.

**Контактная информация:** Запольская Надежда Петровна, e-mail: zapolskaya\_1989@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 28.08.2023.**

**Поступила после рецензирования 20.09.2023.**

**Принята в печать 13.10.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**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.

**Mariana A. Lysenko** — Dr. Sc. (Med.), Chief Medical Officer of the City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2636-2558.

**Vasily M. Grabovsky** — Deputy Chief Medical Officer of Obstetric and Gynecological Care, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7048-4827.

**Nikolay A. Shevchenko** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; Head of the Department of Gynecology, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5869-367X.

**Nadezhda P. Zapolskaya** — obstetrician-gynecologist of the Department of Gynecology, City Clinical Hospital No. 52; 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

**Contact information:** Nadezhda P. Zapolskaya, e-mail: zapolskaya\_1989@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 28.08.2023.**

**Revised 20.09.2023.**

**Accepted 13.10.2023.**

# Конгрессы и семинары

для акушеров-гинекологов



# 2024

**15–17 февраля** · Санкт-Петербург, отель «Санкт-Петербург»

X Общероссийский конференц-марафон  
«Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки  
к здоровому материнству и детству»

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
			1	2	3	4
5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18
19	20	21	22	23	24	25
26	27	28	29			

**14–16 марта** · Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

IX Общероссийский семинар  
«Репродуктивный потенциал России:  
весенние контраверсии»

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс
				1	2	3
4	5	6	7	8	9	10
11	12	13	14	15	16	17
18	19	20	21	22	23	24
25	26	27	28	29	30	31

**18–20 апреля** · Казань, Korston Club Hotel

IX Общероссийский конгресс  
«Репродуктивный потенциал России:  
казанские чтения»

1	2	3	4	5	6	7
8	9	10	11	12	13	14
15	16	17	18	19	20	21
22	23	24	25	26	27	28
29	30					

**24–26 мая** · Москва, гостиница «Рэдиссон Славянская»

III Национальный конгресс  
«Anti-ageing — новое  
целеполагание в медицине»

III Общероссийская прогресс-конференция  
«Эстетическая гинекология  
и перинеология: баланс красоты  
и функциональности»

			1	2	3	4	5
6	7	8	9	10	11	12	
13	14	15	16	17	18	19	
20	21	22	23	24	25	26	
27	28	29	30	31			

IX Междисциплинарный форум  
«Медицина молочной железы»

VIII Междисциплинарный форум  
с международным участием  
«Шейка матки и вульвовагинальные болезни»

**6–9 сентября** · Сочи, Зимний театр, гранд-отель «Жемчужина»

XVIII Общероссийский научно-практический семинар  
«Репродуктивный потенциал России:  
версии и контраверсии»

						1
2	3	4	5	6	7	8
9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22
23	24	25	26	27	28	29
30						

**24–26 октября** · Новосибирск, Дом культуры железнодорожников

VII Общероссийский научно-практический семинар  
«Репродуктивный потенциал России:  
сибирские чтения»

					1	2	3
4	5	6	7	8	9	10	11
12	13	14	15	16	17	18	19
20	21	22	23	24	25	26	27
28	29	30	31				

**14–15 ноября** · Санкт-Петербург, НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д. О. Отта

VI Общероссийская научно-практическая  
конференция акушеров-гинекологов  
«Оттовские чтения»

					1	2	3
4	5	6	7	8	9	10	
11	12	13	14	15	16	17	
18	19	20	21	22	23	24	
25	26	27	28	29	30		

+7 (495) 109 2627,  
8 (800) 600 3975

praesens.ru

info@praesens.ru

praesens

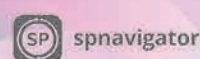
praesensaig

Внимание!

Дата и место проведения могут измениться. Следите за новостями на сайте praesens.ru.



StatusPraesens  
*profimedia*



DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-10

## Применение Кокарнит у пациенток с ишемической болезнью плаценты в послеродовом периоде

Ю.Э. Доброхотова, Л.С. Джохадзе

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

### РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь плаценты, которая включает в себя такие нозологические единицы, как преэклампсия, задержка роста плода и отслойка плаценты, часто является причиной преждевременного родоразрешения, что делает ее актуальной медико-биологической проблемой. Для повышения эффективности профилактических мероприятий перспективным представляется применение метаболической терапии, подразумевающей непосредственное воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях. Антиоксидантный эффект препаратов метаболического действия позволяет уменьшить образование в крови и тканях активных форм кислорода и перекисных радикалов, предотвратить повреждение клеточных структур. Авторами представлен собственный опыт применения метаболического препарата Кокарнит®, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид, в комплексной терапии в позднем послеродовом периоде у пациенток с ишемической болезнью плаценты. Применение данного препарата улучшает контроль гемодинамических показателей, нормализует углеводный обмен, в комплексе с препаратами железа способствует быстрому восстановлению уровня гемоглобина и в целом более мягкой и быстрой реабилитации пациенток данной группы, повышая вероятность благоприятного исхода будущей беременности. Следует отметить, что полученные авторами предварительные результаты требуют проведения дальнейших рандомизированных сравнительных клинических исследований на больших выборках.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** беременность, ишемическая болезнь плаценты, послеродовый период, гибель плода, Кокарнит, трифосаденин, кокарбоксилаза, никотинамид, цианокобаламин, метаболическая терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С. Применение Кокарнит у пациенток с ишемической болезнью плаценты в послеродовом периоде. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(4):385–390. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-10.

## Cocarnit in female patients with ischemic placental disease in the postpartum period

Yu.E. Dobrokhotova, L.S. Dzhokhadze

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Ischemic placental disease, which includes such nosological entities as preeclampsia, fetal growth retardation and placental abruption, is commonly the cause of premature labor, which makes it an urgent medical and biological problem. To increase the efficacy of preventive measures, it seems promising to use metabolic therapy, which implies a direct effect on metabolic processes at the tissue and cellular levels. The antioxidant effect of metabolic drugs can reduce the formation of reactive oxygen species and peroxy radicals in the blood and tissues, and prevent cellular damage. The authors present their experience concerning the use of Cocarnit® metabolic drug, which includes triphosadenine, cocarboxylase, cyanocobalamin and nicotinamide, in complex therapy in the late postpartum period in patients with ischemic placental disease. The use of this drug improves the hemodynamic parameter control, normalizes carbohydrate metabolism, contributes to the rapid restoration of hemoglobin levels in combination with iron preparations, as well as to a softer and faster rehabilitation of female patients in this group, increasing the probability of a favorable outcome in future pregnancy. It should be noted that the preliminary results obtained by the authors require further randomized comparative clinical trials on large samples.

**KEYWORDS:** pregnancy, ischemic placental disease, postpartum period, fetal death, Cocarnit, triphosadenine, cocarboxylase, nicotinamide, cyanocobalamin, metabolic therapy.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S. Cocarnit in female patients with ischemic placental disease in the postpartum period. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(4):385–390 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-10.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Ишемическая болезнь плаценты часто является причиной преждевременного родоразрешения, что делает ее актуальной медико-биологической проблемой, имеющей тенденцию повторяться в последующих беременностях. Ишемическая болезнь плаценты включает в себя такие нозологические единицы, как преэклампсия, задержка ро-

ста плода (ЗРП) и отслойка плаценты [1, 2]. Несмотря на то, что эти осложнения беременности имеют различные фенотипические проявления, они схожи по этиологии, факторам риска, а в их основе лежат единые патофизиологические механизмы.

Точная патофизиология плацентарно опосредованных осложнений беременности остается неизвестной, вероят-



но, неадекватное ремоделирование спиральных артерий на ранних сроках беременности, приводящее к патологической плацентации и ишемии плаценты, лежит в основе развития материнских и перинатальных осложнений, наблюдающихся во второй половине беременности [3]. Генерализованный вазоспазм, нарушение ангиогенеза и микроциркуляции, патологическая коагуляция, увеличение провоспалительного потенциала — все это приводит к развитию эндотелиоза и является признаками ишемической болезни плаценты.

Как преэклампсия, так и ЗРП имеют тенденцию рецидивировать в следующую беременность и часто сочетаются, увеличивая риски материнских и перинатальных осложнений. Отслойка плаценты, ЗРП даже без артериальной гипертонии в анамнезе были связаны с развитием гипертонических расстройств и ЗРП в последующих беременностях [4]. Самыми частыми осложнениями считаются преждевременные роды, выраженное маловодие, дистресс и антенатальная гибель плода [5–7]. На сегодняшний день ишемическая болезнь плаценты рассматривается в качестве предопределяющего фактора неинфекционных неблагоприятных отдаленных осложнений как у матери, так и у ее потомства, увеличивающего риски сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и коморбидных состояний, что в итоге сокращает продолжительность жизни [1, 3, 4].

В послеродовом периоде пациенткам с ишемической болезнью плаценты обычно проводится симптоматическая терапия, включающая антигипертензивные препараты, и профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений. С целью снижения рисков осложнений при следующей беременности рекомендуется проводить тщательную прегравидарную подготовку и профилактический прием аспирина, однако клинический результат такого подхода сильно варьирует и часто бывает неэффективным [8].

Для повышения эффективности профилактических мероприятий при ишемической болезни плаценты перспективным представляется метаболическая терапия, подразумевающая непосредственное воздействие на обменные процессы на тканевом и клеточном уровнях, оптимизацию использования кислорода клетками в условиях ишемии. Для метаболической терапии применяются препараты, действующие на внутриклеточный метаболизм и обладающие цитопротективными свойствами. Антиоксидантный эффект, свойственный большинству представителей этого класса, позволяет уменьшить образование в крови и тканях активных форм кислорода и перекисных радикалов, предотвратить повреждение клеточных структур. Одним из лекарственных средств высокой метаболической активности является Кокарнит®, который активизирует процессы окисления глюкозы, а также оказывает регулирующее влияние на процессы окисления жирных кислот.

В последние годы опубликованы результаты нескольких исследований, посвященных применению препарата Кокарнит® в комплексной терапии диабетической полинейропатии, артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, глазного ишемического синдрома, хронической фетоплацентарной недостаточности. Эти исследования продемонстрировали положительные метабо-

лические эффекты, цитокинмодулирующую способность препарата Кокарнит® и его эффективность в активации противовоспалительных агентов, улучшении тканевого дыхания и микроциркуляции ишемизированных органов и тканей, улучшении плацентарного кровотока и трофической функции плаценты, а также достоверное антиаггеническое действие [9–21].

Кокарнит® — это лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения («Уорлд Медицин Илч Сан. Ве Тидж. А.Ш.», Турция), представляет собой рационально подобранный комплекс метаболических веществ и витаминов, благодаря чему препарат оказывает комплексное системное воздействие [9–21]<sup>1</sup>.

В состав препарата входят:

1. *Трифосаденин (производное аденозина)*. После парентерального введения трифосаденина динатрия тригидрат проникает в клетки органов, где расщепляется на аденозин и неорганический фосфат с высвобождением энергии. В дальнейшем продукты распада включаются в ресинтез аденозинтрифосфата (АТФ). Основными фармакологическими эффектами АТФ являются стимуляция метаболических процессов, улучшение энергообеспечения тканей, расслабление гладкой мускулатуры, улучшение проведения нервных импульсов, вазодилатации в ишемизированных участках ткани, гипотензивное и антиаритмическое действие. Под влиянием АТФ происходит снижение артериального давления, расслабление гладкой мускулатуры, усиление коронарного и мозгового кровообращения. АТФ участвует в передаче нервного возбуждения в адренергических и холинергических синапсах, улучшает проведение нервных импульсов, облегчает проведение возбуждения в вегетативных узлах.
2. *Кокарбоксилаза* — кофермент, образующийся в организме из поступающего извне тиамина (витамин В<sub>1</sub>), который опосредованно способствует синтезу нуклеиновых кислот, белков и липидов. Снижает в организме концентрацию молочной и пировиноградной кислот, способствует усвоению глюкозы и улучшению трофики нервной ткани вследствие улучшения ее энергетического баланса. Участвует в переносе кислорода и стимулирует энергетические процессы за счет увеличения его накопления. Модулирует передачу нервного импульса, регулирует перенос натрия через нейрональную мембрану.
3. *Цианокобаламин (витамин В<sub>12</sub>)*, который является регулятором реакций образования карнитина из метионина, предотвращает накопление недоокисленных жирных кислот, обеспечивая, таким образом, уменьшение удельного веса процессов β-окисления жирных кислот в условиях гипоксии. Кроме того, цианокобаламин активизирует процессы нормобластного кроветворения в костном мозге, повышает способность тканей к регенерации, предупреждает гемолиз эритроцитов, участвует в метаболизме гомоцистеина, пиримидиновых и пуриновых оснований, в углеводном, липидном и аминокислотном обмене, кроветворении, биосинтезе ацетилхолина, а также в миелинизации нервных волокон.

<sup>1</sup> Кокарнит®, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения (Электронный пещуц). URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx?s=%D0%BA%D0%BE%D0%BA%D0%B0%D1%80%D0%BD%D0%B8%D1%82&m=TradeName> (дата обращения: 17.09.2023).

4. *Никотинамид* (одна из форм витамина PP — никотиновой кислоты), который участвует в окислительно-восстановительных процессах в клетке, улучшает углеводный и азотистый обмен, регулирует тканевое дыхание, участвует в обмене липидов, является жизненно важным для синтеза половых гормонов (эстрогенов, прогестерона, тестостерона), а также гормонов, вырабатываемых корой надпочечников (кортизон), щитовидной железой (тироксин), и инсулина. Никотинамид восстанавливает трофику нервной и других ишемизированных тканей, обладая сосудорасширяющим действием на уровне мелких сосудов и капилляров, но в отличие от никотиновой кислоты не оказывает выраженного сосудорасширяющего действия, поэтому при его применении не возникает покраснения кожных покровов и чувства прилива к голове. Никотинамид оказывает мягкое седативное действие, применяется при лечении эмоциональных и нервно-психических расстройств, таких как тревожность, депрессия, снижение внимания.

Учитывая вышесказанное, нами проведена оценка эффективности применения препарата Кокарнит® в составе комплексной терапии в позднем послеродовом периоде у пациенток с ишемической болезнью плаценты.

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КОКАРНИТ®

Исследование проводилось на базе Перинатального центра ГБУЗ «ГКБ № 24 ДЗМ» с 2020 по 2021 г. Было обследовано 26 беременных с ишемической болезнью плаценты с антенатальной или интранатальной гибелью плода в сроках 26–32 нед. гестации. Пациентки подписали информированное согласие, препарат Кокарнит® назначался по решению консилиума.

Методом простой рандомизации беременные были распределены в 2 группы: 1-ю группу составили 14 (53,8%) родильниц, в позднем послеродовом периоде получавших стандартную комплексную терапию, включающую Кокарнит®; 2-ю группу составили 12 (46,2%) родильниц, получавших только стандартную комплексную терапию в течение 42 дней послеродового периода.

Кокарнит® применялся в 1-й группе пациенток после подписания ими информированного согласия по следующей схеме: по 1 ампуле, начиная с 5-го дня послеродового периода, в ягодичную мышцу по 2 инъекции в неделю с общим курсом 10 инъекций.

*Критериями включения в исследование были:* диагностированная ишемическая болезнь плаценты (преэклампсия, ЗРП, отслойка плаценты) с антенатальной или интранатальной гибелью плода.

У всех родильниц была подавлена лактация с применением бромкриптина или каберголина. Всем пациенткам было рекомендовано обследование по окончании послеродового периода, включающее диагностику антифосфолипидного синдрома, в случае артериальной гипертензии было проведено суточное мониторирование артериального давления и консультация кардиолога, женщинам с нарушением углеводного обмена был проведен пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ) и консультация эндокринолога.

Все пациентки, включенные в исследование, консультированы перинатальным психологом и прошли курс психо-

логической реабилитации. Всем родильницам была рекомендована нормализация индекса массы тела, коррекция дефицита витамина D и железа, контроль артериального давления, антигипертензивная терапия и профилактика венозных тромбозомболических осложнений по показаниям, дообследование по окончании послеродового периода.

Было проведено гистологическое исследование плацент от 26 родильниц, патологоанатомическое вскрытие плодов, проанализировано течение беременности, родов и послеродового периода.

Психологический статус пациенток оценивали с помощью шкалы (опросника) депрессии Бека, выраженность астении — по шкале MFI-20.

Обработку данных осуществляли с применением современных пакетов прикладных программ математико-статистического анализа Statistica 10. Характер распределения количественных признаков оценивали по критерию Колмогорова — Смирнова. Если показатель имел нормальное распределение, то данные представляли в виде средней арифметической (M) и ее стандартного отклонения (Sd). Проводили расчет показателей структуры (в процентах). Определение значимости различий между категориальными переменными проводили с помощью критерия  $\chi^2$ , для малых групп —  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОК

Пациентки обеих групп, включенных в исследование, были сопоставимы по возрасту, социальному положению, соматическому и гинекологическому статусу, а также по акушерскому анамнезу.

Возраст пациенток обеих групп достоверно не отличался и в среднем составил в 1-й группе  $28,24 \pm 1,08$  года (от 20 до 36 лет) и во 2-й группе —  $27,53 \pm 1,22$  года (от 20 до 35 лет). Социальный статус достоверно не отличался. Большинство обследуемых вели малоподвижный образ жизни.

В обследованных группах большинство пациенток не имели вредных привычек (курение). В основной группе курили 4 (28%) пациентки, а в группе сравнения — 3 (25%). Достоверных отличий выявлено не было.

При анализе наследственных заболеваний гипертоническая болезнь у близких родственников одинаково часто встречалась в 1-й и во 2-й группе: у 6 (42,8%) и 5 (41,6%) пациенток соответственно. Отягощенный анамнез по сахарному диабету регистрировался у 4 (28,5%) пациенток 1-й группы и 4 (33,3%) пациенток 2-й группы.

Из 26 обследованных у 18 (69,2%) была выявлена экстрагенитальная патология: до наступления беременности у 8 (30,7%) пациенток диагностирована гипертоническая болезнь, у 16 (61,5%) — ожирение 1-й и 2-й степени, у 5 (19,2%) — хронический пиелонефрит, у 5 (19,2%) — хронический цистит, у 2 (7,7%) — мочекаменная болезнь, у 6 (23%) — гипотиреоз, а у 3 (11,5%) — железодефицитная анемия 1-й степени. Существенных отличий в распространенности экстрагенитальной патологии среди пациенток обеих групп выявлено не было. Сахарного диабета, диагностированного до беременности, антифосфолипидного синдрома, системной красной волчанки у пациенток обследованных групп не выявлено.

В большинстве своем пациентки обследованных групп были первородящими: в 1-й группе таких было 11 (78,5%), во 2-й — 10 (83,3%). При этом данная беремен-

ность была первой у 8 (57,1%) пациенток 1-й группы и 7 (58,3%) пациенток 2-й группы.

При сравнении исходов предыдущих беременностей выявлено, что частота самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, фармакологических абортов достоверно не отличалась у обследуемых пациенток. По 2 пациентки в обеих группах имели в анамнезе своевременные роды. Преждевременные роды в анамнезе в 34 нед. с экстренным родоразрешением путем операции кесарево сечение по поводу дистресса плода были у 1 пациентки 2-й группы. Мертворождения, преэклампсии, ЗРП и отслойки плаценты в анамнезе не было ни у одной пациентки, включенной в исследование.

Все пациентки обеих групп встали на учет в женскую консультацию до 12 нед. беременности и были обследованы в рамках действующих протоколов. Комбинированный скрининг I триместра проведен 25 пациенткам (1 пациентка 2-й группы отказалась от проведения скрининга). Высокий риск преэклампсии и ЗРП был выявлен у 20 (78%) пациенток: у 9 в 1-й и у 11 во 2-й группе. С профилактической целью 13 пациенток с высоким риском преэклампсии и ЗРП принимали 150 мг ацетилсалициловой кислоты перед сном с 12 нед. беременности, 4 пациентки принимали 75 мг ацетилсалициловой кислоты. Остальные пациентки отказались от профилактики.

У 20 (76,9%) пациенток, включенных в исследование, развилась преэклампсия (у 8 из них преэклампсия сочеталась с ЗРП, а у 2 — с отслойкой плаценты), у 6 (23,1%) пациенток диагностирована ЗРП без преэклампсии. У 3 пациенток диагностирован HELLP-синдром. У 9 (34,6%) женщин беременность осложнилась гестационным сахарным диабетом: 8 пациенток были на диетотерапии и лишь 1 — на инсулинотерапии, которая была отменена сразу после родоразрешения.

В обеих группах все роды были преждевременными в сроках 26–32 нед. У 22 (84,6%) пациенток диагностирована антенатальная, а у 4 (15,4%) — интранатальная гибель плода. Путем операции кесарево сечение в срочном и экстренном порядке были родоразрешены 20 (76,9%) пациенток. Показаниями к абдоминальному родоразрешению послужили тяжелая преэклампсия и отслойка плаценты. Родоразрешены естественным путем были 6 (23,1%) пациенток.

Послеродовый период у большинства родильниц протекал на фоне анемии: у 14 (53,8%) пациенток диагностирована анемия 1-й степени, у 7 (26,9%) — анемия 2-й степени. У 2 родильниц диагностирована гематометра и у 1 — серома послеоперационного шва. Достоверных отличий между 1-й и 2-й группами не выявлено.

Все пациентки с преэклампсией получали антигипертензивную, симптоматическую и магnezияльную терапию. Профилактика венозных тромбозомболических осложнений проводилась всем пациенткам группы высокого риска. Пациентки с анемией получали терапию препаратами железа под контролем клинического анализа крови и сывороточного ферритина.

При гистологическом исследовании плацент от 26 родильниц плацентарно-плодовый коэффициент (ППК) был меньше нормы и существенно не различался у родильниц 1-й и 2-й групп: в среднем ППК у родильниц 1-й группы составил  $0,18 \pm 0,01$ , у родильниц 2-й группы —  $0,17 \pm 0,02$ . Склеротические изменения, инфаркты плаценты, признаки децидуита, патологическая незрелость и дис-

социация хориональных ворсин, признаки гипоплазии плаценты одинаково часто встречались у родильниц обеих групп.

При патологоанатомическом вскрытии пороков развития у плодов не обнаружено.

Все пациентки были выписаны домой в удовлетворительном состоянии под наблюдение врача женской консультации. Длительность лечения в послеродовом периоде у беременных с преэклампсией составила  $9,74 \pm 0,46$  койко-дня, а у пациенток с изолированной ЗРП —  $4,57 \pm 0,22$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА КОКАРНИТ® И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток 1-й группы, получавших Кокарнит®, быстрее удалось достичь целевых (ниже 135 мм рт. ст. систолическое АД, ниже 85 мм рт. ст. диастолическое АД) цифр артериального давления (в среднем через  $8 \pm 2$  дня в 1-й группе и  $14 \pm 3$  дня во 2-й группе), а потребность в антигипертензивной терапии и ее длительность были ниже, чем у пациенток 2-й группы. У 3 (25%) пациенток 1-й группы по данным ПГТТ через 42 дня после родов диагностирован сахарный диабет 2 типа, в 1-й группе нарушений углеводного обмена выявлено не было. Анемия после окончания послеродового периода и проведенной антианемической терапии зарегистрирована статистически значимо реже в 1-й группе (у 2 (14,3%) пациенток), чем во 2-й (у 5 (41,6%) пациенток) ( $p < 0,05$ ).

Важно отметить, что в 1-й группе 12 (85,7%) пациенток отмечали улучшение общего самочувствия, в том числе психологического, что существенно чаще, чем во 2-й группе, где улучшение общего самочувствия отметили 5 (41,6%) пациенток (анализ проводился с учетом данных шкалы (опросника) депрессии Бека).

Авторы предшествующих работ на фоне лечения Кокарнитом также наблюдали улучшение эмоционального состояния, повышение повседневной активности, улучшение качества жизни. У пациенток повышались мотивация к изменению образа жизни и приверженность выполнению медицинских рекомендаций, что способствовало существенному снижению всех показателей астении по шкале MFI-20.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ишемическая болезнь плаценты, особенно преэклампсия, — одна из самых значительных и нерешенных проблем в структуре акушерских осложнений. На протяжении многих лет преэклампсия и ЗРП являются предметом исследований многих ведущих зарубежных и отечественных ученых. До последнего времени не установлены этиология и точный патофизиологический механизм их развития. Огромное количество гипотез, касающихся механизмов развития, возможностей профилактики и лечения, лишь подтверждает отсутствие однозначного мнения и единого подхода к ведению пациенток с преэклампсией и ЗРП, и их реабилитации в послеродовом периоде.

Для научного сообщества выявление этиологических факторов и патогенетических механизмов развития ишемической болезни плаценты представляет огромный интерес, в то время как для практического акушерства наибольшую ценность имеют оптимизация ведения пациенток этой группы и снижение рисков рецидива в следующую беременность.

Применение препарата Кокарнит®, в состав которого входят трифосаденин, кокарбоксилаза, цианокобаламин и никотинамид, у пациенток с ишемической болезнью плаценты в послеродовом периоде улучшает контроль гемодинамических показателей, нормализует углеводный обмен, в комплексе с препаратами железа способствует быстрому восстановлению уровня гемоглобина и в целом ускоряет реабилитацию пациенток данной группы, повышая вероятность благоприятного исхода будущей беременности. Следует отметить, что полученные нами предварительные результаты требуют проведения дальнейших рандомизированных сравнительных клинических исследований с большими выборками с целью получения более достоверных результатов с оценкой функции эндотелия и анализом исходов последующих беременностей. ▲

### Литература / References

- Friedman A.M., Cleary K.L. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):177–182. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.002. PMID: 24836830.
- Johnson K.M., Smith L., Modest A.M. et al. Angiogenic factors and prediction for ischemic placental disease in future pregnancies. *Pregnancy Hypertens.* 2021;25:12–17. DOI: 10.1016/j.preghy.2021.05.011.
- Roberts J.M. Pathophysiology of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014;38(3):139–145. DOI: 10.1053/j.semperi.2014.03.005.
- Evers A.C., van Rijn B.B., van Rossum M.M., Bruinse H.W. Subsequent pregnancy outcome after first pregnancy with normotensive early-onset intrauterine growth restriction at <34 weeks of gestation. *Hypertens Pregnancy.* 2011;30(1):37–44. DOI: 10.3109/10641955.2010.484080.
- Madzli R., Yuksel M.A., Imamoglu M. et al. Comparison of clinical and perinatal outcomes in early- and late-onset preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;290(1):53–57. DOI: 10.1007/s00404-014-3176-x.
- Haddad B., Deis S., Goffinet F. et al. Maternal and perinatal outcomes during expectant management of 239 severe preeclamptic women between 24 and 33 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1590–1595; discussion 1595–1597. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.03.050.
- Rezk M., Gamal A., Emar M. Maternal and Fetal Outcome in de Novo Preeclampsia in Comparison to Superimposed Preeclampsia: A Two-Year Observational Study. *Hypertens. Pregnancy.* 2015;34(2):137–144. DOI: 10.3109/10641955.2014.982329.
- Sibai B.M., Koch M.A., Freire S. et al. The impact of prior preeclampsia on the risk of superimposed preeclampsia and other adverse pregnancy outcomes in patients with chronic hypertension. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):345.e1–345.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.11.027.
- Литвинова Т.И., Петельский Ю.В., Анацко С.В. Применение кардионейропротектора Кокарнит в комплексном лечении пациентов с артериальной гипертензией 1 степени. В кн.: Тезисы XIV Всероссийского конгресса «Артериальная гипертензия 2018: на перекрестке мнений». 2018:66.  
[Litvinova T.I., Petel'skiy Yu.V., Anatsko S.V. Application of the cadoneuroprotector Cocarnit in the complex treatment of patients with arterial hypertension of the 1st degree. In: Abstracts of the XIV All-Russian Congress "Arterial Hypertension 2018: at the crossroads of opinions." 2018:66 (in Russ.).]
- Ходжаева У.З., Юсупов А.Ф., Миррахимова С.Ш., Миркомילו Э.М. Оценка клинической эффективности препаратов медотилин и Кокарнит в комплексном лечении глазного ишемического синдрома. *Глаз.* 2015;5(105):27–29.  
[Khozdayeva U.Z., Yusupov A.F., Mirrakhimova S.Sh., Mirkomilo E.M. Evaluation of the clinical effectiveness of medotilin and Cocarnit in the complex treatment of ocular ischemic syndrome. *Glaz.* 2015;5(105):27–29 (in Russ.).]
- Котов С.В., Исакова Е.В., Лиждвой В.Ю. и др. Эффективность препарата кокарнит при диабетической нейропатии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(1):37–42. DOI: 10.17116/jnevro20181181137-42.  
[Kotov S.V., Isakova E.V., Lizhdvoi V.Iu. et al. The efficacy of cocarnit in diabetic neuropathy. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2018;118(1):37–42 (in Russ.).] DOI: 10.17116/jnevro20181181137-42.
- Мкртумян А.М., Оранская А.Н. Кокарнит — высокоэффективный и безопасный подход к терапии диабетической нейропатии. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(10):10–16. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-10-16.  
[Mkrtyunyan A.M., Oranskaya A.N. Cocarnit — Highly Effective and Safe Approach to the Treatment of Diabetic Neuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2022;18(10):10–16 (in Russ.).] DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-10-10-16.
- Пашкова И.Н., Потупчик Т.В., Гацких И.В. и др. Оценка эффективности метаболической терапии в лечении диабетической полинейропатии у больных с сахарным диабетом 2 типа. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* 2020;23(10):25–34. DOI: 10.29296/25877313-2020-10-0.  
[Pashkova I.N., Potupchik T.V., Gackich I.V. et al. Evaluation of the effectiveness of metabolic therapy in the treatment of diabetic polyneuropathies in patients with type 2 diabetes. *Problems of biological, medical and pharmaceutical chemistry.* 2020;23(10):25–34 (in Russ.).] DOI: 10.29296/25877313-2020-10-04.
- Ханюков А.А., Ягудина Е.Д., Григоренко О.Г., Осипчук И.Н. Клинический опыт использования Кокарнита в комплексном лечении пациентов с ИБС и ХСН. *Кардиология.* 2019;2(447):18–19.  
[Khanyukov A.A., Yagudina Ye.D., Grigorenko O.G., Osipchuk I.N. Clinical experience of using Cocarnit in the complex treatment of patients with coronary heart disease and heart failure. *Kardiologiya.* 2019;2(447):18–19 (in Russ.).]
- Ших Е.В., Петунина Н.А., Недосугова Л.В. и др. Спонтанная и индуцированная секреция провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и синдромом диабетической стопы. *Сахарный диабет.* 2020;23(3):210–222. DOI: 10.14341/DM12343.  
[Shikh E.V., Petunina N.A., Nedosugova L.V. et al. Spontaneous and induced secretion of the pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in patients with type 2 diabetes mellitus and diabetic foot syndrome. *Diabetes mellitus.* 2020;23(3):210–222 (in Russ.).] DOI: 10.14341/DM12343.
- Можейко Л.Ф., Коршикова Р.Л., Савицкая В.М. и др. Новые возможности лечения фетоплацентарной недостаточности. *Репродуктивное здоровье в Беларуси.* 2010;5:75–81.  
[Mozheyko L.F., Korshikova R.L., Savitskaya V.M. et al. New possibilities for the treatment of fetoplacental insufficiency. *Reproduktivnoye zdorov'ye v Belarusi.* 2010;5:75–81 (in Russ.).]
- Мкртумян А.М., Маркова Т.Н., Подачина С.В. Возможность применения препарата Кокарнит при лечении диабетической полинейропатии комплексным препаратом Кокарнит. *Эффективная фармакотерапия.* 2016;4-5:6–10.  
[Mkrtyunyan A.M., Markova T.N., Podachina S.V. The Possibility of Using Cocarnit Drug in the Treatment of Diabetic Polyneuropathy. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2016;4-5:6–10 (in Russ.).]
- Рачин А.П., Шаров М.Н. Сравнительное открытое рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Кокарнит при боли в спине у пациентов, страдающих диабетической полиневропатией. *РМЖ.* 2017;9:586–590.  
[Rachin A.P., Sharov M.N. Comparative opened randomized study on assessment of efficiency and safety of the use of Cocarnit in patients with diabetic polyneuropathy. *RMJ.* 2017;9:586–590 (in Russ.).]
- Парфенов В.А., Головачева В.А., Фадеев В.В. и др. Оптимизация ведения пациентов с диабетической полиневропатией с помощью междисциплинарного подхода. *Медицинский совет.* 2017;1S:71–79. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79.  
[Parfenov V.A., Golovacheva V.A., Fadeev V.V. et al. Optimization diabetic polyneuropathy patients management using a multidisciplinary approach. *Meditsinskiy sovet.* 2017;1S:71–79 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2017-0-71-79.
- Морозова О.Г., Ярошевский А.А., Здыбский В.И., Липинская Я.В. Клинико-патогенетическая взаимосвязь вегетативной и миофасциальной дисфункции (оценка эффективности применения препарата Кокарнит). *Международный неврологический журнал.* 2013;1(55):75–80.  
[Morozova O.G., Yaroshevskiy A.A., Zdybskiy V.I., Lipinskaya Ya.V. Clinical and pathogenetic relationship between autonomic and myofascial

dysfunction (evaluation of the effectiveness of the drug Cocarnit). International Neurological Journal. 2013;1(55):75–80 (in Russ.).

21. Терещенко Ю.В., Ахмедов В.А., Лялюков А.В. Диастолическая функция сердца и вегетативная регуляция работы сердечно-сосудистой системы как опорные точки приложения для метаболической поддержки на фоне регулярного тренировочного процесса. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021;3:40–45. DOI: 10.17513/mjrfi.13189.

[Tereshchenko YU.V., Akhmedov V.A., Lyalyukov A.V. Diastolic heart function and autonomic regulation of the cardiovascular system as reference points for metabolic support against the background of a regular training process. Mezhdunarodnyy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2021;3:40–45 (in Russ.). DOI: 10.17513/mjrfi.13189.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Доброхотова Юлия Эдуардовна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

**Джохадзе Лела Сергеевна** — 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 0000-0001-5389-7817.

**Контактная информация:** Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 20.09.2023.**

**Поступила после рецензирования 11.10.2023.**

**Принята в печать 09.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**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.

**Lela S. Dzhokhadze** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5389-7817.

**Contact information:** Yulia E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 20.09.2023.**

**Revised 11.10.2023.**

**Accepted 09.11.2023.**

**Кокарнит®**

Трифосфаденин	10 мг	Коккарбоксилаза (В.)	50 мг
Никотинамид (РР)	20 мг	Цианокобаламин (В.)	500 мкг

**КВАДРОЭФФЕКТ КОМПОЗИЦИИ КОКАРНИТ®**

**Оригинальный метаболический комплекс для структурно-функциональной реабилитации нервной ткани с антигипоксантами и нейрометаболическими эффектами**

- Улучшает тканевое дыхание и микроциркуляцию ишемизированных органов и тканей
- Улучшает контроль гемодинамических показателей и нормализует углеводный обмен
- Уменьшает степень оксидативного стресса
- Оказывает значимое снижение всех показателей астении
- Улучшает качество жизни

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-11

## Лимфома Ходжкина у беременных: тактика ведения пациенток

Ю.Э. Доброхотова<sup>1</sup>, С.Ж. Данелян<sup>2</sup>, Е.И. Боровкова<sup>1</sup>, Е.А. Нагайцева<sup>2</sup>, Д.Х. Сарахова<sup>2</sup>,  
И.М. Боровков<sup>3</sup>, М.С. Гусева<sup>4</sup>

<sup>1</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «МММКЦ «Коммунарка» ДЗМ», Москва, Россия

<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>4</sup>ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ) — это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, встречающееся с частотой 2,2 случая на 100 000 населения в год, чаще у женщин, с пиком заболеваемости в интервале 16–35 лет. Наиболее распространенным типом у беременных является классическая ЛХ, диагностируемая с частотой 1:1000–1:6000. Авторами представлен обзор литературы, посвященной беременности у пациенток с ЛХ, а также описан собственный опыт родоразрешения 20 пациенток с ЛХ, из которых у 16 (80%) заболевание было в стадии стойкой ремиссии, а у 4 (20%) впервые диагностировано при беременности. Течение беременности осложнялось развитием преэклампсии у 4 (20%) пациенток, угрозой преждевременных родов у 5 (25%) и анемией у 6 (30%). Роды в срок произошли у 18 (90%), путем операции кесарева сечения — у 4 (20%).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** лимфома Ходжкина, лимфогранулематоз, беременность, лимфаденопатия, полихимиотерапия, лучевая терапия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Данелян С.Ж., Боровкова Е.И., Нагайцева Е.А., Сарахова Д.Х., Боровков И.М., Гусева М.С. Лимфома Ходжкина у беременных: тактика ведения пациенток. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):391–398. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-11.

## Hodgkin lymphoma in pregnant women: patient management

Yu.E. Dobrokhotova<sup>1</sup>, S.Zh. Danelian<sup>2</sup>, E.I. Borovkova<sup>1</sup>, E.A. Nagaytseva<sup>2</sup>, D.Kh. Sarakhova<sup>2</sup>,  
I.M. Borovkov<sup>3</sup>, M.S. Guseva<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russian Federation

<sup>4</sup>V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Hodgkin lymphoma (HL) is a B-cell malignant lymphoproliferative disease occurring with a prevalence of 2.2 cases per 100,000 population per year, more commonly in women, with a peak incidence in the range of 16–35 years. The most common type in pregnant women is classical HL, diagnosed with a prevalence of 1:1000–1:6000. The authors present a literature review on pregnancy in patients with HL, as well as describe own experience of delivery in 20 patients with HL, of whom 16 (80%) had the disease in stable remission, and 4 (20%) were first diagnosed with HL during pregnancy. The pregnancy course was complicated by preeclampsia in 4 (20%) patients, threatened preterm labor in 5 (25%) and anemia in 6 (30%). Delivery at term occurred in 18 (90%), by cesarean section in 4 (20%).

**KEYWORDS:** Hodgkin lymphoma, lymphogranulomatosis, pregnancy, lymphadenopathy, polychemotherapy, radiation therapy.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Danelian S.Zh., Borovkova E.I., Nagaytseva E.A., Sarakhova D.Kh., Borovkov I.M., Guseva M.S. Hodgkin lymphoma in pregnant women: patient management. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):391–398 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-11.

### ВВЕДЕНИЕ

Лимфома Ходжкина (ЛХ), или лимфогранулематоз, — это В-клеточное злокачественное лимфопролиферативное заболевание, частота которого в России составляет 2,2 случая на 100 000 населения в год, а смертность достигает 0,61 случая на 100 000 в год<sup>1</sup>. Характерной особенностью ЛХ является локализованность патологического процесса на ранних стадиях с постепенным вовлечением лимфоузлов пограничных областей.

Чаще болеют женщины, а пик заболеваемости приходится на возрастной период 16–35 лет [1].

Согласно классификации опухолей гемопэтической и лимфоидной тканей, применяемой Всемирной организацией здравоохранения, ЛХ разделяют на классическую и нодулярную с лимфоидным преобладанием. Классическая ЛХ включает гистологические варианты с нодулярным склерозом (I и II типа), смешанно-клеточный вариант, классический вариант с большим количеством лимфоцитов и редко встречающийся тип с лимфоидным истощением [2].

Классическая ЛХ составляет 10% всех лимфом, является наиболее распространенным типом и диагностируется во время беременности с частотой 1:1000–1:6000<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Лимфома Ходжкина. 2020. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/139\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/139_1) (дата обращения: 10.09.2023).

Стадирование болезни основано на степени вовлеченности в патологический процесс лимфатических узлов (Энн-Арборская классификация). При I стадии поражаются лимфатические узлы одной области или органа, при II стадии — двух или нескольких областей по одну сторону диафрагмы, при III стадии в патологический процесс вовлекаются лимфатические узлы по обе стороны диафрагмы и селезенка, а при IV стадии развивается диссеминированное поражение одного или нескольких внелимфатических органов. Буквенная аббревиатура (А и В) характеризует наличие или отсутствие В-симптомов (лихорадка выше 38 °С не менее трех дней подряд без признаков воспаления, ночной профузный пот, похудание на 10% от исходной массы тела за последние 6 мес.)<sup>1</sup>.

Клинические признаки заболевания многообразны и включают бессимптомное увеличение периферических лимфоузлов (лимфаденопатия), интоксикацию (В-симптомы), интермиттирующую лихорадку, кожный зуд, боль в груди, кашель, одышку и симптомы сдавления верхней полой вены. Некоторые признаки, такие как утомляемость, потливость, одышка, анемия и тромбозы, могут развиваться и при обычной беременности, что иногда затрудняет диагностику лимфом<sup>1</sup> [3]. Присутствие В-симптомов и зуда у беременных отмечается редко [3]. Наиболее ранним первым признаком ЛХ у беременных является развитие локализованной или генерализованной лимфаденопатии<sup>1</sup>.

Диагноз ЛХ ставится на основании гистологического исследования материала, полученного при биопсии или эксцизии лимфатического узла [4]. Доминирующим гистологическим типом опухоли при беременности является вариант с нодулярным типом склероза<sup>1</sup>[3]. Ограничений для проведения биопсии во время беременности нет.

После гистологической верификации необходимо определить стадию заболевания, от которой будет зависеть выбор лечебной тактики. Стандартный объем обследования при беременности включает<sup>1</sup> [5]:

- ♦ лабораторные тесты: общий анализ крови и мочи, скорость оседания эритроцитов, биохимический анализ крови, коагулограмму и серологическое исследование на ВИЧ, гепатиты В и С;
- ♦ МРТ (без контрастирования) органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза;
- ♦ УЗИ органов брюшной полости и периферических лимфатических узлов (при невозможности проведения МРТ);
- ♦ КТ органов грудной полости при недоступности МРТ; рентгенографию органов грудной полости (в двух проекциях, с экранированием живота, со II триместра) при недоступности КТ и МРТ.

## Лимфома Ходжкина и беременность

При любых формах и стадиях ЛХ возможны три варианта ведения пациенток: прерывание беременности, выжидательная тактика или противоопухолевая терапия. Общие принципы являются следующие положения<sup>1</sup> [2, 4, 5]:

1. При наступлении беременности на фоне ремиссии ЛХ нет показаний к медицинскому аборт.
2. При рецидивирующем течении ЛХ или неблагоприятном прогнозе в I триместре показано прерывание беременности.

3. При выявлении ЛХ в I триместре у женщин с IA и IIA стадиями без массивного поражения средостения и вовлечения менее четырех областей лимфатических коллекторов возможно отложить начало лечения до II или III триместра.
4. Со II триместра возможно проведение полихимиотерапии (ПХТ) без использования алкилирующих препаратов. Обязательным является назначение низкомолекулярных гепаринов на протяжении всего периода гестации и в течение 6 нед. после родов.
5. Сроки родоразрешения определяются индивидуально, в интересах плода они должны быть не ранее 33–34 нед., а оптимально — после 37 нед. В связи с возможной миелосупрессией у матери и у плода ПХТ должна быть отменена за 3 нед. до родов.
6. Предпочтительными являются естественные роды, кесарево сечение проводится только по акушерским показаниям.
7. Беременным с симптомами интоксикации, синдромом сдавления верхней полой вены или угрозой прогрессирования ЛХ рекомендовано начать монохимиотерапию (винбластин 6 мг/м<sup>2</sup> каждые 2–4 нед.) или, при резистентности, ПХТ по схеме ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин и дакарбазин).

На основании данных ретроспективных исследований показано, что беременность не оказывает существенного влияния на течение ЛХ. Анализ международной онкологической базы данных продемонстрировал отсутствие различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости у 77 беременных, проходивших лечение в период с 1969 по 2018 г. [6].

## Влияние ПХТ на рост и развитие плода

Все химиотерапевтические препараты оказывают тератогенное действие, наиболее значимое в периоды имплантации (1–2-я недели) и эмбриогенеза (3–8-я недели). Риск развития пороков или смерти плода зависит от срока гестации, используемого агента и его дозы. Риск формирования пороков при моно- и комбинированной химиотерапии, проводимой в I триместре, составляет 15 и 25% соответственно [7]. Во II и III триместрах химиотерапия не связана с образованием пороков у плода (1,3% по сравнению с 3,1% в общей популяции) [7].

Плацента играет ключевую роль в переносе лекарственных средств [8]. Плацентарные клетки обладают фенотипом множественной лекарственной устойчивости, который может снижать или предотвращать передачу плоду доксорубина, винбластина и винкристина.

Применение ПХТ во II и III триместрах может приводить к задержке роста плода, преждевременным родам, мертворождению, гипотрофии новорожденных, умственной отсталости и снижению способности к обучению [9, 10]. Изучен катамнез 43 детей в возрасте от 3 до 19 лет, подвергшихся внутриутробно химиотерапии ABVD, и установлено, что при комплексном обследовании ни у кого не было выявлено отклонений в психическом и физическом развитии [11].

Проведение ПХТ во время беременности требует соблюдения тщательного баланса между эффективной дозой и потенциальным вредом для плода [12]. Большинству пациенток с ЛХ, диагностированной во время беременности, возможно проведение специфического лечения, од-

нако есть данные об отсутствии ухудшения прогноза заболевания и при терапии, отложенной на послеродовой период [3].

Выбор лечения зависит от триместра, локализации процесса и стадии заболевания. Начало терапии следует отложить до начала II триместра, если течение болезни бессимптомное, стабильное и с супрадиафрагмальной локализацией. Однако при симптомном течении, массивном вовлечении лимфатических узлов, поддиафрагмальной локализации или прогрессирующем течении ЛХ в I триместре целесообразно рассмотреть возможность прерывания беременности<sup>1</sup>.

Со II триместра назначается стартовое лечение — комбинированная химиотерапия ABVD или монотерапия винбластином [13]. При бессимптомном течении с наддиафрагмальной локализацией вовлеченных лимфоузлов лечение может быть отложено до III триместра или на послеродовой период. При симптомном заболевании или прогрессирующей ЛХ комбинированная химиотерапия по схеме ABVD назначается незамедлительно [14]. Беременным назначают такие же дозы ПХТ, что и небеременным, хотя на фоне гестационного процесса увеличивается объем крови, повышается почечный и печеночный клиренс, снижается перистальтика кишечника и уровень альбумина, появляется «третье пространство» амниотической полости, а также присутствует р-гликопротеин в тканях плода и в эндометрии, что обуславливает множественную лекарственную устойчивость [14, 15].

На фоне химиотерапии наиболее частыми побочными эффектами являются тошнота и рвота. Для ее купирования могут быть использованы прометазин, селективные антагонисты серотонина (5-НТ), антагонисты нейрокинаина 1 (NK1) и дроперидол в сочетании с димедролом или дексаметазоном [14].

Лучевая терапия на фоне беременности имеет ограничения к применению и проводится с экранированием живота только во II–III триместрах супрадиафрагмально и в дозе до 0,1 Гр [3]. Сообщается о безопасности лучевого облучения области шеи и средостения дозой от 35 до 40 Гр (расчетная доза для плода 0,011–0,055 Гр для фотонов

и 0,10–0,14 Гр для кобальта-60) [16]. При соблюдении всех предостережений прогноз для плода после лучевой терапии не ухудшается [16, 17].

## СОБСТВЕННЫЙ ОПЫТ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ ПАЦИЕНТОК С ЛХ

Родильный дом при ГКБ № 40 ДЗ г. Москвы функционирует с 2017 г. и специализируется на оказании медицинской помощи беременным с онкопатологией. За 3 года были родоразрешены 20 пациенток с ЛХ. Возраст женщин был от 19 до 37 лет, в среднем 26,92 года, все они проживали в Москве и состояли на учете по беременности в женской консультации с I триместра.

Гинекологический анамнез был отягощен у 5 (25%) эктопией шейки матки, у 4 (20%) в анамнезе были инфекции, передающиеся половым путем, у 1 (5%) — миома матки и у 1 (5%) — внематочная беременность с тубэктомией. Соматический анамнез был отягощен у 4 (20%) хроническим аутоиммунным гипотиреозом, у 4 (20%) варикозным расширением вен, у 2 (10%) хроническим гастритом и у 1 (5%) пациентки выявлены хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, ожирение 1-й степени.

Первобеременными были 10 (50%) пациенток, у 9 (45%) ранее были роды. Настоящая беременность наступила спонтанно у 19 (95%), в одном случае — путем вспомогательных репродуктивных технологий.

Из 20 пациенток ЛХ IА стадии была у 5 (25%) пациенток, IВ стадии — у 7 (35%), IIA стадии — у 2 (10%), IIВ стадии — у 3 (15%) и IVB стадии — у 3 (15%).

Ремиссия ЛХ на момент наступления беременности была у 16 (80%) пациенток. Ранее они прошли курсы ПХТ (100%) и лучевой терапии (53,3%) со стойкой ремиссией. У 4 (20%) женщин заболевание впервые манифестировало на фоне беременности. В таблице представлена информация о пациентках.

Одним из показателей качества жизни женщин, перенесших ЛХ, является сохранение и реализация репродуктивной функции. По данным ряда авторов, после окончания ПХТ полное восстановление функции яичников происходит у 70% пациенток [17]. Частота рецидивов ЛХ

**Таблица.** Клинические наблюдения беременных пациенток с ЛХ

**Table.** Clinical follow-up of pregnant female patients with HL

Возраст, годы Age, years	Паритет Parity	Стадия / гистологический вариант Stage / variant histology	Лечение Treatment	Течение беременности, триместр Pregnancy course, trimester			Срок и длительность родов Labor term and duration	Сведения о ребенке Child history
				I	II	III		
35	Б-4 / P-4 СПВ-1 / M-1 А-1 / A-1 ВБ-1 / EP-1 P-1 / L-1	IIA стадия, нодулярный склероз II типа Stage IIA, grade 2 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ, ремиссия 6 courses of PCT, remission	Угроза СПВ Threatened M	Острый бронхит Acute bronchitis	Умеренная ПЭ Moderate PE	38–39 нед., 11 ч 35 мин Week 38–39, 11 h 35 min	Мальчик, 3470 г, 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Boy, 3470 g, 50 cm, Apgar score 8/9
25	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 СПВ-1 / M-1	II стадия, смешанно-клеточный вариант Stage II, mixed cellularity type	4 курса ПХТ, 1 курс лучевой терапии, ремиссия 4 courses of PCT, 1 course of radiation therapy, remission	Угроза СПВ Threatened M	Угроза СПВ Threatened M	б/о no abnormalities	39 нед., 11 ч 25 мин Week 39, 11 h 25 min	Мальчик, 3560 г, 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3560 g, 52 cm, Apgar score 8/9



## Продолжение таблицы

## Table (continued)

Возраст, годы Age, years	Паритет Parity	Стадия / гистологический вариант Stage / variant histology	Лечение Treatment	Течение беременности, триместр Pregnancy course, trimester			Срок и длительность родов Labor term and duration	Сведения о ребенке Child history
				I	II	III		
34	Б-0 / P-0	IIВ стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIB, grade 1 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ, 1 курс лучевой терапии, ремиссия 6 courses of PCT, 1 course of radiation therapy, remission	б/о по abnormalities	б/о по abnormalities	Умеренная ПЭ Moderate PE	39–40 нед., 9 ч 20 мин Week 39–40, 9 h 20 min	Мальчик, 3000 г, 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Boy, 3000 g, 51 cm, Apgar score 8/9
32	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 А-1 / A-1	IIА стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IIA, mixed cellularity type	Лечение отложено на п/род. период Treatment was postponed for the postpartum period	б/о по abnormalities	ОРВИ ARVI	Лимфаденопатия шейных л/у Cervical lymphadenopathy	37–38 нед., 5 ч 50 мин Week 37–38, 5 h 50 min	Мальчик, 2800 г, 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Boy, 2800 g, 51 cm, Apgar score 8/9
33	Б-1 / P-1 P-1 / L-1	IIВ стадия, нодулярный склероз, II вариант Stage IIB, grade 2 nodular sclerosis	4 курса ПХТ, ремиссия / 4 courses of PCT, remission	Гайморит Sinusitis	б/о по abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	38–39 нед., 6 ч 05 мин Week 38–39, 6 h 5 min	Девочка, 3380 г, 51 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Girl, 3380 g, 51 cm, Apgar score 8/9
26	Б-0 / P-0	IIА стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IIA, mixed cellularity type	6 курсов ПХТ, ремиссия 6 courses of PCT, remission	Рвота бер. Toxicosis	ПЭ / PE	Тяжелая ПЭ Severe PE	33 нед., КС: тяжелая ПЭ Week 33, CS: severe PE	Девочка, 1690 г, 42 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Girl, 1690 g, 42 cm, Apgar score 8/9
28	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 А-1 / A-1	II стадия, нодулярный склероз, II вариант Stage II, grade 2 nodular sclerosis	4 курса ПХТ ВЕАСОРР-14, АВВД, ремиссия 4 courses of PCT ВЕАСОРР-14, АВВД, remission	Рвота бер. Toxicosis	ОРВИ ARVI	Угроза ПР, пиелонефрит, анемия TPTL, pyelonephritis, anemia	38–39 нед., КС по желанию пациентки Week 38–39, CS on demand	Девочка, 3550 г, 39 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Girl, 3550 g, 39 cm, Apgar score 8/9
24	Б-0 / P-0	IIВ стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIB, grade 1 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ ВЕАСОРР-14, лучевая терапия, ремиссия / 6 courses of PCT ВЕАСОРР-14, radiation therapy, remission	б/о по abnormalities	б/о по abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	37 нед., КС: дистресс плода Week 37, CS: fetal distress	Данных нет No data
22	Б-0 / P-0	IIВ стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IIB, mixed cellularity type	6 курсов ПХТ ВЕАСОРР-14 6 courses of PCT ВЕАСОРР-14	б/о по abnormalities	МХДА двойня, угроза прерывания бер. MCDA, threatened miscarriage	Угроза ПР в 31–32 нед. Анемия. Гибель 1 плода. TPTL at week 32–32. Anemia. Death of 1 fetus	37 нед., 8 ч 10 мин Week 37, 8 h 10 min	Девочка, 2960 г, 48 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Girl, 2960 g, 48 cm, Apgar score 8/9
25	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 А-1 / A-1	IIIА стадия, нодулярный склероз II типа / Stage IIIA, grade 2 nodular sclerosis Аваскулярный некроз головки правой бедренной кости III стадии, левой бедренной кости II стадии по Ficat / Stage III right femoral head avascular necrosis, stage II left femoral head avascular necrosis according to the Ficat classification	6 курсов ПХТ ВЕАСОРР-14, ремиссия 6 courses of PCT ВЕАСОРР-14, remission	б/о по abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	б/о по abnormalities	38 нед., плановое КС Week 38, planned CS	Девочка, 2770 г, 49 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Girl, 2770 g, 49 cm, Apgar score 8/9

## Продолжение таблицы

## Table (continued)

Возраст, годы Age, years	Паритет Parity	Стадия / гистологический вариант Stage / variant histology	Лечение Treatment	Течение беременности, триместр Pregnancy course, trimester			Срок и длительность родов Labor term and duration	Сведения о ребенке Child history
				I	II	III		
37	Б-4 / P-4 P-2 / L-2 A-2 / A-2	IIВ стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IIВ, mixed cellularity type	4 курса ПХТ, 1 курс лучевой терапии, ремиссия 4 courses of PCT, 1 course of radiation therapy, remission	б/о no abnormalities	б/о no abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	39 нед., 10 ч 50 мин Week 39, 10 h 50 min	Мальчик, 3400 г, 55 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3400 g, 55 cm, Apgar score 8/9
35	Б-0 / P-0	IIА стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIА, grade I nodular sclerosis	ПХТ, лучевая терапия, ремиссия PCT, radiation therapy, remission	б/о no abnormalities	б/о no abnormalities	Анемия легкой степени Mild anemia	40 нед., 10 ч 55 мин Week 40, 10 h 55 min	Мальчик, 3830 г, 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 / Boy, 3830 g, 53 cm, Apgar score 8/9
32	Б-0 / P-0	IIВВ стадия, нодулярный склероз II типа Stage IIВВ, grade 2 nodular sclerosis	8 курсов ПХТ ВЕАСОПП-14, 2 курса лучевой терапии, ремиссия 8 courses of PCT ВЕАСОПП-14, 2 courses of radiation therapy, remission	Рвота бер. Toxicosis	б/о no abnormalities	Угроза ПР, анемия легкой степени TPTL, mild anemia	41 нед., 24 ч 10 мин Week 41, 24 h 10 min	Мальчик, 4080 г, 56 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 4080 g, 56 cm, Apgar score 8/9
23	Б-2 / P-2 P-1 / L-1 A-1 / A-1	IIВВВ стадия, нодулярный склероз II типа Stage IIВВВ, grade 2 nodular sclerosis Склероз головки левой бедренной кости Osteonecrosis of the left femoral head	8 курсов ПХТ АВВД, курс ВЕАСОПП-14 8 courses of PCT АВВД, ВЕАСОПП-14	б/о no abnormalities	Угроза ПР TPTL	б/о no abnormalities	38 нед., 5 ч 55 мин Week 38, 5 h 55 min	Мальчик, 3500 г, 53 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3500 g, 53 cm, Apgar score 8/9
28	Б-0 / P-0	IVВ стадия, смешанно-клеточный вариант Stage IVВ, mixed cellularity type	6 курсов ПХТ ВЕАСОПП-14, лучевая терапия 30 Гр 6 courses of PCT ВЕАСОПП-14, radiation therapy 30 Gy	ОРВИ ARVI	Анемия легкой степени / Mild anemia	ОРВИ / ARVI COVID-19	36-37 нед., 10 ч 25 мин Week 36-37, 10 h 25 min	Девочка, 2960 г, 48 см, оценка по шкале Апгар 8/8 / Girl, 2960 g, 48 cm, Apgar score 8/8
30	Б-1 / P-1 P-1 / L-1	IVВВ стадия, нодулярный склероз II типа Stage IVВВ, grade 2 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ ВЕАСОПП-14, ремиссия / 6 courses of PCT ВЕАСОПП-14, remission	б/о no abnormalities	Анемия Anemia	Анемия Anemia	38 нед., плановое КС Week 38, planned CS	Девочка, 3560 г, 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Girl, 3560 g, 52 cm, Apgar score 8/9
31	Б-0 / P-0	IIIA стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIIА, grade 1 nodular sclerosis	8 курсов ПХТ АВВД, ремиссия 6 courses of PCT АВВД, remission	COVID-19	б/о no abnormalities	Кольпит Colpitis	38-39 нед., 11 ч 25 мин Week 38-39, 11 h 25 min	Мальчик, 3150 г, 50 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3150 g, 50 cm, Apgar score 8/9
25	Б-0 / P-0	IIВВВВ стадия, нодулярный склероз II типа Stage IIВВВВ, grade 2 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ ВЕАСОПП-14, лучевая терапия 40 Гр, ремиссия / 6 courses of PCT ВЕАСОПП-14, radiation therapy 40 Gy, remission	Угроза СПВ Threatened M	б/о no abnormalities	Отеки Edema	39-40 нед., 8 ч 30 мин Week 39-40, 8 h 30 min	Мальчик, 3300 г, 52 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3300 g, 52 cm, Apgar score 8/9
19	Б-2 / P-2 P-2 / L-2	IIВВВВВ стадия, нодулярный склероз I типа Stage IIВВВВВ, grade 1 nodular sclerosis	6 курсов ПХТ, лучевая терапия 30 Гр, ремиссия / 6 courses of PCT, radiation therapy 30 Gy, remission	б/о no abnormalities	б/о no abnormalities	Умеренная ПЭ Moderate PE	38-39 нед., 9 ч 30 мин Week 38-39, 9 h 30 min	Девочка, 3300 г, 33 см, оценка по шкале Апгар 9/9 Girl, 3300 g, 33 cm, Apgar score 9/9

## Окончание таблицы

## Table (continued)

Возраст, годы Age, years	Паритет Parity	Стадия / гистологический вариант Stage / variant histology	Лечение Treatment	Течение беременности, триместр Pregnancy course, trimester			Срок и длительность родов Labor term and duration	Сведения о ребенке Child history
				I	II	III		
22	Б-0 / P-0	IVB стадия, нодулярный склероз II типа Stage IVB, grade 2 nodular sclerosis	8 курсов ПХТ BEACOPP-14, ремиссия 8 courses of PCT BEACOPP-14, remission	б/о по abnormalities	Анемия Anemia	Угроза ПР, анемия TPTL, anemia	37-38 нед., плановое КС (тазовое предлежание) Week 37-38, planned CS (breech presentation)	Мальчик, 3750 г, 32 см, оценка по шкале Апгар 8/9 Boy, 3750 g, 32 cm, Apgar score 8/9

**Примечание.** ПХТ — полихимиотерапия, Б — беременность, Р — роды, СПВ — самопроизвольный выкидыш, А — аборт, ПЭ — преэклампсия, ПР — преждевременные роды, КС — кесарево сечение, МХДА — монохориальная диамниотическая двойня, ВБ — внематочная беременность; б/о — без осложнений; ABVD; BEACOPP-14: 8 циклов этопозид, доxorубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, прокарбазин или декарбазин, преднизолон.

**Note.** PCT — polychemotherapy, P — pregnancy, M — miscarriage, A — abortion, PE — preeclampsia, EP — ectopic pregnancy, PL — preterm labor, TPTL — threatened preterm labor, CS — cesarean section, MCDA — monochorionic diamniotic twins; ABVD: A — doxorubicin, B — bleomycin, V — vinblastine, D — dacarbazine; BEACOPP-14: 8 cycles of Etoposide-Doxorubicin-Cyclophosphamide-Vincristine-Bleomycin-Procarbazine or Decarbazine-Prednisolone.

наибольшая в первые 3 года после окончания лечения и достигает 14% [18]. После родов количество рецидивов лимфогранулематоза у женщин, находящихся в полной ремиссии более трех лет, не превышает 9%, а при неуверенной полной или частичной ремиссии до трех лет может достигать 44% [19]. По данным ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, беременность и роды у женщин, перенесших лимфогранулематоз и рожавших в полной ремиссии, не отягощают прогноз заболевания [20]. Сроки возникновения рецидивов в этой группе женщин соответствуют всем показателям в общей популяции больных.

В связи с этим планирование беременности оптимально после истечения трех лет и при достижении полной ремиссии. Под полной ремиссией понимается полное исчезновение всех проявлений заболевания, в том числе выявляемых при помощи лабораторных и лучевых методов диагностики, а также клинических симптомов, если они имели место до начала лечения.

Среди пациенток, родоразрешенных в родильном доме при ГКБ № 40, полная ремиссия с длительностью 2, 3, 4, 5, 7, 8 и 15 лет была у 14 человек (по 2 (12,5%) случая для каждого отрезка времени), еще у двух женщин длительность ремиссии составила 9 и 13 лет.

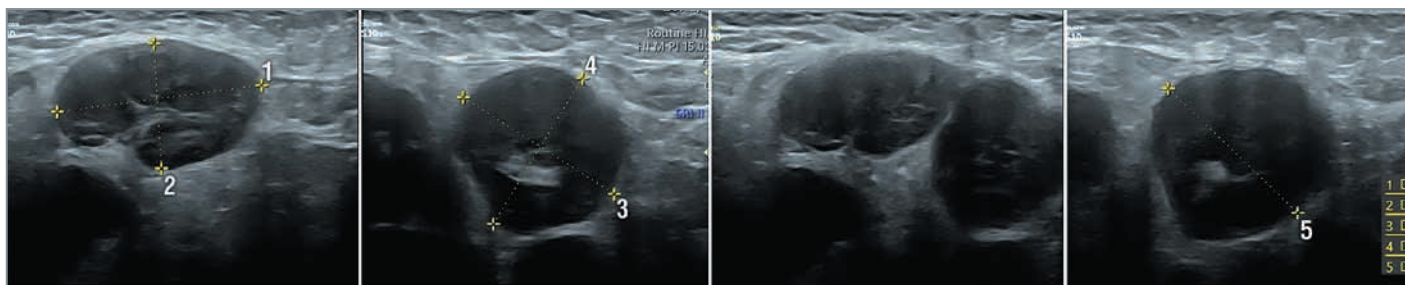
У четырех женщин ЛХ была впервые диагностирована во время беременности. Основным клиническим призна-

ком была лимфаденопатия, пример степени увеличения аксиальных лимфатических узлов представлен на рисунке. У одной пациентки лечение было отложено на послеродовой период, у трех — проводилась ПХТ.

Течение беременности у пациенток с ЛХ в анамнезе осложнялось умеренной (3/16 (18,75%)) и тяжелой (1/16 (6,25%)) преэклампсией, анемией (3/16 (18,75%)) и угрозой преждевременных родов (25% (4/16)). Своевременные вагинальные роды были у 12/16 (75%) пациенток, кесарево сечение у 4/16 (25%). Масса новорожденных составила от 1690 до 4080 г (в среднем  $3250 \pm 75$  г).

Репродуктивные потери во время анализируемой беременности составили 1/20 (5%) и были представлены случаем внутриутробной гибели одного плода при монохориальной диамниотической двойне. Пациентка была родоразрешена в 37 нед.

Из четырех женщин с манифестацией ЛХ на фоне текущей беременности у трех развилась анемия и у двух — угроза преждевременных родов. Во всех случаях беременность завершилась вагинальными срочными родами, с массой новорожденных от 2960 до 3500 г ( $3055 \pm 90$  г). Средняя кровопотеря в родах не отличалась по величине таковой у здоровых женщин и составила  $420,0 \pm 75,5$  мл. Осложнений в послеоперационном и послеродовом периоде не было ни у одной родильницы.



**Рисунок.** Данные УЗИ аксиальных лимфатических узлов у беременной с ЛХ.

1 — D = 2,86 см; 2 — D = 1,74 см; 3 — D = 2,48 см; 4 — D = 2,37 см; 5 — D = 2,49

**Figure.** Axillary ultrasound in a pregnant female patient with HL.

1 — D = 2,86 cm; 2 — D = 1,74 cm; 3 — D = 2,48 cm; 4 — D = 2,37 cm; 5 — D = 2,49

## ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая картина классической ЛХ во время беременности аналогична таковой у небеременных и может включать лимфаденопатию, симптомы интоксикации, признаки сдавления органов средостения и зуд кожи. Диагностика основывается на гистологическом исследовании биопсии лимфатического узла, при этом предпочтительно проводить эксцизионную биопсию, так как тонкоигольная аспирационная биопсия недостаточна для установления диагноза и определения подтипа опухоли. Стадирование проводится на основании результатов МРТ грудной и брюшной полости в соответствии с критериями Лугано.

Лечение ЛХ следует отложить до II–III триместра или перенести на послеродовой период. Большинству женщин с диагнозом ЛХ, выявленной в I триместре, рекомендуется прерывание беременности (уровень 1С).

Специфическая терапия начинается со II триместра и чаще всего включает применение схемы ABVD, лучевая терапия назначается только в исключительных случаях (уровень 2С).

При бессимптомном течении у клинически стабильных пациенток с наддиафрагмальной локализацией заболевания химиотерапию можно отложить до послеродового периода (уровень 2С). В нашем исследовании из четырех пациенток с впервые диагностированной при беременности ЛХ химиотерапия была отложена в одном случае, трем пациенткам проводилось лечение по схеме ВЕАСОРР-14 (этопозид, доксорубин, циклофосфамид, винкристин, блеомицин, прокарбазин или декрбазин, преднизолон).

Применение химиопрепаратов во II и III триместрах ассоциировано с задержкой роста плода, преждевременными родами, мертворождением, низким весом при рождении и нарушением когнитивных функций. В нашем исследовании во всех случаях пациентки были родоразрешены в срок, задержки роста плода и гипотрофии новорожденных выявлено не было.

Родоразрешение пациенток с ЛХ проводится в сроки, максимально приближенные к доношенности. Кесарево сечение проводится только по акушерским показаниям.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наш собственный опыт ведения беременности у женщин с ЛХ и родоразрешения в целом согласуется с мировым опытом. При наступлении беременности на фоне стойкой ремиссии значимых отличий в частоте развития акушерских осложнений, сроках и методах родоразрешения от среднестатистических показателей нет. При впервые выявленном заболевании врачебная тактика зависит от стадии болезни и срока гестации. В нашем исследовании у части беременных стартовая химиотерапия была отложена на послеродовой период в связи с благоприятным прогнозом. У части пациенток со II триместра проводилась химиотерапия.

## Литература / References

1. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2018.

[Malignant neoplasms in Russia in 2017 (morbidity and mortality). Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V., eds. M.: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIITS radiologii" Minzdrava Rossii; 2018 (in Russ.)].

2. Swerdlow S.H. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., et al., eds. 4<sup>th</sup> ed, revised. France: International Agency for Research in Cancer (IARC); 2017.

3. Evens A.M., Advani R., Press O.W. et al. Lymphoma occurring during pregnancy: antenatal therapy, complications, and maternal survival in a multicenter analysis. *J Clin Oncol.* 2013;31(32):4132–4139. DOI: 10.1200/JCO.2013.49.8220.

4. Cohen-Kerem R., Railton C., Oren D. et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am J Surg.* 2005;190(3):467–473. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2005.03.033.

5. Kanal E., Barkovich A.J., Bell C. et al. ACR guidance document for safe MR practices: 2007. *AJR Am J Roentgenol.* 2007;188(6):1447–1474. DOI: 10.2214/AJR.06.1616.

6. Maggen C., Dierickx D., Lugtenburg P. et al. Obstetric and maternal outcomes in patients diagnosed with Hodgkin lymphoma during pregnancy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Haematol.* 2019;6(11):e551–e561. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30195-4.

7. Rizack T., Mega A., Legare R., Castillo J. Management of hematological malignancies during pregnancy. *Am J Hematol.* 2009;84(12):830–841. DOI: 10.1002/ajh.21547.

8. Brewer M., Kueck A., Runowicz C.D. Chemotherapy in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2011;54(4):602–618. DOI: 10.1097/GRF.0b013e318236e9f9.

9. Anatolian Medical Oncology Society Group; Ustaalioglu B.B., Gumus M. et al. Malignancies diagnosed during pregnancy and treated with chemotherapy or other modalities (review of 27 cases): multicenter experiences. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(5):698–703. DOI: 10.1111/igc.0b013e3181daaf3e.

10. Amant F., Vandembroucke T., Verhecke M. et al. Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med.* 2015;373(19):1824–1834. DOI: 10.1056/NEJMoa1508913.

11. Avilés A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. *Clin Lymphoma.* 2001;2(3):173–177. DOI: 10.3816/clm.2001.n.023.

12. Eyre T.A., Lau I.J., Mackillop L., Collins GP. Management and controversies of classical Hodgkin lymphoma in pregnancy. *Br J Haematol.* 2015;169(5):613–630. DOI: 10.1111/bjh.13327.

13. Bachanova V., Connors J.M. How is Hodgkin lymphoma in pregnancy best treated? ASH evidence-based review 2008. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;33–34. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.33.

14. Connors J.M. Challenging problems: coincident pregnancy, HIV infection, and older age. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2008;334–339. DOI: 10.1182/asheducation-2008.1.334.

15. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.* 2004;5(5):283–291. DOI: 10.1016/S1470-2045(04)01466-4.

16. Kal H.B., Struikmans H. Radiotherapy during pregnancy: fact and fiction. *Lancet Oncol.* 2005;6(5):328–333. DOI: 10.1016/S1470-2045(05)70169-8.

17. Amant F., Van Calsteren K., Halaska M.J. et al. Long-term cognitive and cardiac outcomes after prenatal exposure to chemotherapy in children aged 18 months or older: an observational study. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):256–264. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70363-1.

18. Назаренко Т.А., Сухих Г.Т. Сохранение репродуктивной функции онкологических больных. М.: МЕДпресс-информ; 2022:103–111. [Nazarenko T.A., Sukhikh G.T. Preserving the reproductive function of cancer patients. M.: MEDpress-inform; 2022:103–111 (in Russ.)].

19. Клиническая онкогематология. Под ред. Волковой М.А. М.: Медицина; 2001:314–335. [Clinical oncohematology. Volkova M.A. M.: Meditsina; 2001:314–335 (in Russ.)].

20. Демина Е.А., Сусулева Н.А., Каверзнева М.М. и др. Течение лимфогранулематоза после родов у женщин в стадии полной ремиссии. *Вестник ОНЦ АМН России.* 1995;1:39–42.

[Demina Ye.A., Susuleva N.A., Kaverzneva M.M. et al. The course of lymphogranulomatosis after childbirth in women in complete remission. *Vestnik ONTS AMN Rossii.* 1995;1:39–4 (in Russ.)].

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

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

**Данелян Соня Жоровна** — к.м.н., заместитель главного врача по акушерству и гинекологии ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8; ORCID iD 0000-0002-8594-6406.

**Боровкова Екатерина Игоревна** — д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

**Нагайцева Елена Анатольевна** — к.м.н., заведующая отделением ультразвуковой диагностики родильного дома ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8.

**Сарахова Джамиля Хажбаровна** — к.м.н., заведующая отделением патологии беременных родильного дома ГБУЗ «ММКЦ «Коммунарка» ДЗМ»; 108814, Россия, г. Москва, пос. Сосенское, п. Коммунарка, ул. Сосенский стан, д. 8.

**Боровков Иван Максимович** — врач-онколог, аспирант кафедры постдипломного образования врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; 115478, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 23; ORCID iD 0000-0002-2017-8047.

**Гусева Марина Сергеевна** — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»; 127644, Россия, г. Москва, ул. Лобненская, д. 10; ORCID iD 0000-0003-4653-2208.

**Контактная информация:** Боровкова Екатерина Игоревна, e-mail: [Katyanikitina@mail.ru](mailto:Katyanikitina@mail.ru).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 15.09.2023.

**Поступила после рецензирования** 07.10.2023.

**Принята в печать** 28.10.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

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

**Sonya Zh. Danelyan** — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Medical Officer of Obstetrics and Gynecology, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosneskii stan, Kommunarka settlement, Sosenskoe settlement, Moscow, 108814, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8594-6406.

**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, 117997, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

**Elena A. Nagaytseva** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Diagnostic Ultrasound of the Maternity Hospital, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosneskii stan, Kommunarka settlement, Sosenskoe settlement, Moscow, 108814, Russian Federation.

**Jamilya Kh. Sarakhova** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Pregnancy Pathology of the Maternity Hospital, Moscow Multidisciplinary Clinical Center "Kommunarka"; 8, Sosneskii stan, Kommunarka settlement, Sosenskoe settlement, Moscow, 108814, Russian Federation.

**Ivan M. Borovkov** — oncologist, postgraduate student of the Department of Postgraduate Medical Education, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 23, Kashirskoye highway, Moscow, 115478, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2017-8047.

**Marina S. Guseva** — obstetrician-gynecologist, V.V. Veresaev City Clinical Hospital; 10, Lobnenskaya str., Moscow, 127644, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4653-2208.

**Contact information:** Ekaterina I. Borovkova, e-mail: [Katyanikitina@mail.ru](mailto:Katyanikitina@mail.ru).

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

**There is no conflict of interest.**

**Received** 15.09.2023.

**Revised** 07.10.2023.

**Accepted** 28.10.2023.

20–22 февраля  
2024 года



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

IV

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России (Москва, ул. Академика Опарина, 4)

Научно-практическая конференция  
с международным участием

НАЦИОНАЛЬНЫЙ И МЕЖДУНАРОДНЫЙ  
ОПЫТ ОХРАНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО  
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ И МОЛОДЕЖИ

ПРЕДСЕДАТЕЛИ  
ОРГКОМИТЕТА  
КОНФЕРЕНЦИИ:

**Г.Т. Сухих**

академик РАН, д.м.н., профессор

**Е.В. Уварова**

член-корреспондент РАН, д.м.н.,  
профессор

**А.Ю. Павлов**

д.м.н., профессор



Подробная информация  
и регистрация на сайте:  
[www.medexpo.ru](http://www.medexpo.ru)

 МЕДИ Экспо

На конференции будут рассмотрены вопросы организации оказания специализированной гинекологической, уро-андрологической медицинской помощи при невоспалительных и воспалительных заболеваниях половых органов у девочек и мальчиков. Важным аспектом программы конференции будут вопросы коррекции и реабилитации детей, подростков и молодежи с отклонениями физиологического полового развития, с нарушениями функционального состояния репродуктивной системы. Акцент научной программы будет сделан на разработанные новаторские терапевтические и хирургические технологии восстановления функции половых и смежных органов при нарушениях, травмах и пороках их развития, при доброкачественных и злокачественных новообразованиях половых органов и молочных желез, на визуальную и лабораторную диагностику, особенности анестезии и реанимации в детском и подростковом возрасте.

К участию в конференции приглашаются специалисты, оказывающие медицинскую помощь детям и молодежи: гинекологи, детские урологи-андрологи, урологи, генетики, эндокринологи, хирурги, анестезиологи-реаниматологи, психотерапевты, медицинские психологи, педиатры, терапевты, онкологи, врачи по гигиене детей и подростков, врачи общей практики (семейные врачи), специалисты из России, стран СНГ, зарубежные ученые из авторитетных университетов, клиник и медицинских центров.

В рамках научно-практической конференции состоится совещание главных специалистов гинекологов детского и юношеского возраста и детских урологов-андрологов, а также конкурс молодых ученых.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-12

## Герпесвирусные инфекции в формировании эпизодов ОРВИ у детей

Т.А. Руженцова<sup>1,2</sup>, Р.В. Попова<sup>3</sup>, А.А. Гарбузов<sup>1</sup>, Е.К. Шушакова<sup>4</sup>, И.Н. Халястов<sup>2,5</sup>,  
Н.А. Мешкова<sup>6</sup>

<sup>1</sup>ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора, Москва, Россия

<sup>2</sup>Московский медицинский университет «Реавиз», Москва, Россия

<sup>3</sup>ГБУЗ Московской области «Мытищинская ОКБ», Мытищи, Россия

<sup>4</sup>ООО «ГЦМИ», Москва, Россия

<sup>5</sup>ФБУ Центр реабилитации СФР РФ «Вольгинский», Машиностроитель, Россия

<sup>6</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить частоту выявления активности вирусов группы герпеса у детей с симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) для определения оптимальной тактики выбора терапии.

**Материал и методы:** в исследование было включено 1120 детей в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст 7,48±3,91 года), наблюдавшихся амбулаторно (n=650) или госпитализированных (n=379) в связи с отсутствием улучшения на 3-й день от момента появления первых симптомов ОРВИ (n=1029) или в связи с выявленным осложнением (n=91). Выявление ДНК вирусов группы герпеса проводили в мазках из зева методом ПЦР. С помощью иммуноферментного анализа оценивали уровни антител IgG, IgM, IgA.

**Результаты исследования:** наличие антител IgG хотя бы к одному из вирусов группы герпеса было выявлено у 1097 (97,9%) пациентов, в группе детей старше 6 лет у всех 723 (100%) человек. Наличие ДНК вирусов группы герпеса в мазках с задней стенки глотки и миндалин выявлено у 234 (20,9%) детей: у 178 (15,9%) — изолированно, у 56 (5,0%) — в различном сочетании. Антитела IgM к вирусу Эпштейна — Барр и к цитомегаловирусу выявляли во всех случаях при наличии ДНК этих вирусов в крови. ДНК вируса простого герпеса не было выявлено ни в одном случае. Однако у 63 (5,6%) детей были обнаружены антитела: IgA у 57 (5,1%) и IgM у 6 (0,5%) детей.

**Выводы:** у детей с симптомами ОРВИ в 26,5% случаев выявляются признаки активной инфекции, вызванной тем или другим типом вируса герпеса, в 5% — их сочетанием. Высокая распространенность активности вирусов группы герпеса, сопоставимая с частотой выявления сезонных респираторных вирусов, наряду с неблагоприятным влиянием на иммунную систему герпесвирусной инфекции с вероятностью формирования тяжелой соматической патологии, обуславливает необходимость при симптомах ОРВИ у детей применения препарата с широким спектром противовирусного действия — инозина пранобекса. При наличии осложнений, обусловленных вирусами группы герпеса, инозин пранобекс не вызывает отрицательной динамики показателей активности антител.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ВГЧ-6, вирус герпеса человека 6-го типа, вирус простого герпеса, вирус Эпштейна — Барр, герпес, герпесвирусная инфекция, герпетическая инфекция, ОРВИ, цитомегаловирус, инозин пранобекс, Гроприносин.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Руженцова Т.А., Попова Р.В., Гарбузов А.А., Шушакова Е.К., Халястов И.Н., Мешкова Н.А. Герпесвирусные инфекции в формировании эпизодов ОРВИ у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):399–404. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-12.

## Herpesvirus infections in ARVI episodes in children

T.A. Ruzhentsova<sup>1,2</sup>, R.V. Popova<sup>3</sup>, A.A. Garbuzov<sup>1</sup>, E.K. Shushakova<sup>4</sup>, I.N. Khalyastov<sup>2,5</sup>,  
N.A. Meshkova<sup>6</sup>

<sup>1</sup>G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Moscow Medical University "Reaviz", Moscow, Russian Federation

<sup>3</sup>Mytishchi Regional Clinical Hospital, Mytishchi, Russian Federation

<sup>4</sup>City Center for Medical Study LLC, Moscow, Russian Federation

<sup>5</sup>Rehabilitation Center of the Pension and Social Insurance Fund of the Russian Federation "Volginskii", Mashinostroitel, Russian Federation

<sup>6</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the detection rate of the herpesvirus activity in children with acute respiratory viral infection (ARVI) signs for determination of the optimal treatment tactics.

**Patients and Methods:** the study included 1120 children aged 3 to 18 years (mean age 7.48±3.91 years) who were observed on an outpatient basis (n=650) or hospitalized (n=379) due to the lack of improvement on the 3rd day after the first ARVI symptoms onset (n=1029) or due to the detected complication (n=91). The herpesvirus DNA was detected in throat swabs by PCR. Enzyme immunoassay was used to evaluate the levels of IgG, IgM, and IgA antibodies.

**Results:** the presence of IgG antibodies to at least one of the herpes viruses was detected in 1097 (97.9%) of patients: in the children group over 6 years old in 723 (100%) patients. The presence of herpesvirus DNA in smears from the posterior pharyngeal wall and tonsils was detected in 234 (20.9%) children: 178 (15.9%) — isolated, 56 (5.0%) — in various combinations. IgM antibodies to Epstein-Barr virus and cytomegalovirus were detected in all cases in the herpesvirus DNA presence in the blood. The herpes simplex virus DNA has not been detected in any case. However, antibodies were detected in 63 (5.6%) children: IgA in 57 (5.1%) and IgM in 6 (0.5%) children.

**Conclusions:** in children with ARVI symptoms, signs of an active infection caused by one or another type of herpes were detected in 26.5% of cases, and in 5% — their combination. The high prevalence of the herpesvirus activity comparable with the detection rate of seasonal respiratory viral infections, along with the adverse effect of herpesvirus infection on the immune system with the severe somatic pathology probability, necessitates the use of a drug with a wide spectrum of antiviral action for the ARVI signs in children — inosine pranobex. In the presence of complications caused by herpesvirus, inosine pranobex does not cause negative trend of antibody activity indicators, inosine pranobex, Groprinosin®.

**KEYWORDS:** HHV-6, human herpesvirus type 6, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus, herpes, herpesvirus infection, herpes infection, ARVI, cytomegalovirus, inosine pranobex, Groprinosin.

**FOR CITATION:** Ruzhentsova T.A., Popova R.V., Garbuzov A.A., Shushakova E.K., Khalyastov I.N., Meshkova N.A. Herpesvirus infections in ARVI episodes in children. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):399–404 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-12.

## ВВЕДЕНИЕ

Герпесвирусные инфекции в настоящее время чрезвычайно широко распространены среди населения всего земного шара. Признаки инфицирования выявляются более чем у 90% населения [1]. Как правило, выявляются одновременно маркеры присутствия 2–3 и более типов вирусов группы герпеса. Инфицирование в большинстве случаев происходит в детском возрасте, на что указывает высокая частота признаков первичной инфекции (впервые появившихся характерных для того или другого вируса клинических симптомов, выявления низкоавидных антител — иммуноглобулинов (immunoglobulin, Ig) класса G).

Проведенные исследования подтверждают, что именно вирусы группы герпеса становятся основной причиной роста частоты острых респираторных инфекций у детей [2]. Хорошо известно иммуносупрессивное действие герпесвирусов. После инфицирования клетки человека вирус герпеса блокирует экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости 1-го класса (major histocompatibility complex), блокируя презентацию антигена, что приводит к снижению активности цитотоксического ответа [3]. Также описано нарушение созревания дендритных клеток. Инфицированные дендритные клетки не могут полноценно стимулировать выработку цитокинов и нечувствительны к хемокинам [3]. При инфицировании В- и Т-лимфоцитов происходит вначале нарушение их функции, а затем гибель. Показано, что вирусы герпеса могут реплицироваться и в незрелых моноцитах. Чем активнее герпесвирусная инфекция, тем более выражено поражение гранулоцитов с развитием нейтропении [4]. Дополнительным неблагоприятным механизмом является выработка антагонистов интерферона, что обуславливает снижение уровней спонтанного и индуцированного интерферона у пациентов.

Очевидно, что чем активнее репликация, тем больше иммунокомпетентных клеток разрушается, выше вероятность инфицирования любым циркулирующим в данный момент возбудителем, больше вероятность развития осложнений и длительного течения за счет активизации собственной условно-патогенной флоры и присоединения других инфекционных агентов, распространяющихся от окружающих людей (как внутрибольничное, так и внутрисемейное инфицирование). Отсутствие своевременной эффективной терапии становится причиной тяжелой па-

тологии: энцефалитов, миокардитов, гепатитов, онкологических заболеваний, аутоиммунной патологии и др. [1, 4, 5]. В настоящее время с активной инфекцией, вызванной вирусом простого герпеса, связывают рост числа случаев болезни Альцгеймера во всем мире, в первую очередь у людей трудоспособного возраста, а также бесплодия с неэффективностью экстракорпорального оплодотворения [6, 7]. Активная инфекция, вызванная вирусом Эпштейна — Барр, может проявиться менингоэнцефалитом, миокардитом, гепатитом [1, 8–10]. Следствием цитомегаловирусной инфекции также могут быть миокардиты, васкулиты, поражения нервной системы и желудочно-кишечного тракта [5]. Вирусы герпеса 6, 7, 8-го типов и недавно отнесенный к вирусам, способным вызывать заболевания у человека, 9-й тип до сих пор изучены недостаточно. Среди них наиболее изучен вирус герпеса человека 6-го типа (ВГЧ-6), который ассоциируется с фарингитами, внезапной экзантемой и фебрильными судорогами у детей [11]. Вместе с тем имеются сведения о его способности вызывать энцефалиты, миокардиты, гепатиты, гломерулонефриты, онкологическую патологию [12, 13].

В то же время наиболее частым проявлением инфекций, вызванных ВГЧ-6 как А, так и В, цитомегаловирусом и вирусом Эпштейна — Барр, остается симптоматика острой респираторной инфекции с симптомами тонзиллофарингита. Нередко при вирусных тонзиллофарингитах может быть обнаружен и вирус простого герпеса (как 1-го, так и 2-го типа) [14]. На сегодняшний день не вызывает сомнений значительная роль герпесвирусов в формировании хронической патологии ЛОР-органов, связанной с гипертрофией глоточной миндалины: хронических рецидивирующих отитов, аденоидитов, тонзиллитов [15]. При этом большой проблемой остаются низкий уровень осведомленности врачей о проявлениях активных герпесвирусных инфекций, отсутствие настороженности в повседневной клинической практике и, как следствие, отсутствие своевременной целенаправленной терапии.

В связи с этим одним из актуальных вопросов является оценка вклада вирусов группы герпеса в формирование неспецифических проявлений острых респираторных инфекций.

**Цель исследования:** оценить частоту выявления признаков активности вирусов группы герпеса у детей с симптомами острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ) для определения оптимальной тактики выбора терапии.



## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 1120 детей в возрасте от 3 до 18 лет (средний возраст  $7,48 \pm 3,91$  года), наблюдавшихся амбулаторно ( $n=650$ ) или госпитализированных ( $n=379$ ) в связи с отсутствием улучшения на 3-й день от момента появления первых симптомов ОРВИ ( $n=1029$ ) или в связи с выявленным осложнением ( $n=91$ ) в период с сентября 2022 г. по август 2023 г. Основными проявлениями были острый назофарингит у 814 (73%) пациентов и тонзиллофарингит у 306 (27%). У 125 (11%) пациентов отмечали острый бронхит, у 108 (9,6%) — острый аденоидит, у 38 (3,4%) — острый ларингит. Среди осложнений были выявлены: острый средний отит у 34 (3%) детей, острый синусит у 22 (2%), пневмония у 12 (1%), реактивный артрит у 9 (0,8%), миокардит у 7 (0,6%) и еще у 7 (0,6%) — ларингостеноз. При обнаружении клинических и/или лабораторных признаков бактериальной инфекции, а также при подтверждении COVID-19 пациентов в исследование не включали.

У всех пациентов детекцию ДНК вирусов простого герпеса 1 и 2-го типов, вируса Эпштейна — Барр, цитомегаловируса и ВГЧ-6 проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с помощью наборов «АмплиСенс» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) в мазках, взятых со слизистой оболочки миндалин и задней стенки глотки, а также в крови (сыворотка и клетки крови). Исследование проводили в соответствии с инструкцией по применению. Для выделения ДНК из образцов использовали набор реагентов «ДНК-сорб-С» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора) также в соответствии с инструкцией по применению. Осуществляли детекцию сезонных респираторных вирусов: гриппа А и В, риновирусов, парагриппа, аденовирусов, респираторно-синцитиальных вирусов, сезонных коронавируса, бокавирусов, метапневмовирусов в мазках из носоглотки с помощью наборов «АмплиСенс» (ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора).

Дополнительно проводили анализ сыворотки крови на наличие IgG ко всем детектируемым с помощью ПЦР вирусам, IgA и IgM к вирусу простого герпеса, IgM к цитомегаловирусу, IgM к капсидному антигену (VCA) вируса Эпштейна — Барр с помощью иммуноферментного анализа (тест-системы DiaSorin, Италия).

Все родители, а также подростки старше 14 лет подписывали информированное согласие на предоставление обезличенных данных медицинской документации для научных исследований и последующих публикаций. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом.

Статистическую обработку данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica, версия 12. Рассчитывали средние значения  $M$ , стандартное отклонение  $SD$ , частоту встречаемости качественного показателя в выборке. Статистическую значимость различий между показателями в сравниваемых группах оценивали с помощью критерия  $\chi^2$  Пирсона.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие антител IgG хотя бы к одному из вирусов группы герпеса было выявлено у 1097 (97,9%) пациентов, в группе детей старше 6 лет — у всех 723 (100%) человек. Наличие ДНК вирусов группы герпеса в мазках с задней стенки глот-

ки и миндалин было выявлено у 234 (20,9%) детей: у 178 (15,9%) — изолированно, у 56 (5,0%) — в различном сочетании. ДНК ВГЧ-6 выявлена у 131 (11,7%) ребенка изолированно, у 38 (3,4%) — в сочетании с вирусом Эпштейна — Барр, у 9 (0,8%) — в сочетании с цитомегаловирусом; вирус Эпштейна — Барр — у 50 (4,5%) детей изолированно, у 47 (4,2%) — в сочетании с другими вирусами: с ВГЧ-6 у 38 (3,4%), с цитомегаловирусом у 9 (0,8%). ДНК цитомегаловируса выявили у 24 (2,1%) детей, в том числе изолированно у 6 (0,5%). ДНК вирусов в крови выявляли несколько реже: ВГЧ-6 у 50 (4,5%) детей, вируса Эпштейна — Барр у 24 (2,1%), цитомегаловируса у 5 (0,4%).

Антитела IgM к вирусу Эпштейна — Барр и к цитомегаловирусу выявляли во всех случаях при наличии ДНК этих вирусов в крови, а при выявлении ДНК вируса на слизистой оболочке носоглотки в отсутствие вируса в крови — только у 21 (31%) ребенка.

Наличия ДНК вируса простого герпеса не было выявлено ни в одном случае: ни в мазках из зева, ни в крови даже у детей с пузырьковыми высыпаниями вокруг рта и носа. Однако у 63 (5,6%) детей были обнаружены антитела: IgA у 57 (5,1%) и IgM у 6 (0,5%) детей. Ни в одном случае не было одновременного выявления IgA и IgM к вирусам простого герпеса.

Среди других возбудителей у 143 (12,8%) детей были выявлены вирусы гриппа А или В, у 100 (8,9%) — риновирусы, у 41 (3,7%) — респираторно-синцитиальные вирусы, у 34 (3,0%) — аденовирусы, у 26 (2,3%) — другие сезонные вирусы, какие-либо сочетания — у 55 (4,9%) больных.

Сочетание вирусов группы герпеса с сезонными респираторными вирусами было выявлено у 157 (14%) пациентов.

Таким образом, признаки активности вирусов группы герпеса (наличие ДНК вирусов группы герпеса на слизистой оболочке задней стенки глотки и миндалин, а также в крови, положительные результаты диагностики на наличие антител IgM или IgA) были выявлены у 297 (26,5%) детей. Частота выявления признаков активности вирусов группы герпеса была сопоставима с частотой выявления РНК или ДНК сезонных респираторных вирусов (у 289 (25,8%) детей,  $p > 0,05$ ). Вместе с тем в большинстве случаев на практике нет возможности быстро получить результаты лабораторного обследования и по ним назначить терапию. Учитывая высокий уровень распространенности как вирусов группы герпеса, так и сезонных респираторных вирусов, негативное влияние герпесвирусных инфекций на иммунную систему с повышением восприимчивости к различным возбудителям при отсутствии своевременного подавления активности, необходимо назначать терапию противовирусными препаратами широкого спектра действия. При этом очевидно, что нужно выбирать те лекарственные средства, которые имеют доказанную эффективность как против сезонных респираторных вирусов, так и против вирусов группы герпеса. Таким спектром действия обладает инозин пранобекс.

Доказано прямое противовирусное действие инозина пранобекса, реализующееся путем взаимодействия с рибосомами инфицированных клеток с последующим ингибированием вирусной нуклеиновой кислоты и дигидроптератсинтетазы, что сопровождается подавлением репликации ДНК- и РНК-содержащих вирусов. Одновременно с этим лекарственное средство усиливает подавленный вирусами синтез мРНК лимфоцитов, что восстанавливает продукцию лимфоцитами  $\alpha$ - и  $\gamma$ -интерферонов. Благодаря такому комплексному механизму действия при применении инозина

пранобекса снижается число осложнений и повторных эпизодов респираторных инфекций, очевидно связанных с подавлением иммунокомпетентных клеток вирусами группы герпеса [16–18]. Отличительной особенностью этого лекарственного средства является действие не только против вирусов простого и опоясывающего герпеса, но и высокая эффективность против ВГЧ-6, цитомегаловируса и вируса Эпштейна — Барр, против которых другие известные средства, например хорошо изученные ациклические нуклеозиды, малоэффективны или вовсе не проявляют ожидаемого действия.

С учетом результатов ранее проведенных исследований большинству обследованных нами пациентов лечащими врачами был назначен Гроприносин® (инозин пранобекс) в форме таблеток или сиропа в соответствии с инструкцией по применению — по 50 мг/кг в сутки, разделенных на 3–4 приема, в течение 5–14 дней. Курс завершали через 2 дня после купирования симптомов. Повторные курсы назначали через 8 дней при сохранении симптоматики на фоне положительной динамики. Во всех случаях, в соответствии с клинической картиной и (реже) данными общеклинических лабораторных обследований, назначали средства для орошения горла и носа, жаропонижающие, при необходимости — муколитики. Антибактериальная терапия назначалась только при признаках бактериальной инфекции, в сочетании с противовирусной терапией — при наличии признаков и бактериальной, и вирусной инфекции.

Особое внимание было уделено детям с признаками реактивного артрита (с жалобами на боли в суставах, признаками синовита по данным УЗИ суставов,  $n=9$ ) и миокардита (по данным ЭКГ, ЭхоКГ, наличию антител к миокарду и повышению уровня тропонина I и/или МВ-креатинкиназы,  $n=7$ ). Анамнез пациентов указывал на продолжительную, от 1 года до 7 лет, активную герпесвирусную инфекцию, что могло стать причиной формирования аутоиммунной патологии, проявившейся впервые на фоне симптомов ОРВИ. Во всех этих случаях были обнаружены те или иные признаки активной инфекции, связанной с ВГЧ-6 (7 случаев), вирусом Эпштейна — Барр (6 случаев) или цитомегаловирусом (3 случая). После первого (из трех курсов, которые получили дети с признаками артрита или миокардита) курса препарата Гроприносин®, продолжавшегося в течение 10 дней, в сыворотке крови не было обнаружено нарастания активности антимиеокардиальных антител, не было случаев появления ранее отсутствовавших маркеров аутоиммунной патологии (ревматоидного фактора, антинуклеарного фактора (анти-ДНК), волчаночного антикоагулянта, антител к цитруллинсодержащему пептиду, антител к цитоплазме нейтрофилов). У 3 детей выявленные в начале заболевания антитела к миокарду (2 ребенка) и антитела к цитруллинсодержащему пептиду (1 ребенок) отсутствовали уже после первого курса препарата. При наличии признаков активности вирусов через 5–8 дней курс лечения повторяли. В этой группе пациентов устойчивый клинический результат был получен после трех курсов препарата Гроприносин® по 10 дней. По результатам клинического анализа крови, среди детей, у которых до начала терапии отмечали нейтропению, лимфопению и лейкопению, наблюдали нарастание количества нейтрофилов, лимфоцитов и лейкоцитов до референтных значений. У пациентов, имевших лимфоцитоз в периферической крови, также была зарегистрирована нормализация показателей абсолютного

и относительного числа лимфоцитов или устойчивая тенденция к их снижению. В то же время следует подчеркнуть необходимость оценки активности того или иного вируса в подобных случаях лечения сложной, потенциально жизнеугрожающей патологии.

Таким образом, наблюдение подтвердило высокую, сопоставимую с выявляемостью сезонных респираторных вирусов распространенность признаков активности вирусов группы герпеса среди детей с симптомами ОРВИ, необходимость применения противовирусных препаратов с широким спектром действия против РНК- и ДНК-содержащих вирусов, а также безопасность применения инозина пранобекса при развитии осложнений.

## Выводы

1. У детей с симптомами ОРВИ в 26,5% случаев выявляются признаки активной инфекции, вызванной тем или другим типом вируса герпеса, в 5% — их сочетанием.
2. Высокая распространенность активности вирусов группы герпеса, сопоставимая с частотой выявления сезонных респираторных вирусов, наряду с данными о неблагоприятном влиянии на иммунную систему герпесвирусной инфекции с вероятностью формирования тяжелой соматической патологии, обуславливает необходимость при симптомах ОРВИ у детей применения препарата с широким спектром противовирусного действия — инозина пранобекса (Гроприносин®).
3. При наличии осложнений, обусловленных вирусами группы герпеса, Гроприносин® не вызывает отрицательной динамики показателей активности антител. ▲

## Литература / References

1. Марданлы С.Г., Симонова Е.Г., Симонов В.В. Герпесвирусные инфекции: этиология и патогенез, клиника и лабораторная диагностика, эпидемиология и профилактика. Орехово-Зуево: Государственный гуманитарно-технологический университет; 2020. [Mardanly S.G., Simonova Ye.G., Simonov V.V. Herpesvirus infections: etiology and pathogenesis, clinical picture and laboratory diagnosis, epidemiology and prevention. Orekhovo-Zuevo: Gosudarstvennyy gumanitarno-tekhnologicheskij universitet; 2020 (in Russ.)].
2. Боковой А.Г., Егоров А.И. Герпесвирусные инфекции у детей и родителей: Учебное пособие для студентов, врачей-педиатров, инфекционистов, иммунологов. М.: Центр стратегической конъюнктуры; 2014. [Bokovoy A.G., Yegorov A.I. Herpesvirus infections in children and parents: A textbook for students, pediatricians, infectious disease specialists, immunologists. M.: Tsentr strategicheskoy konyunktury; 2014 (in Russ.)].
3. Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е., Шубелко Р.В. Коррекция цитокиновых нарушений у пациентов с хронической рецидивирующей герпесвирусной инфекцией. Фарматека. 2014;10:48–54. [Zuykova I.N., Shul'zhenko A.Ye., Shchubelko R.V. Correction of cytokine disorders in patients with chronic recurrent herpesvirus infection. Farmateka. 2014;10:48–54 (in Russ.)].
4. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей. 2-е изд., перераб. и дополн. СПб.: СпецЛит; 2013. [Isakov V.A., Arkhipova Ye.I., Isakov D.V. Human herpesvirus infections: a guide for doctors. 2<sup>nd</sup> ed., revised. SPb.: SpetsLit; 2013 (in Russ.)].
5. Руженцова Т.А. Гастроэнтерологические маски сердечно-сосудистой патологии. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2016;130(6):114–117.

- [Ruzhentsova T.A. Gastroenterological masks for cardiovascular pathology. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016;130(6):114–117 (in Russ.).]
6. Cairns D.M., Rouleau N., Parker R.N. et al. A 3D human brain-like tissue model of herpes-induced Alzheimer's disease. *Sci Adv*. 2020;6(19):eaay8828. DOI: 10.1126/sciadv.aay8828.
7. Шушакова Е.К., Руженцова Т.А., Николаева С.В. Механизмы влияния вирусов простого герпеса при неразвивающейся беременности. *Инфекционные болезни*. 2019;17(3):15–19. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-15-19.
- [Shushakova Ye.K., Ruzhentsova T.A., Nikolayeva S.V. Mechanisms underlying the effects of herpes simplex virus on missed miscarriages. *Infektsionnyye bolezni*. 2019;17(3):15–19 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-3-15-19.
8. Шушакова Е.К., Мешкова Н.А., Хавкина Д.А. и др. Значение вируса простого герпеса в развитии бесплодия у семейных пар. *Медицинский алфавит*. 2021;32:16–19. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-32-16-19.
- [Shushakova Ye.K., Meshkova N.A., Khavkina D.A. et al. The importance of the herpes simplex virus in the development of infertility in married couples. *Meditsinskiy alfavit*. 2021;32:16–19 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-32-16-19.
9. Dunmire S.K., Hogquist K.A., Balfour H.H. Infectious Mononucleosis. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):211–240. DOI: 10.1007/978-3-319-22822-8\_9.
10. Guerriero C., Moretta G., Bersani G. et al. Epstein-Barr virus-related cutaneous necrotizing vasculitis in a girl heterozygous for factor V Leiden. *J Dermatol Case Rep*. 2017;11(2):25–28. DOI: 10.3315/jdcr.2017.1245.
11. Мелехина Е.В., Николаева С.В., Солдатова Е.Ю. и др. Место инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6А/В, в детской популяции. *РМЖ*. 2019;10:17–21.
- [Melekhina E.V., Nikolaeva S.V., Soldatova E.Yu. et al. Human herpesvirus 6 variant A/B infections in child population. *RMJ*. 2019;10:17–21 (in Russ.).]
12. Flamand L., Lautenschlager I., Krueger G., Ablashi D. Human herpesviruses HHV-6A, HHV-6B, and HHV-7. *Diagnosis and clinical management*. 3<sup>rd</sup> ed. USA: Elsevier, 2014.
13. Савенкова М.С., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н. и др. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинико-лабораторного наблюдения. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(6):45–54. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-45-54.
- [Savenkova M.S., Isayeva Ye.I., Vetrova Ye.N. et al. The importance of antiviral therapy for respiratory infections in children: analysis of clinical and laboratory observation. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022;17(6):45–54 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-45-54.
14. Исаков Д.В., Исаков В.А. Простой и опоясывающий герпес (клиника, лечение и профилактика): руководство для врачей. СПб.: СпецЛит; 2021.
- [Isakov D.V., Isakov V.A. Herpes simplex and herpes zoster (clinic, treatment and prevention): a guide for doctors. SPb.: SpetsLit; 2021 (in Russ.).]
15. Халиуллина С.В., Анохин В.А., Халиуллина К.Р., Покровская Е.М. Распространенность герпесвирусных инфекций у детей с гипертрофией глоточной миндалины. *Рос вестн перинатол и педиатр*. 2018;63(5):162–166. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-162-166.
- [Khaliullina S.V., Anokhin V.A., Khaliullina K.R., Pokrovskaya E.M. The Prevalence of Herpes Virus Infections in Children with Hypertrophy of the Glutal Mandaline. *Ros Vestn Perinatol i Pediatr*. 2018;63(5):162–166 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-5-162-166.
16. Руженцова Т.А., Плоскирева А.А., Алошина Н.И. и др. Возможности повышения эффективности терапии острых респираторных вирусных инфекций различной этиологии у детей. *Инфекционные болезни*. 2019;17(2):46–52. DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-46-52.
- [Ruzhentsova T.A., Ploskireva A.A., Aloshina N.I. Possibilities for increasing the effectiveness of therapy for acute respiratory viral infections of various etiologies in children. *Infektsionnyye bolezni*. 2019;17(2):46–52 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2019-2-46-52.
17. Колосова Н.Г., Шаталова С.И. Правильный алгоритм лечения ОРВИ в детском возрасте. *Медицинский совет*. 2017;19:158–161. DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-158-161.
- [Kolossova N.G., Shatalina S.I. Correct algorithm of arvi treatment in pediatric patients. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(19):158–161 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2017-19-158-161.
18. Савенкова М.С., Исаева Е.И., Ветрова Е.Н. и др. Значение противовирусной терапии при респираторных инфекциях у детей: анализ клинико-лабораторного наблюдения. *Вопросы практической педиатрии*. 2022;17(6):45–54. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-45-54.
- [Savenkova M.S., Isayeva Ye.I., Vetrova Ye.N. et al. The importance of antiviral therapy for respiratory infections in children: analysis of clinical and laboratory observation. *Voprosy prakticheskoy pediatrii*. 2022;17(6):45–54 (in Russ.). DOI: 10.20953/1817-7646-2022-6-45-54.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Руженцова Татьяна Александровна** — д.м.н., заместитель директора по клинической работе ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; 125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней Московского медицинского университета «Реавиз»; 125466, Россия, г. Москва, ул. Соколово-Мещерская, д. 29; ORCID iD 0000-0002-6945-2019.

**Попова Раиса Викторовна** — врач-инфекционист, заведующая инфекционным отделением для детей ГБУЗ Московской области «Мытищинская ОКБ»; 141009, Россия, г. Мытищи, ул. Коминтерна, д. 24; ORCID iD 0000-0003-3324-3554.

**Гарбузов Александр Александрович** — м.н.с. клинического отдела ФБУН МНИИЭМ им. Г.Н. Габричевского Роспотребнадзора; 125212, Россия, г. Москва, ул. Адмирала Макарова, д. 10; ORCID iD 0000-0002-3378-8418.

**Шушакова Екатерина Константиновна** — главный врач ООО «ГЦМИ»; 117648, Россия, г. Москва, мкр. Северное Чертаново, д. 1А, помещ. IV; ORCID iD 0000-0003-2619-9110.

**Халястов Игорь Николаевич** — д.м.н., профессор кафедры клинической медицины постдипломного образования Московского медицинского университета «Реавиз»; 125466, Россия, г. Москва, ул. Соколово-Мещерская, д. 29; директор ФБУ Центр реабилитации СФР РФ «Вольгинский»; 601125, Россия, п. Машиностроитель; ORCID iD 0000-0002-2541-4037.

**Мешкова Наталья Андреевна** — студентка 6-го курса Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-3904-7108.

**Контактная информация:** Руженцова Татьяна Александровна, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 18.09.2023.**

**Поступила после рецензирования 09.10.2023.**

**Принята в печать 30.10.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Tatyana A. Ruzhentsova** — Dr. Sc. (Med.), Deputy Director for Clinical Work, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare; 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russian

Federation; Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Moscow Medical University "Reaviz"; 29, Sokolovo-Meshcherskaya str., Moscow, 125466, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6945-2019.

**Raisa V. Popova** — infectious diseases physician, Head of the Department of Children Infectious Diseases, Mytishchi Regional Clinical Hospital; 24, Kominerna str., Mytishchi, 141009, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3324-3554.

**Alexander A. Garbuzov** — Junior Researcher of the Clinical Department, G.N. Gabrichevsky Moscow Research Institute of Epidemiology and Microbiology of the Federal Service for the Oversight of Consumer Protection and Welfare; 10, Admiral Makarov str., Moscow, 125212, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3378-8418.

**Ekaterina K. Shushakova** — Chief Medical Officer of City Center for Medical Study LLC; 1A, room IV, Severnoye Chertanovo microdistrict, Moscow, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2619-9110.

**Igor N. Khalyastov** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Clinical Medicine of Postgraduate Education,

Moscow Medical University "Reaviz"; 29, Sokolovo-Meshcherskaya str., Moscow, 125466, Russian Federation; Director of the Rehabilitation Center of the Pension and Social Insurance Fund of the Russian Federation "Volginski"; Petushinsky district, Vladimir region, Mashinostroitel village, 601125, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2541-4037.

**Natalia A. Meshkova** — 6<sup>th</sup>-year student of the N.F. Filatov Clinical Institute of Children's Health, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3904-7108.

**Contact information:** Tatyana A. Ruzhentsova, e-mail: ruzhencova@gmail.com.

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

There is no **conflict of interest**.

**Received** 18.09.2023.

**Revised** 09.10.2023.

**Accepted** 30.10.2023.

# ГРОПРИНОСИН®

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ТАБЛЕТКИ 500 МГ №20, №30.  
СИРОП ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР 50 МГ/МЛ, 50 МЛ

ОРВИ  
ГРИПП  
ГЕРПЕС

**ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ  
С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ  
ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ\***

**БОРЕТСЯ С ВИРУСАМИ  
В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ГОДА!\***

- Противовирусный препарат широкого спектра действия (включая грипп, ОРВИ и герпес)\*
- Повышает противовирусный иммунитет\*
- Поставляется с удобным мерным шприцем для более точного дозирования

● Для детей от 3 лет\*

✓ БЕЗ  
РЕЦЕПТА

**БЕЗ**  
АРОМАТИЗАТОРОВ,  
КРАСИТЕЛЕЙ И СПИРТА



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия



БОЛЬШЕ  
ИНФОРМАЦИИ  
НА САЙТЕ  
**GROPRINOSIN®-  
RICHTER.RU**



QR КОД СО ССЫЛКОЙ  
НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
СИРОПА  
**ГРОПРИНОСИН®-  
РИХТЕР**



QR КОД СО ССЫЛКОЙ  
НА ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ  
ПО ПРИМЕНЕНИЮ  
ПРЕПАРАТА  
**ГРОПРИНОСИН®**

ТАБЛЕТКИ РУ ЛП-№(000277)-(РГ-РУ) ОТ 14.03.2023, СИРОП РУ ЛП-№(002147)-(РГ-РУ) ОТ 11.04.2023, \*ЛИСТОК-ВКЛАДЫШ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ГРОПРИНОСИН® И ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР: ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ЛИСТКУ-ВКЛАДЫШУ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ, ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА» ОГРН 1187746907226 ИНН 7706460475. ЮРИДИЧЕСКИЙ АДРЕС: 119049, Г. МОСКВА, 4-Й ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8. ТЕЛ: +7 (495) 987-18-80, E-MAIL: GRFARM@G-RICHTER.RU. ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО ОАО «ГЕДЕОН РИХТЕР» (ВЕНГРИЯ), 119049, Г. МОСКВА, 4-И ДОБРЫНИНСКИЙ ПЕР., Д. 8. ТЕЛ: +7 (495) 987-15-55, E-MAIL: CENTR@G-RICHTER.RU. WWW.GEDEONRICHTER.COM/RU/RU. РЕКЛАМА.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-13

# Влияние дополнительной нутритивной поддержки на нутритивный статус и переносимость химиотерапии у детей в реальной практике противотуберкулезного диспансера

С.Ф. Барболина<sup>1,2</sup>, А.Г. Наумов<sup>1,2</sup>, О.А. Овчинникова<sup>3</sup>, Р.Р. Бикбаев<sup>3</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ НО «НОКПД», Нижний Новгород, Россия<sup>3</sup>ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер», Астрахань, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить в условиях реальной клинической практики влияние дополнительной нутритивной поддержки (ДНП) гиперкалорийной полимерной смеси с пищевыми волокнами на нутритивный статус детей с туберкулезом (ТБ) легких, которым была начата химиотерапия (ХТ), а также возможное влияние ДНП на эффективность и переносимость ХТ.

**Материал и методы:** проведено ретроспективно-проспективное несплошное когортное поперечное исследование. В основную группу (проспективную) включено 23 ребенка с установленным диагнозом ТБ легких и недостаточной массой тела I–III степени. В группу сравнения (ретроспективную) отобрано 20 детей, которые соответствовали основным характеристикам пациентов основной группы. Пациенты основной группы помимо сбалансированной индивидуально подобранной госпитальной диеты получали ДНП гиперкалорийной полимерной смеси с пищевыми волокнами в количестве 100 мл 2 р/сут ежедневно (300 ккал/сут). Оценивали массу тела пациента, рост, толщину кожной складки в подлопаточной области, индекс массы тела (ИМТ) с конвертацией в Z-score, уровень гемоглобина, общего белка, удельный вес мочи, переносимость ХТ и переносимость продукта ДНП (в основной группе) исходно и через 3 мес.

**Результаты исследования:** исследование продемонстрировало, что применение ДНП оказывает достоверное положительное влияние на нутритивный статус (масса тела, рост, ИМТ) детей с недостаточностью питания, получавших химиотерапию ТБ легких. Применение ДНП специализированным продуктом способствовало достоверному улучшению показателей крови (увеличение уровней гемоглобина и общего белка), нормализации удельного веса мочи в отличие от группы сравнения, в которой достоверного улучшения этих показателей не достигнуто. Хорошая переносимость специализированного продукта способствовала уменьшению риска развития побочных реакций при ежедневном приеме ХТ на 65,2%, что улучшило приверженность лечению.

**Заключение:** полученные результаты подтверждают эффективность назначения ДНП детям с диагностированным ТБ легких в ходе ХТ с целью нормализации нутритивного статуса.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** туберкулез, дети, побочные реакции, дополнительная нутритивная поддержка, приверженность, эффективность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Барболина С.Ф., Наумов А.Г., Овчинникова О.А., Бикбаев Р.Р. Влияние дополнительной нутритивной поддержки на нутритивный статус и переносимость химиотерапии у детей в реальной практике противотуберкулезного диспансера. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):405–410. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-13.

## Nutritional support effect on the nutritional status and tolerability of chemotherapy in children in the real clinical practice of the tuberculosis dispensary

S.F. Barbolina<sup>1,2</sup>, A.G. Naumov<sup>1,2</sup>, O.A. Ovchinnikova<sup>3</sup>, R.R. Bikbaev<sup>3</sup><sup>1</sup>Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation<sup>2</sup>Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Nizhny Novgorod, Russian Federation<sup>3</sup>Regional Clinical Tuberculosis Dispensary, Astrakhan, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** in conditions of the real clinical practise, to evaluate the effect of nutritional support (NS) with a hypercaloric polymer formula with dietary fibers on the nutritional status of children with pulmonary tuberculosis (TB) who started chemotherapy, as well as the possible NS impact on the chemotherapy efficacy and tolerability.

**Patients and Methods:** a retrospective and prospective, partial cross-sectional cohort study was conducted. The main group (prospective) included 23 children with an established diagnosis of pulmonary TB and I–III degree underweight. In the comparison group (retrospective), 20 children were selected who corresponded to the main characteristics of the main group patients. Main group, in addition to a balanced individually selected hospital diet, received NS with a hypercaloric polymer formula with dietary fibers in the amount of 100 ml 2 times a day on a daily basis (300 kcal/day). The patient's body weight, height, subscapular skinfold thickness, body mass index (BMI) Z-score, hemoglobin level, total protein, urine specific gravity, chemotherapy tolerance and NS product tolerance (in the main group) were assessed initially and after 3 months.

**Results:** the study demonstrated that the NS use has a significant positive effect on the nutritional status (body weight, height, BMI) of children with malnutrition who received chemotherapy in pulmonary TB. NS use with a specialized product contributed to a significant improvement in blood parameters (an increase in hemoglobin and total protein count) and normalization of urine specific density versus the comparison group, which achieved no significant improvement in these indicators. The good tolerability of the specialized product helped to reduce the risk of adverse events during daily chemotherapy administration by 65.2%, which improved treatment adherence.

**Conclusion:** the obtained results confirmed the NS administration efficacy for children with diagnosed pulmonary TB during chemotherapy indicated to normalize the nutritional status.

**KEYWORDS:** tuberculosis, children, adverse events, nutritional support, adherence, efficacy.

**FOR CITATION:** *Barbolina S.F., Naumov A.G., Ovchinnikova O.A., Bikbaev R.R. Nutritional support effect on the nutritional status and tolerability of chemotherapy in children in the real clinical practice of the tuberculosis dispensary. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):405–410 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-13.*

## ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на широкое применение профилактических мероприятий, туберкулез (ТБ) в XXI в. сохраняет свою актуальность.

Стоит отметить, что ТБ входит в так называемую инфекционную триаду «лидеров» (наравне с ВИЧ-инфекцией и вирусным гепатитом С) по уровню смертности населения и экономического ущерба, наносимого государству. Только в 2021 г. бюджет России потерял свыше 380 млрд рублей в связи с вышеупомянутыми инфекциями [1].

Несмотря на ежегодно затрачиваемые колоссальные финансовые ресурсы, которые выделяются на борьбу с ВИЧ-инфекцией, вирусным гепатитом С и ТБ, эпидемиологические индикаторы при стабильном снижении уровней заболеваемости и смертности [2, 3] последнего продолжают вызывать озабоченность, особенно относительно детско-подросткового контингента [4].

По данным ВОЗ, в 2022 г. количество заболевших ТБ в возрасте до 15 лет составило около 1,3 млн человек<sup>1</sup>. В 2022 г. количество умерших от ТБ ВИЧ-негативных детей составило приблизительно 183 тыс. [5].

Как было упомянуто, в настоящий момент на территории РФ отмечается устойчивая тенденция к снижению эпидемиологической напряженности по ТБ среди детско-подросткового контингента. В то же время среди детей раннего возраста (до 1 года жизни) в 2021 г. на территории РФ уровень заболеваемости вырос на 26,62% [1]. По данным Роспотребнадзора<sup>2</sup>, в 2021 г. на территории РФ часть регионов задекларировала увеличение числа заболевших ТБ детей по сравнению с предыдущим периодом. В 2022 г. отмечен небольшой, но значимый рост заболеваемости ТБ в возрастной группе 7–14 лет, по всей видимости, связанный с увеличением контакта в очагах инфекции во время пандемии COVID-19, а также активными миграционными потоками с территорий с высокой заболеваемостью ТБ [6].

Настороженность вызывает постепенное увеличение доли детей, больных ТБ с лекарственной устойчивостью (ЛУ) возбудителя [7]. Лечение детей и подростков с ЛУ ТБ характеризуется определенными трудностями в связи с ограниченными возможностями применения некоторых противотуберкулезных препаратов, недостаточной приверженностью химиотерапии (ХТ), анатомо-физиологическими особенностями детского организма. Исходя из этого, немаловажное значение в комплексном лечении больных ТБ занимает адекватная диетотерапия.

Потребности ребенка в энергии и нутриентах при пересчете на массу тела выше, чем у взрослых. Особенно это выражено в периоды так называемых скачков роста — в возрасте до 1 года и в период пубертата. При этом присутствие в организме ребенка специфического микроорганизма и развитие инфекционно-воспалительного процесса способствуют дезадаптации, истощению и нарушению роста. Поэтому очень важно обеспечивать ребенка, больного ТБ, достаточным количеством энергии, макро- и микроэлементами, особенно в период болезни.

Общепризнано, что усиленное питание является важным фактором, определяющим клинический исход при ТБ. Для ТБ, как и для многих других инфекций, характерно формирование порочного круга, когда гиперкатаболическое состояние и снижение поступления нутриентов по причине потери аппетита, нарушения процессов переваривания и всасывания, диареи и тошноты, других метаболических нарушений приводит к недостаточному поступлению макро- и микронутриентов на фоне повышенной потребности в них, усилению недостаточности питания, снижению реактивности иммунной системы и усугублению инфекционного процесса<sup>3</sup>. В связи с этим не всегда удается гарантированно компенсировать возросшие потребности детей в белке и энергии, не прибегнув к специализированным способам нутритивной поддержки.

**Цель исследования:** оценить в условиях реальной клинической практики влияние дополнительной нутритивной поддержки (ДНП) на нутритивный статус детей с ТБ, которым была начата ХТ, а также возможное влияние ДНП на эффективность и переносимость ХТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В двух клинических центрах — отделении для больных ТБ органов дыхания (детском) ГБУЗ НО «НОКПД» (г. Нижний Новгород) и отделении для детей, больных ТБ органов дыхания, ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер» (г. Астрахань) проведено ретроспективно-проспективное несплошное когортное поперечное (период наблюдения с 07.08.2022 по 02.11.2023) исследование. В исследование включали детей, удовлетворяющих критериям включения. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Пациенты (их законные представители), участвовавшие в исследовании, подписывали добровольное информированное согласие.

<sup>1</sup> Global tuberculosis report 2023. Geneva: World Health Organization, 2023.

<sup>2</sup> О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022.

<sup>3</sup> WHO. Guideline: Nutritional care and support for patients with tuberculosis. Geneva: World Health Organization; 2013.

**Критерии включения:** дети в возрасте от 1 года до 10 лет (включительно) с подтвержденным диагнозом ТБ легких, отсутствие других тяжелых заболеваний, недостаточная масса тела I–III степени ( $-2 < Z\text{-score} < -1$ ,  $-3 < Z\text{-score} < -2$  и  $Z\text{-score} < -3$ ).

**Критерии исключения:** тяжелые сопутствующие заболевания, внелегочная локализация ТБ, распространенный ТБ, неинфекционная природа поражения легких, переносимость любого компонента продукта ДНП, включая аллергию к белкам коровьего молока.

Пациенты, которые удовлетворяли критериям включения, составили основную группу (проспективная группа). Пациенты данной группы помимо сбалансированной госпитальной диеты, подобранной индивидуально на основании рекомендаций лечащего врача, получали ДНП гиперкалорийной полимерной смесью с пищевыми волокнами «PediaSure Здоровейка» («Эбботт Лэбораториз», Голландия) в количестве 100 мл 2 р/сут ежедневно (300 ккал/сут).

В группу сравнения (ретроспективная группа) вошли пациенты, которые соответствовали исходным характеристикам пациентов, включенных в основную группу, и были отобраны на основании анализа медицинской документации. Дети данной группы получали сбалансированную госпитальную диету, рассчитанную индивидуально, и не получали продукты ДНП.

Было запланировано 2 обследования (две временные точки для ретроспективной группы) — в момент включения в исследование и через 3 мес. ( $\pm 5$  дней). Оценивали следующие показатели: массу тела пациента, рост, толщину кожной складки в подлопаточной области (ТКСПЛ), индекс массы тела (ИМТ) с конвертацией в Z-score, уровень гемоглобина, общего белка в крови, удельный вес мочи, переносимость ХТ и переносимость продукта ДНП (по данным законного представителя и медицинского персонала, ведущего уход за ребенком).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью программного обеспечения IBM SPSS Statistics 27 64-bit (IBM Corp., США). Соответствие выборок нормальному распределению оценивали с помощью критериев Шапиро — Уилка, асимметрии (As) и эксцесса (E), построения графика квантилей (Q-Q plot). При неподчинении полученных показателей закону нормального (Гауссова) распределения использовали непараметрические критерии анализа.

Нормально распределенные данные представлены в виде среднего, стандартного отклонения и 95% доверительного интервала (ДИ) ( $M \pm SD$  (95% ДИ)), непараметрически распределенные показатели — в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [Q1; Q3]). Возраст представлен в виде медианы и разброса показателя (Me (min–max)). Качественные показатели представлены в виде  $P \pm \sigma$  (95% ДИ), где P — процентная доля,  $\sigma$  — стандартное отклонение процентной доли.

Оценку статистической значимости различий между группами (количественные данные) проводили с помощью U-критерия Манна — Уитни (U-test), критерия Уилкоксона (W), непарного и парного t-критериев Стьюдента.

Для выявления статистических различий (качественные данные) между выборками применяли таблицы сопряженности, критерий  $\chi^2$  Пирсона, критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой на правдоподобие, гамма ( $\gamma$ )-критерий Гудмана — Краскеда и отношение шансов (ОШ) с расчетом его 95% ДИ. Расчет ДИ для частот осуществляли с помощью метода Клоппера — Пирсона.

Уровень статистической значимости различий при проверке гипотез (p) был  $\leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В период с 07.08.2022 по 02.11.2023 под наблюдением в клинических центрах находились 49 детей с установленным диагнозом ТБ легких, критериям включения соответствовали 26 детей, из них в основную группу было включено 23 ребенка. Трое детей не были включены в исследуемую группу в связи с отказом родителей от подписания добровольного информированного согласия. В группу сравнения было отобрано 20 детей, которые соответствовали основным характеристикам пациентов основной группы и имели подписанное добровольное информированное согласие.

Все дети получали ХТ как по режиму лечения для лекарственно-чувствительного ТБ (не менее 60 доз или 60 дней терапии), так и по режиму лечения ТБ с множественной ЛУ (не менее 180 доз или 180 дней терапии).

Основные демографические характеристики пациентов приведены в таблице 1.

**Таблица 1.** Исходная характеристика детей, включенных в исследование

**Table 1.** Baseline characteristics of the children included in the study

Показатель Indicator	Основная группа Main group (n=23)	Группа сравнения Comparison group (n=20)	p
Возраст, годы Age, years, Me (min–max)	5 (2–10)	6 (2–10)	<b>p=0,297</b> (непарный t-критерий Стьюдента) (Student's unpaired t-test)
Мужской пол / Male, n (%)	13 (56,5)	13 (65)	<b>p=0,322</b> (критерий $\chi^2$ Пирсона с поправкой на правдоподобие) / (Pearson chi-square test, improved with the likelihood ratio chi-square)
Масса тела, кг, M $\pm$ SD (95% ДИ) Body weight, kg, M $\pm$ SD (95% CI)	14,39 $\pm$ 3,16 (13,02–15,76)	15,89 $\pm$ 3,95 (14,03–17,74)	<b>p=0,184</b> (непарный t-критерий Стьюдента) (Student's unpaired t-test)
Рост, см, M $\pm$ SD (95% ДИ) Height, cm, M $\pm$ SD (95% CI)	105 $\pm$ 10,53 (100–109)	108 $\pm$ 13,81 (102–115)	<b>p=0,365</b> (непарный t-критерий Стьюдента) (Student's unpaired t-test)
ИМТ, кг/м <sup>2</sup> , M $\pm$ SD (95% ДИ) BMI, kg/m <sup>2</sup> , M $\pm$ SD (95% CI)	12,84 $\pm$ 0,581 (12,59–13,09) [Z-score=-3,05 $\pm$ 1,05 (95% ДИ / 95% CI -3,51 – -2,6)]	13,25 $\pm$ 0,406 (13,06–13,43) [Z-score=-2,44 $\pm$ 0,55 (95% ДИ / 95% CI -2,69 – -2,18)]	<b>p=0,020</b> (непарный t-критерий Стьюдента) (Student's unpaired t-test)



За 3 мес. в обеих группах отмечено увеличение основных антропометрических показателей. При этом в основной группе констатировали статистически значимое увеличение всех изученных антропометрических показателей по сравнению с исходными, в то время как у детей группы сравнения достоверно увеличились масса тела, рост, ИМТ, но уменьшилась ТКСПЛ (табл. 2).

Прием ДНП был связан с более выраженным увеличением ИМТ. Так, отсутствие приема специализированной смеси увеличивало риск снижения ИМТ на 98,4% ( $\gamma$ -критерий = -0,984,  $p < 0,001$ ). При сравнении двух показателей: прибавка в массе тела и прием специализированной смеси — ОШ 7,333 (95% ДИ 11,889–13,264), что подтверждает гипотезу о влиянии специализированной смеси на стабилизацию ИМТ (шанс нормализации ИМТ был выше в 7,3 раза среди детей основной группы, получавших ДНП).

Кроме антропометрических показателей мы оценили влияние ДНП на уровни гемоглобина, общего белка крови и удельную плотность мочи. В группе ДНП все указанные показатели значимо улучшились через 3 мес. наблюдения, в то время как в группе сравнения показатели статистически значимо не изменились (табл. 3).

### ПЕРЕНОСИМОСТЬ ХТ

По прошествии 3 мес. лечения среди пациентов основной группы неудовлетворительная переносимость (рвота, жидкий стул, диспепсия и пр.) ХТ была зарегистрирована только у 4 (17,4±7,9% (95% ДИ 6,2–36,2)) детей, удовлетворительная (без каких-либо побочных эффектов) — у 19 (82,6±7,9% (95% ДИ 63,8–93,8)) детей, среди пациентов группы сравнения — у 14 (70%±10,2 (95% ДИ 48,3–86,4)) и у 6 (30%±10,2 (95% ДИ 13,6–51,7)) детей соответственно.

**Таблица 2.** Антропометрические показатели в основной группе и группе сравнения в динамике

**Table 2.** Tendency of the anthropometric indicators in the main group and the comparison group

Показатель Indicator	Основная группа / Main group				Группа сравнения / Comparison group			
	исходно baseline (1)	через 3 мес. 3 months after (2)	$\Delta$	$p$	исходно baseline (1)	через 3 мес. 3 months after (2)	$\Delta$	$p$
<b>Масса тела, кг</b> Body weight, kg	14,39±3,16 (95% ДИ / 95% CI 13,02–15,76)	16,35±2,98 (95% ДИ / 95% CI 15,06–17,64)	1,96±0,548 (95% ДИ / 95% CI 1,72–2,19)	$p_{1-2} < 0,001$	15,89±3,95 (95% ДИ / 95% CI 14,03–17,74)	16,57±3,90 (95% ДИ / 95% CI 14,75–18,4)	0,709±0,286 (95% ДИ / 95% CI 0,575–0,843)	$p_{1-2} < 0,001$
<b>Рост, см</b> Height, cm	105±10,53 (95% ДИ / 95% CI 100–109)	106,13±10,44 (95% ДИ / 95% CI 101,61–110,64)	1,13	$p_{1-2} < 0,001$	108±13,81 (95% ДИ / 95% CI 102–115)	109,35±13,77 (95% ДИ / 95% CI 102,9–115,79)	1,35	$p_{1-2} < 0,001$
<b>ТКСПЛ, мм</b> Subscapular skinfold thickness, mm	3,69±0,37 (95% ДИ / 95% CI 3,53–3,85)	4,25 [4,2; 4,5]	0,56	$p_{1-2} < 0,001$	3,57±0,38 (95% ДИ / 95% CI 3,38–3,75)	3,55±0,30 (95% ДИ / 95% CI 3,41–3,69)	-0,2	$p_{1-2} = 0,846$
<b>ИМТ, кг/м<sup>2</sup></b> BMI, kg/m <sup>2</sup>	12,84±0,581 (95% ДИ / 95% CI 12,59–13,09) [Z-score= -3,05±1,05 (95% ДИ / 95% CI -3,51 – -2,6)]	14,43±0,39 (95% ДИ / 95% CI 14,25–14,6) [Z-score= -0,99±0,37 (95% ДИ / 95% CI -1,15 – -0,83)]	1,59	$p_{1-2} < 0,001$	13,25±0,406 (95% ДИ / 95% CI 13,06–13,43) [Z-score= -2,44±0,55 (95% ДИ / 95% CI -2,69 – -2,18)]	13,68±0,51 (95% ДИ / 95% CI 13,44–13,92) [Z-score= -1,85±0,53 (95% ДИ / 95% CI -2,09 – -1,6)]	0,43	$p_{1-2} < 0,001$

**Таблица 3.** Некоторые лабораторные показатели в динамике

**Table 3.** Tendency of the several laboratory indicators

Показатель Indicator	Основная группа / Main group				Группа сравнения / Comparison group			
	исходно baseline (1)	через 3 мес. 3 months after (2)	$\Delta$	$p$	исходно baseline (1)	через 3 мес. 3 months after (2)	$\Delta$	$p$
<b>Гемоглобин, г/л</b> Hb count, g/L	116±8,11 (95% ДИ / 95% CI 113–120)	125,78±3,98 (95% ДИ / 95% CI 124,05–127,5)	9,78	$p_{1-2} < 0,001$	119±10,46 (95% ДИ / 95% CI 115–124)	119,85±7,63 (95% ДИ / 95% CI 116,27–123,42)	0,85	$p_{1-2} = 0,950$
<b>Общий белок крови, г/л</b> Total protein, g/L	54 [52; 64]	66,26±5,52 (95% ДИ / 95% CI 63,87–68,65)	12,26	$p_{1-2} < 0,001$	56,45±7,88 (95% ДИ / 95% CI 52,76–60,13)	57,2±6,32 (95% ДИ / 95% CI 54,24–60,15)	0,75	$p_{1-2} = 0,160$
<b>Удельный вес мочи, г/л</b> Urine specific gravity, g/L	1013±3,22 (95% ДИ / 95% CI 1012–1015)	1018,69±1,74 (95% ДИ / 95% CI 1017,94–1019,44)	5,69	$p_{1-2} < 0,001$	1013±2,53 (95% ДИ / 95% CI 1012–1015)	1013,95±2,01 (95% ДИ / 95% CI 1013,95–1014,89)	0,95	$p_{1-2} = 0,772$

При сравнении двух групп по признаку переносимости ХТ были обнаружены статистически значимые различия ( $\chi^2=43$ ,  $df=3$ ,  $p<0,001$ ). Использование в рационе диетического питания специализированной смеси уменьшало риск развития побочных реакций при ежедневном приеме ХТ на 65,2% ( $\gamma$ -критерий=0,652,  $p<0,001$ ).

Переносимость специализированной смеси у подавляющего большинства пациентов — 91,3±5,9% (95% ДИ 74,9–98,1) оценена удовлетворительно (без каких-либо нареканий), лишь у 2 (8,7±5,9% (95% ДИ 1,9–25,1)) детей — неудовлетворительно. У одного пациента периодически отмечались аллергические проявления и до начала ДНП, полностью связать их с приемом данного продукта не представляется возможным, но при отмене продукта аллергические кожные проявления уменьшились; один ребенок отказался от приема ДНП из-за вкусовых предпочтений.

Наша работа продемонстрировала, что ДНП специализированной полимерной гиперкалорийной смесью, которая вводилась дополнительно к госпитальной лечебной диете, была более эффективна, чем только диета, причем не только в отношении улучшения нутритивного статуса детей (ИМТ в первую очередь), получавших ХТ, но и улучшения переносимости последней.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Высокий риск неудачи ХТ, смерти и инфицирования ЛУ ТБ связан с тяжестью заболевания, коинфицированием ВИЧ, а также недостаточностью питания. В недавно опубликованном метаанализе [8] продемонстрировано, что недостаточность питания в 3 раза снижает вероятность терапевтического успеха ХТ ТБ. Учитывая растущую распространенность ЛУ ТБ в РФ, важно отметить, что у детей с такой формой ТБ наличие даже незначительной недостаточности питания ( $Z$ -score масса тела / возраст  $<-1$ ) было значимым предиктором смерти или неудачи терапии [9]. При этом даже удачная ХТ ТБ не улучшает нутритивный статус ребенка с недостаточностью питания, поэтому организация нутритивной поддержки для таких пациентов может рассматриваться как необходимый компонент активного лечения ТБ [10].

Интересно, что опубликованные систематические обзоры и метаанализы не находят четкой связи между клиническими исходами ТБ (излечение или смерть) через 6 и 12 мес. после начала предоставления еды бесплатно, или гиперкалорийного дополнительного питания, или мультивитаминов [11]. Вероятно, это связано с большим разнообразием оцениваемых подходов влияния на недостаточность питания. При этом авторы отмечают, что при оценке влияния только дополнительного гиперкалорийного питания (в отличие от приема мультивитаминов) оно, несомненно, оказывает положительное влияние на набор массы тела, и это было связано с положительными клиническими исходами. В систематическом обзоре, сравнивавшем предоставление ДНП с отсутствием ДНП, было показано положительное влияние ДНП на прекращение бактериовыделения и положительную рентгенологическую динамику у взрослых пациентов с ТБ легких, и это было связано напрямую с увеличением ИМТ [12]. Несмотря на то, что в нашем исследовании мы не оценивали клинические исходы ТБ, мы продемонстрировали, что достижение нормативного уровня ИМТ происходило в 7 раз чаще в группе детей, получавших ДНП гиперкалорийной полимерной смесью, чем в группе детей, ее не получавших.

Второй важный момент, который определяет эффективность ХТ, — это ее переносимость. Плохая переносимость ХТ связана с низкой приверженностью лечению пациентов и их родителей/опекунов, более высокой вероятностью смерти или развития ЛУ ТБ [13]. Нежелательные явления со стороны ЖКТ — самые распространенные НЯ, связанные с ХТ ТБ. ДНП с помощью специализированной смеси, содержащей нерастворимые пищевые волокна, уменьшало риск развития побочных реакций при ежедневном приеме противотуберкулезных препаратов на 65,2% ( $\gamma$ -критерий=0,652,  $p<0,001$ ). Похожие результаты были продемонстрированы в других исследованиях данной смеси у детей с выраженной недостаточностью питания [14].

Наше исследование имело некоторые ограничения, которые необходимо принимать во внимание при оценке его результатов. В первую очередь это наблюдательный проспективно-ретроспективный характер, достаточно небольшая выборка, отсутствие оценки клинических исходов, а также оценки суточного поступления энергии и макронутриентов в основной группе и группе сравнения. При этом мы наблюдали за детьми достаточно продолжительный промежуток времени, оценивали переносимость ХТ и специализированной смеси в условиях реальной клинической практики в двух разных клинических центрах, расположенных в разных климатических зонах. Поэтому полученные результаты с большой долей вероятности могут быть подтверждены в лечебных учреждениях схожего профиля.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ДНП специализированной гиперкалорийной полимерной смесью, содержащей нерастворимые пищевые волокна, оказывает достоверное положительное влияние на нутритивный статус (масса тела, рост, ИМТ) детей с недостаточностью питания, получавших активную ХТ ТБ. Кроме антропометрических показателей, ДНП специализированным продуктом способствовала статистически значимому увеличению уровней гемоглобина и общего белка крови, нормализации удельного веса мочи в отличие от группы сравнения, где эти показатели достоверно не улучшились. При хорошей переносимости специализированного продукта продемонстрировано уменьшение риска развития побочных реакций при ежедневном приеме ХТ на 65,2% в группе ДНП в сравнении с группой, не получавшей ДНП. Данные результаты говорят в пользу назначения ДНП всем детям с недостаточностью питания и ТБ, особенно начинающим ХТ.

## Благодарность

Авторы статьи выражают благодарность за помощь в исследовании и подготовке статьи: Швец Ю.А. — студентке 6-го курса педиатрического факультета ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Наумовой Т.А. — студентке 3-го курса юридического факультета Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского, Лещиловской А.А. — практическому психологу, Лещиловскому Е.М. — журналисту.

## Литература / References

1. Куликова И.Б., Паролина Л.Е., Тестов В.В. и др. Мониторинг эпидемической ситуации как основа повышения качества оказания медицинской помощи при социально значимых инфекционных заболеваниях в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких. 2022;100(12):6–14. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14.

[Kulikova I.B., Parolina L.E., Testov V.V., Sterlikov S.A., Burykhin V.S. Epidemic Situation Monitoring as a Basis for Improving the Quality of Medical Care for Socially Important Infectious Diseases in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(12):6–14 (in Russ.]. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-12-6-14.

2. Васильева И.А., Самойлова А.Г., Зиминова В.Н. и др. Химиотерапия туберкулеза в России — история продолжается. *Туберкулез и болезни легких*. 2023;101(2):8–12. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12.

[Vasilyeva I.A., Samoylova A.G., Zimina V.N. et al. Chemotherapy for Tuberculosis in Russia — the Story Continues. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2023;101(2):8–12 (in Russ.]. DOI: 10.58838/2075-1230-2023-101-2-8-12.

3. Тестов В.В., Бурыхин В.С., Вострокнутов М.Е., Стерликов С.А. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в пенитенциарных учреждениях России: основные тенденции развития и вызовы. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(7):7–13. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-7-13.

[Testov V.V., Burykhin V.S., Vostroknutov M.E., Sterlikov S.A. The Epidemiological Tuberculosis Situation in the Russian Penitentiary System: Main Trends and Challenges. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2022;100(7):7–13 (in Russ.]. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-7-7-13.

4. Богородская Е.М., Слогоцкая Л.В., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Скрининг туберкулезной инфекции у детей и подростков на основе применения двух внутрикожных тестов: с туберкулином и аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10) в Москве в 2021 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):29–38.

[Bogorodskaya E.M., Slogotskaya L.V., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents by two intracutaneous tests: with tuberculin and tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10) in Moscow in 2021. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2022;100(11):29–38 (in Russ.]. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-11-29-38.

5. Chiang S.S., Jenkins H.E. Shedding Light on Tuberculosis Deaths in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2021;147(4):e2020039404. DOI: 10.1542/peds.2020-039404.

6. Аксенова В.А., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А. и др. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в 2021 г. и перспективы ее динамики в 2022 г. *Туберкулез и болезни легких*. 2022;100(11):13–19. DOI: 10.21292/2075-1230-2022-100-11-13-1911.

7. Егорская А.Т., Наумов А.Г., Барболина С.Ф. и др. Клинический случай лечения ребенка с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя туберкулеза (случай из практики). *Вестник новых медицинских технологий*. 2023;30(1):60–65. DOI: 10.24412/1609-2163-2023-1-60-65.

8. Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Law S. et al.; Collaborative Group for Meta-Analysis of Paediatric Individual Patient Data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med*. 2018;15(7):e1002591. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002591.

9. Chiang S.S., Starke J.R., Miller A.C. et al. Baseline Predictors of Treatment Outcomes in Children With Multidrug-Resistant Tuberculosis: A Retrospective Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(8):1063–1071. DOI: 10.1093/cid/ciw489.

10. Schaaf H.S., Cilliers K., Willemse M. et al. Nutritional status and its response to treatment of children, with and without HIV infection, hospitalized for the management of tuberculosis. *Paediatr Int Child Health*. 2012;32(2):74–81. DOI: 10.1179/2046905512Y.0000000008.

11. Grobler L., Nagpal S., Sudarsanam T.D., Sinclair D. Nutritional supplements for people being treated for active tuberculosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2016(6):CD006086. DOI: 10.1002/14651858.CD006086.pub4.

12. Si Z.L., Kang L.L., Shen X.B., Zhou Y.Z. Adjuvant Efficacy of Nutrition Support During Pulmonary Tuberculosis Treating Course: Systematic Review and Meta-analysis. *Chin Med J (Engl)*. 2015;128(23):3219–3230. DOI: 10.4103/0366-6999.170255.

13. Fekadu G., Bekele F., Bekele K. et al. Adherence to Anti-Tuberculosis Treatment Among Pediatric Patients at Nekemte Specialized Hospital, Western Ethiopia. *Patient Prefer Adherence*. 2020;14:1259–1265. DOI: 10.2147/PPA.S258292.

14. Kansu A., Ugurcan D.O., Arslan D. et al. High-fibre enteral feeding results in improved anthropometrics and favourable gastrointestinal tolerance in malnourished children with growth failure. *Acta Paediatr*. 2018;107(6):1036–1042. DOI: 10.1111/apa.14240.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Барболина Светлана Федоровна** — ассистент кафедры фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-фтизиатр высшей категории детского отделения ГБУЗ НО «НОКПД»; Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198.

**Наумов Алексей Георгиевич** — ассистент кафедры фтизиатрии им. И.С. Николаева ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; врач-фтизиатр первой категории терапевтического отделения ГБУЗ НО «НОКПД»; Россия, г. Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 198; ORCID iD 0000-0003-0412-6877.

**Овчинникова Ольга Александровна** — врач-диетолог ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»; 414004, Россия, г. Астрахань, Началовское ш., д. 7.

**Бикбаев Рафаэль Ришатович** — заведующий стационарным отделением № 3 ГБУЗ АО «Областной клинический противотуберкулезный диспансер»; 414004, Россия, г. Астрахань, Началовское ш., д. 7.

**Контактная информация:** Барболина Светлана Федоровна, e-mail: svetlanabarbolina@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 10.11.2023.**

**Поступила после рецензирования 23.11.2023.**

**Принята в печать 30.11.2023.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Svetlana F. Barbolina** — Assistant Professor of the I.S. Nikolaev Department of Phthiology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation; phthiologist of the highest category of the Children's Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 198, Rodionova str., Nizhny Novgorod, 603163, Russian Federation.

**Alexey G. Naumov** — Assistant Professor of the I.S. Nikolaev Department of Phthiology Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation; phthiologist of the first category of the Therapeutic Department, Nizhny Novgorod Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 198, Rodionova str., Nizhny Novgorod, 603163, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0412-6877.

**Olga A. Ovchinnikova** — nutritionist, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 7, Nachalovskoe High Road, Astrakhan, 414004, Russian Federation.

**Rafael R. Bikbaev** — Head of Inpatient Department No. 3, Regional Clinical Tuberculosis Dispensary; 7, Nachalovskoe High Road, Astrakhan, 414004, Russian Federation.

**Contact information:** Svetlana F. Barbolina, e-mail: svetlanabarbolina@yandex.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 10.11.2023.**

**Revised 23.11.2023.**

**Accepted 30.11.2023.**

# Информационно-образовательные мероприятия StatusPraesens

Под эгидой  
Общероссийской информационно-образовательной инициативы  
«Педиатрия и неонатология:  
развитие клинических практик»

## 2024



**15–17 февраля**  
г. Санкт-Петербург

III Научно-практическая конференция  
«ПЕДИАТРИЯ XXI ВЕКА: НОВЫЕ  
ПАРАДИГМЫ В СОВРЕМЕННЫХ РЕАЛИЯХ»

Отель «Санкт-Петербург»

Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29

**4–6 апреля**  
г. Москва

XIV Общероссийская конференция  
«FLORES VITAE.  
ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ»

Гостиница «Рэдиссон Славянская»

Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14		
15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30

**6–9 сентября**  
г. Сочи

XVI Общероссийская конференция  
«FLORES VITAE. КОНТРАВЕРСИИ  
В НЕОНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЕ  
И ПЕДИАТРИИ»

Гранд-отель «Жемчужина»

Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	

**21–23 ноября**  
г. Москва

XVII Общероссийская конференция  
с международным участием  
«FLORES VITAE. ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ  
ПЕДИАТРИЯ»

Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб	Вс	Пн	Вт	Ср	Чт	Пт	Сб
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	

### Научно-практические школы

«Неонатология: инновации с позиций  
доказательной медицины.  
Интенсивная терапия в педиатрии»  
«Педиатрия: от синдрома к диагнозу  
и лечению»

10–12 школ в течение года

### Онлайн-планетарий для неонатологов и педиатров

adASTRA<sup>+</sup>

### Журнал «StatusPraesens. Педиатрия и неонатология»

Разбор клинических случаев  
и острых проблем, рекомендации  
по действиям в конкретных ситуациях.

Объединяя усилия — расширяем  
возможности

8 (800) 600 3975;  
+7 (495) 109 2627

praesens.ru

info@praesens.ru

praesens\_ped

praesens\_neo

praesensped

praesensneo



StatusPraesens  
profmedia



Внимание!

Дата и место проведения могут измениться.  
Следите за новостями на сайте praesens.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-14

## Обоснованность местной обезболивающей терапии при лечении острого среднего отита у детей

Е.П. Карпова<sup>1</sup>, В.А. Белов<sup>1,2</sup>, А.И. Асманов<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>Институт Вельтищева, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В детском возрасте острый средний отит (ОСО) — одно из самых распространенных заболеваний. Оказание медицинской помощи при ОСО проводится согласно соответствующим клиническим рекомендациям, одобренным Минздравом России. В статье представлены факторы риска развития ОСО у детей, дана краткая характеристика этиологических факторов, специфика патогенеза заболевания. Проанализированы особенности клинических симптомов и диагностики ОСО у детей раннего возраста. При лечении ОСО у детей чаще, чем при других заболеваниях, назначаются антибиотики. Рассмотрены основные принципы назначения системных антибактериальных препаратов при ОСО, показания и преимущества использования высоких доз антибактериальных препаратов. При наличии оталгии первостепенной задачей является именно купирование ушной боли. Рассмотрена положительная роль местоанестезирующих ушных капель в качестве препаратов первой линии, что способствует сокращению частоты использования антибиотиков. Местное обезболивающее лечение при ОСО предпочтительно, поскольку позволяет избежать нежелательных реакций от применения системных антибактериальных препаратов, а обезболивание может оказаться более быстрым и интенсивным и длиться дольше, чем при пероральной анальгезии. Особое внимание уделено описанию преимуществ, эффективности и безопасности местноанестезирующих ушных капель с комбинацией лидокаин + феназон. Представлены результаты экспериментальных работ и клинических исследований, патогенетически обосновывающие целесообразность использования комбинации лидокаин + феназон при ОСО и подтверждающие ее эффективность и безопасность.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** острый средний отит, консервативное лечение, факторы риска, клинические рекомендации, феназон, лидокаин, дети.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Карпова Е.П., Белов В.А., Асманов А.И. Обоснованность местной обезболивающей терапии при лечении острого среднего отита у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):411–416. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-14.

## Validity of topical analgesic therapy in the treatment of acute otitis media in children

Е.П. Карпова<sup>1</sup>, В.А. Белов<sup>1,2</sup>, А.И. Асманов<sup>2</sup><sup>1</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Veltishchev Institute, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Acute otitis media (AOM) in children is one of the most common diseases. The provision of medical care in AOM is performed in accordance with the relevant clinical recommendations approved by the Ministry of Health of the Russian Federation. The article presents the risk factors concerning the AOM development in children, gives a brief description of the etiological factors and specifics about the pathogenetic mechanism. The clinical symptom patterns and diagnosis of AOM in infants are analyzed. In the treatment of AOM in children, antibiotics are prescribed more commonly than in other diseases. The article also considers the basic principles of prescribing systemic antibacterial drugs in AOM, as well as indications and benefits of using high doses of antibacterial drugs. In otalgia, the relief of ear pain is precisely the primary task. The positive role of topical otic anesthetics as first-line drugs is discussed, which helps to reduce the frequency of antibiotic use. Topical analgesic treatment in AOM is preferable because it avoids adverse events from systemic antibacterial drugs, and anesthesia may be faster, more intense and last longer versus oral analgesia. Special attention is paid to the description of the benefits, efficacy and safety of topical otic anesthetic drops with a combination of lidocaine + phenazone. The results of researches and clinical studies are presented, pathogenetically substantiating the expediency of using the lidocaine + phenazone combination in AOM and confirming its efficacy and safety.

**KEYWORDS:** acute otitis media, conservative treatment, risk factors, clinical recommendations, phenazone, lidocaine, children.

**FOR CITATION:** Karpova E.P., Belov V.A., Asmanov A.I. Validity of topical analgesic therapy in the treatment of acute otitis media in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):411–416 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-14.

### ВВЕДЕНИЕ

Острый средний отит (ОСО) представляет собой воспалительный процесс, который затрагивает все три отдела среднего уха, включая барабанную полость, клетки сосце-

видного отростка и слуховую трубу. В детском возрасте ОСО — одно из наиболее распространенных заболеваний. Исследования показывают, что в первый год жизни отит переносят примерно 48–60% детей однократно, 44–48% —

дважды и 7,8–17,3% — более трех раз. К 7 годам у 95% детей бывает хотя бы один случай перенесенного отита. Наибольшее количество случаев отита наблюдается в возрасте от 6 до 12 мес. В общей сложности 71–75% всех случаев отитов, которые человек переносит в своей жизни, приходится на возраст до 3 лет<sup>1</sup> [1–3].

Острый средний отит характеризуется появлением одного или нескольких симптомов: боль в ухе (признаком боли может быть трение, дерганье или зажимание уха самим ребенком), снижение слуха, появление шума в ухе, повышение температуры тела, раздражительность, оторрея, а иногда вялость или рвота. Как правило, первый симптом, обращающий на себя внимание при диагностике ОСО, — это остро появившаяся боль в ухе (оталгия). В некоторых случаях у маленьких детей сложно поставить диагноз. В таких ситуациях важно обратить внимание на неспецифические симптомы ОСО: беспокойство, повышение температуры тела, нарушение сна, плач, предпочтение лежать на «больной» стороне, отказ от еды, диарею и срыгивание. У 30–60% детей может повыситься температура, при этом симптомы лихорадки более типичны при возникновении осложнений [4, 5].

## ФАКТОРЫ, ПРЕДРАСПОЛАГАЮЩИЕ К РАЗВИТИЮ ОСО

В развитии ОСО играют роль *факторы медицинско-генетического и социального риска*, т. е. не являющиеся непосредственной причиной определенной болезни, но увеличивающие вероятность ее возникновения.

Развитию ОСО может способствовать сочетание факторов риска. Особую настороженность вызывает их появление у новорожденных и детей первых месяцев жизни — наиболее уязвимых перед действием патогенов из-за незрелости их защитных механизмов. Диагностика заболевания в этом возрасте представляет сложность из-за стертости клинических проявлений, а также высокой частоты сопутствующих патологий, которые могут маскировать симптомы воспаления среднего уха [6, 7].

Формирование групп риска развития острого воспаления среднего уха у детей помогает как в диагностике, так и в профилактике заболевания.

Факторы риска ОСО:

- ♦ *Анатомо-физиологические особенности*, предрасполагающие к развитию ОСО: кранио-фациальный дисморфизм, возрастные особенности формы и расположения слуховой трубы, мукоцилиарная недостаточность, наличие в полостях среднего уха нерезорбированной миксоидной ткани, способной вовлекаться в воспалительный процесс и поддерживать его [7, 8].

- ♦ *Возраст пациентов*. Наибольшая распространенность ОСО отмечается в раннем возрасте, до 2 лет, с максимумом в период с 6 до 12 мес. [2], что, вероятно, связано со множеством факторов, включая анатомические возрастные особенности (у младенцев евстахиева труба короче, шире и расположена более горизонтально, чем у взрослых, что позволяет выделениям из носа легче проникать в среднее ухо), особенностям адаптационно-компенсаторных механизмов, генетическую предрасположенность и иммунологическую незрелость; другие предрасполагающие факторы, которые еще предстоит выяснить [9].

- ♦ *Семейный анамнез* (наличие у детей братьев и сестер).

- ♦ *Посещение ребенком детских учреждений* [8].

- ♦ *Генетические факторы*, роль которых в развитии ОСО подтверждается результатами проспективного исследования однополых близнецов и тройняшек, согласно которым частота ОСО выше у дизиготных, чем у монозиготных близнецов [10]. Выявлен полиморфизм в генах, контролирующих активность провоспалительных цитокинов, участвующих во врожденном и адаптивном иммунитете, которые повышают восприимчивость к ОСО и обуславливают предрасположенность к его рецидивирующему течению [11].

- ♦ *Воздействие табачного дыма* увеличивает риск развития ОСО, загрязнение окружающего воздуха также может быть связано с повышенным риском ОСО, но результаты противоречивы для многих загрязнителей [12].

- ♦ *Использование пустышки* повышает риск возникновения ОСО, что показано в наблюдательных исследованиях [6].

- ♦ *Повышенная заболеваемость в осенние и зимние месяцы* (предположительно из-за активности респираторных вирусов).

- ♦ *Отсутствие грудного вскармливания в течение первых 6 мес. жизни ребенка* может способствовать повышенному риску развития ОСО [2]. Вскармливание ребенка грудным молоком вносит вклад в формирование здорового микробиома и играет важнейшую роль в развитии его иммунной системы. Грудное вскармливание уменьшает колонизацию носоглотки бактериальными отопатогенами (например, *Streptococcus pneumoniae*, нетипичный *Haemophilus influenzae*) [13, 14].

## ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Патофизиологическую основу ОСО в большинстве случаев составляет нарушение вентиляции среднего уха в связи с нарушением функции слуховой трубы, что приводит к воспалению слизистой оболочки среднего уха. Такой (тубарный) путь распространения инфекции наблюдается чаще всего. Гематогенный путь встречается редко, например при кори, скарлатине, туберкулезе, брюшном тифе и сепсисе.

Нарушение вентиляции среднего уха могут вызывать различные обстоятельства: сужение просвета в результате респираторной инфекции, аллергического воспаления, гипертрофии аденоидов, фаринголарингеального рефлюкса; у практически здорового человека — повышение внешнего давления воздуха, например при снижении самолета в ходе авиaperелета; нарушение работы мышц, расширяющих слуховую трубу; наружное сдавление слуховой трубы новообразованием; травматическое повреждение; врожденный или приобретенный стеноз костного отдела слуховой трубы. Однако самая частая причина ОСО — это вирусные и бактериальные инфекции верхних дыхательных путей.

При воспалении в полостях среднего уха накапливается экссудат, вязкость которого может расти при отсутствии дренирования. Гнойное отделяемое за счет ферментативных свойств может вызывать расплавление барабанной перепонки. Через перфорацию в барабан-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Острый средний отит. 2021 (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/314_2) (дата обращения: 12.11.2023).

ной перепонке отделяемое может эвакуироваться из барабанной полости в наружный слуховой проход. В некоторых случаях перфорация не образуется и экссудат задерживается в барабанной полости, что сопровождается практически полной утратой воздушного пространства среднего уха. В условиях воспаления, за счет нарушения аэрации, газообмена и дренирования среднего уха, иммунных нарушений, а также нерациональной антибиотикотерапии, острый процесс переходит в вялотекущее воспаление слизистой оболочки среднего уха с развитием хронического секреторного отита [4, 5].

Анатомические, физиологические и иммунологические особенности являются основными факторами, которые способствуют возникновению ОСО. В этиологии данного заболевания важную роль играют бактерии, такие как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и, реже, *Moraxella catarrhalis* [1, 5]. Примерно 10% случаев ОСО обусловлены вирусной инфекцией. Необходимо отметить, что отсутствует точное соответствие между причинами возникновения ОСО и его клинической картиной, хотя инфекционный процесс, вызванный *S. pneumoniae*, обычно протекает тяжелее, часто сопровождается осложнениями и редко разрешается самостоятельно<sup>1</sup> [5].

## Принципы диагностики ОСО

Четкий диагностический алгоритм с использованием инструментальных методов обследования помогает идентифицировать патологию и избежать развития осложнений. При постановке диагноза ОСО у детей основное внимание уделяется отоскопическим изменениям, таким как гиперемия и выбухание барабанной перепонки. Поведенческие реакции — беспокойство, нарушение приема пищи, дерганье и трение уха при одностороннем поражении — также считаются важными диагностическими критериями. К сожалению, нередко детям раннего возраста диагноз ОСО ставится только при появлении гноетечения из уха [5, 15, 16].

Отоскопия — важнейший этап в диагностике ОСО. Перед проведением отоскопии необходимо оценить состояние наружного слухового прохода и ушной раковины. Часто полноценный осмотр барабанной перепонки затруднен из-за наличия серной пробки. Очень характерный признак ОСО — выбухание барабанной перепонки. В исследовании [17] показано, что в 83% случаев ОСО отмечались выбухание, уменьшение подвижности и гиперемия барабанной перепонки. Акустическая тимпанометрия — это дополнительный метод диагностики, который часто используется вместе с отоскопией для определения наличия жидкости в полости среднего уха. Особенно она полезна в случаях, когда пневмоотоскопия невозможна. Исследования показывают, что тимпанометрия может точно подтвердить наличие жидкости в полости среднего уха с вероятностью до 90% [15, 18]. Этот метод также играет важную роль в объективной оценке восстановления структур среднего уха после перенесенного заболевания [5, 16, 18].

## Тактика лечения ОСО

На начальных этапах развития ОСО лечебные мероприятия направлены на восстановление функционирования слуховой трубы. В первую очередь назначают ирригационно-элиминационную терапию с использованием изотонического раствора NaCl или морской воды (проводя обра-

ботку полости носа у маленьких детей, необходимо удалять излишнее количество отделяемого); сосудосуживающие препараты (деконгестанты); противоотечную, противовоспалительную терапию; лекарственную терапию с муколитическим действием (особенно это актуально у маленьких детей и в случаях, когда нет возможности удалить вязкий назальный секрет); местную антибактериальную терапию. Антибактериальные ушные капли на основе рифамицина и фторхинолонов применяются в комплексной терапии в постперфоративной стадии ОСО. Однако следует помнить, что при интактной барабанной перепонке местные антибактериальные и антисептические препараты неэффективны, так как не способны проникать через слои барабанной перепонки [1, 4, 5]. Симптоматическая терапия направлена на купирование ушной боли и включает применение системных противовоспалительных нестероидных препаратов (НПВП) и местную терапию (ушные капли, содержащие лидокаин и феназон) [1, 3].

Первостепенное внимание при планировании лечебных мероприятий отводится выявлению показаний к экстренным хирургическим вмешательствам. Процедура разреза барабанной перепонки (парацентез, или мириготомия) рекомендуется по следующим показаниям:

- длительно сохраняющаяся высокая температура тела и интенсивная боль;
- выраженное выбухание и инфильтрация барабанной перепонки;
- неперфоративная форма ОСО с некупируемой системными НПВП болью и кратковременным эффектом от их приема;
- отсутствие положительной динамики в выраженности симптомов ОСО с возможным присоединением признаков общей интоксикации через 48–72 ч после начала системной антибактериальной терапии<sup>1</sup>.

Острый средний отит остается наиболее распространенной причиной назначения системной антибактериальной терапии в педиатрической практике. В исследовании процесса принятия решений при назначении антибактериальной терапии результаты онлайн-опроса 260 врачей-педиатров показали, что при отсрочке назначения антибиотиков врачи руководствовались больше вредом антибиотиков для организма ребенка, в то время как при назначении антибактериальной терапии врачами руководило желание «перестраховаться» — и данный терапевтический сценарий был более выражен в группе молодых, менее опытных врачей [19].

Корректная дифференциальная диагностика ОСО является определяющей в выборе терапии, поскольку гипердиагностика заболевания очень распространена, а антибиотики во многих случаях не показаны. Использование в работе методических рекомендаций по лечению ОСО, которые предлагают понятные терапевтические алгоритмы, поможет врачу избежать эмоциональных решений. В свою очередь, системная антибактериальная терапия направлена на устранение этиологического фактора при бактериальном ОСО. Критериями для назначения системной антибактериальной терапии при ОСО являются:

- ♦ возраст до 2 лет (во всех случаях при наличии клинических признаков ОСО);
- ♦ гнойный ОСО, а также рецидивирующее течение заболевания (независимо от возраста);
- ♦ продолжительность симптомов, связанных с заболеванием, более 72 ч после первых признаков;

♦ наличие сопутствующей патологии, повышающей риск неблагоприятного протекания заболевания (сахарный диабет, синдром цилиарной дискинезии, клинически подтвержденный иммунодефицит, муковисцидоз, синдром Дауна, врожденные аномалии развития твердого и мягкого неба);

♦ отсутствие возможности динамического наблюдения за пациентом (в случае, если невозможен контрольный осмотр пациента, включая обязательный отоскопический осмотр врачом-оториноларингологом или врачом общей практики, обладающим навыками отоскопического осмотра, для оценки состояния пациента и эффективности проводимого лечения)<sup>1</sup> [5].

Сформулированы основные принципы применения системных антибиотиков у детей в амбулаторной практике. В качестве препарата первого выбора рекомендуется использовать амоксициллин при условии, что пациент не принимал данный препарат в течение последних 30 дней, не имеет гнойного конъюнктивита или аллергической реакции на антибиотики группы аминопенициллинов. Необходимо учитывать данные о географической резистентности ведущих возбудителей. При высоком риске наличия штамма пневмококка, устойчивого к данной группе антибиотиков, рекомендуется применять повышенные дозировки амоксициллина у детей — 80–90 мг/кг/сут. Однако в большинстве регионов Российской Федерации рекомендации по назначению амоксициллина детям ограничиваются стандартной дозировкой — 45–60 мг/кг/сут<sup>1</sup>.

Если прием антибиотика в течение трех дней не сопровождается четкой положительной динамикой клинических симптомов, целесообразно сменить амоксициллин на препараты второй линии: комбинированные препараты из группы пенициллинов, включая комбинации с ингибиторами β-лактамаз (амоксициллин + клавулановая кислота) или цефалоспорины III поколения (цефиксим) с целью воздействия на β-лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae*, *M. catarrhalis*<sup>1</sup> [5].

Макролиды используются в качестве препаратов третьей линии только при непереносимости β-лактамов антибактериальных препаратов (IgE-опосредованные реакции), так как применительно к макролидам регистрируют высокую (более 40%) устойчивость *S. pneumoniae* и отсутствие выраженной активности в отношении *H. influenzae*<sup>1</sup> [5].

В отличие от системного антибактериального лечения, которое применяется только по показаниям, пациентам, страдающим ОСО, требуется проводить эффективную анальгезию. Обычно в таких случаях применяются НПВП, разрешенные для использования в педиатрической практике, такие как ибупрофен и парацетамол в форме сиропа или ректальных суппозиторий. Однако необходимо учитывать, что повторное применение системных НПВП ассоциируется с риском возникновения широкого спектра побочных эффектов. Среди наиболее распространенных негативных проявлений, связанных с применением данного класса лекарств, следует отметить аллергические реакции, которые наиболее часто возникают при употреблении сиропов. Также стоит упомянуть о возможном развитии агранулоцитоза и гастропатии, связанных с применением НПВП [17, 20]. Одним из основных лимитирующих факторов использования системных анальгетиков в педиатрической практике является время начала терапевтического эффекта, которое составляет 30–60 мин. В связи с этим

при лечении ОСО у детей широкое применение получили ушные капли с обезболивающими компонентами в составе, которые не только минимизируют вероятность появления побочных эффектов, но и обеспечивают быстрое достижение желаемого обезболивающего действия [21–23]. Множество зарубежных публикаций, посвященных терапии ОСО у детей, подчеркивают эффективность ушных капель с анестетиками в качестве дополнительного средства облегчения боли. В этих работах [16, 20] рекомендуется использовать ушные капли одновременно с пероральными формами ибупрофена и парацетамола. Российские клинические рекомендации одобряют применение топических препаратов, таких как обезболивающие ушные капли, в качестве эффективной альтернативы системным НПВП [5, 20].

Отечественные клинические рекомендации предлагают использовать уникальное комбинированное средство в качестве местного обезболивающего лекарства для ушей на доперфоративной стадии ОСО. Это ушные капли, содержащие комбинацию лидокаина и феназона и представленное в Российской Федерации оригинальным препаратом Отипакс® (BIOCDEX, Франция). В актуальной версии клинических рекомендаций не рекомендуется применять ушные капли с антибиотиками на доперфоративной стадии ОСО<sup>1</sup> [1]. Отличительной особенностью препарата Отипакс® является его включение в терапию ОСО на доперфоративной стадии и возможность использования у детей с рождения и у взрослых, включая беременных и кормящих женщин. Препарат содержит комбинацию лидокаина гидрохлорида (10 мг) и феназона (40 мг) на 1 г раствора, а также такие вспомогательные вещества, как этиловый спирт, глицерин и тиосульфат натрия [1]. Феназон относится к НПВП, неселективным ингибиторам циклооксигеназы, в то время как лидокаин обладает сильным анестезирующим эффектом, обеспечивая местное обезболивание. Эффективность и безопасность препарата подтверждены в клинических исследованиях как зарубежных, так и отечественных авторов.

В ходе исследования, проведенного M. Verleye et al. [24], было установлено, что комбинация феназона и лидокаина характеризуется синергическим эффектом. Местная анестезия, вызванная лидокаином в сочетании с феназоном, была более выраженной и продолжительной, чем анестезия, вызванная одним лидокаином, т. е. феназон усиливал эффект лидокаина. Предполагается, что усиленный местноанестезирующий эффект комбинации может быть частично обусловлен повышением местной биодоступности лидокаина. Согласно результатам исследования [24] сочетание феназона и лидокаина ускоряет наступление анестезии, увеличивает ее продолжительность и интенсивность. В исследовании [25] препарат был применен у 18 детей в возрасте от 1 года до 10 лет, страдающих острым катаральным средним отитом и мирингитом. Эффект обезболивания наступал уже через 5 мин после применения препарата и сохранялся от 15 до 30 мин. Серия фотографий, сделанных в эти же временные интервалы, подтвердила значительное снижение воспалительных проявлений. Важно отметить, что в ходе исследования не было отмечено никаких нежелательных побочных эффектов.

В исследовании, проведенном сотрудниками кафедры педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России [26], лечение с применением Отипакса проходили 38 детей в возрасте от 1 года до 12 лет. Из них 30 детей с диа-



гнозом ОСО и 8 — с евстахиитом. Эффективность препарата оценивали на основе изменений уровня боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и визуального наблюдения за изменениями цвета барабанной перепонки. Уменьшение выраженности гиперемии барабанной перепонки наблюдалось уже через 10 мин после применения препарата ( $p < 0,05$ ), положительная динамика сохранялась через 20 и 30 мин после использования Отипакса ( $p < 0,01$ ). Боль и дискомфорт полностью исчезали в течение 1–3 дней при лечении Отипаксом. Нормализацию отоскопической картины наблюдали к 3–7-му дню исследования. Не было зафиксировано перехода заболевания в гнойный процесс или развития осложнений, что подтверждало высокую эффективность Отипакса в качестве противовоспалительного средства.

В клиническом исследовании [7] с участием 69 детей в возрасте от 3 дней до 1 года с ОСО полное выздоровление было достигнуто у 57 (82,6%) детей через 6–7 дней после начала монотерапии препаратом Отипакс, в то время как у остальных выздоровление наступило на 9-й день. Побочных эффектов и аллергических реакций зафиксировано не было.

На кафедре оториноларингологии педиатрического факультета им. Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 50 пациентов в возрасте от 3 до 12 лет с ОСО [20]. Оценка общего самочувствия и выраженности ушной боли осуществлялась с помощью 10-балльной ВАШ, модифицированной Wong-Baker, которую проводили сами пациенты (в возрасте старше 8 лет) или их родители. Исследование показало статистически значимое ( $p < 0,05$ ) уменьшение среднего показателя выраженности ушной боли уже через  $3 \pm 1$  мин. При этом уменьшение ушной боли через 3 мин после применения Отипакса отмечали 49 (98%) из 50 человек, через 5 мин — 100% пациентов. Через 24 ч после начала приема препарата отмечалось достоверное улучшение самочувствия, а также уменьшение гиперемии и инфильтрации барабанной перепонки, что подтверждено результатами отоскопии. Использование специальных ушных капель, содержащих комбинацию лидокаина и феназона, в течение 7 дней, позволило большинству пациентов избежать применения системных обезболивающих препаратов. Ни у одного из пациентов, применяющих ушные капли на основе комбинации лидокаина и феназона, не было зарегистрировано нежелательных эффектов.

В сравнительном исследовании [27] эффективности ушных капель при остром катаральном среднем отите выявлено, что при применении препарата с комбинацией лидокаина и феназона обезболивающий эффект проявляется уже через 2,5 мин после закапывания. С течением времени (через 10 мин) действие усиливается. При этом обезболивающий эффект более выражен у Отипакса, чем у ушных капель, содержащих полимиксина В сульфат, неомицина сульфат, лидокаина гидрохлорид.

Несмотря на все очевидные преимущества применения ушных капель с анестетиками, их использование ограничено у пациентов, у которых имеется перфорация барабанной перепонки. По статистике только 5% ОСО переходит в постперфоративную стадию. При этом меняются симптомы заболевания, поэтому пропустить этот переход практически невозможно: боль значительно ослабевает, пациент жалуется на гноетечение из уха, шум в нем и снижение слуха. Общее состояние больного и температура тела нормализуются [28].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Местное симптоматическое обезболивающее лечение является предпочтительным при ОСО, так как позволяет избежать нежелательных явлений от применения системных препаратов. Кроме того, обезболивание с помощью местных анестезирующих капель может быть более быстрым, интенсивным и продолжительным, чем при приеме анальгетиков внутрь. Положительный эффект местных анестезирующих ушных капель в качестве анестезии первой линии проявляется также в сокращении использования антибиотиков [1, 22]. Уменьшение страдания ребенка от ушной боли помогает снизить повышенный уровень тревожности и мотивирует родителей к принятию тактики выжидания и наблюдения. ▲

## Литература / References

1. Гарашенко Т.И., Ильенко Л.И., Пайганова Н.Э. Возможности эффективной топической терапии в лечении острых средних отитов у детей. Педиатрия. Consilium Medicum. 2022;2:147–152. DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201748. [Garashchenko T.I., Ilenko L.I., Payganova N.E. Possibilities of effective topical therapy in treatment of acute otitis media in children: A review. Pediatrics. Consilium Medicum. 2022;2:147–152 (in Russ.). DOI: 10.26442/26586630.2022.2.201748.]
2. Kaur R., Morris M., Pichichero M.E. Epidemiology of acute otitis media in the postpneumococcal conjugate vaccine era. Pediatrics. 2017;140(3):e20170181. DOI: 10.1542/peds.2017-0181.
3. Meng W., Huang D.D., Li G.F. et al. Evaluation of Clinical Graded Treatment of Acute Nonsuppurative Otitis Media in Children with Acute Upper Respiratory Tract Infection. Neural Plast. 2021;2021:5517209. DOI: 10.1155/2021/5517209.
4. Крюков А.И., Кунельская Н.Л., Туровский А.Б., Сидорина О.Г. Лечение-диагностическая тактика при остром воспалении среднего уха. Лечебное дело. 2007;2:62–71. [Kryukov A.I., Kunelskaya N.L., Turovsky A.B., Sidorina O.G. Treatment and diagnostic tactics for acute inflammation of the middle ear. Lechebnoe delo. 2007;2:62–71 (in Russ.).]
5. Карпова Е.П., Емельянова М.П., Тулупов Д.А. Терапевтический алгоритм ведения детей с острым средним отитом. Фарматека. 2021;28(1):45–48. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.1.45-48. [Karpova E.P., Emelyanova M.P., Tulupov D.A. Therapeutic algorithm for the management of children with acute otitis media. Farmateka. 2021;28(1):45–48 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2021.1.45-48.]
6. Устинович К.Н., Меркулова Е.П., Устинович А.А. Факторы риска развития острого среднего отита у новорожденных и детей первых месяцев жизни. Медицинский совет. 2018;(2):129–133. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-129-133. [Ustinovich K.N., Merkulova E.P., Ustinovich A.A. Risk factors for acute otitis media development in infants and children during the first months of life. Medical Council. 2018;(2):129–133 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-2-129-133.]
7. Минасян В.С., Бондаренко М.Г. Применение препарата Отипакс при остром среднем отите у новорожденных и детей. Вестник оториноларингологии. 2004;4:44–45. [Minasyan V.S., Bondarenko M.G. Use of the drug Otipax for acute otitis media in newborns and children. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2004;4:44–45 (in Russ.).]
8. Сапожников Я.М., Минасян В.С., Мхитарян А.С. Современные возможности оториноларингологии в диагностике тугоухости при остром среднем отите у грудных детей и детей раннего возраста. Вестник оториноларингологии. 2011;6:16–19. [Sapozhnikov Ya.M., Minasyan V.S., Mkhitaryan A.S. Modern possibilities of otorhinolaryngology in the diagnosis of hearing loss in acute otitis media in infants and young children. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2011;6:16–19 (in Russ.).]
9. Pagano A.S., Wang E., Yuan D. et al. Cranial Indicators Identified for Peak Incidence of Otitis Media. Anat Rec (Hoboken). 2017;300(10):1721–1740. DOI: 10.1002/ar.23625.
10. Casselbrant M.L., Mandel E.M., Fall P.A. et al. The heritability of otitis media: a twin and triplet study. JAMA. 1999;282(22):2125–2130. DOI: 10.1001/jama.282.22.2125.

11. Toivonen L., Vuononvirta J., Mertsola J. et al. Polymorphisms of Mannose-binding Lectin and Toll-like Receptors 2, 3, 4, 7 and 8 and the Risk of Respiratory Infections and Acute Otitis Media in Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(5):e114–e122. DOI: 10.1097/INF.0000000000001479.
12. Bowatte G., Tham R., Perret J.L. et al. Air Pollution and Otitis Media in Children: A Systematic Review of Literature. *Int J Environ Res Public Health.* 2018;15(2):257. DOI: 10.3390/ijerph15020257.
13. Biesbroek G., Bosch A.A., Wang X. et al. The impact of breastfeeding on nasopharyngeal microbial communities in infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(3):298–308. DOI: 10.1164/rccm.201401-0073OC.
14. Воробьева М.П., Карпова Е.П., Тулупов Д.А. и др. Факторы риска и клинические особенности течения рецидивирующего среднего отита у детей. *Вестник оториноларингологии.* 2022;87(1):9–13. DOI: 10.17116/otorino2022870119.
- [Vorobyeva M.P., Karpova E.P., Tulupov D.A. et al. Risk factors and clinical features of the course of recurrent acute otitis media in children. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2022;87(1):9–13 (in Russ.). DOI: 10.17116/otorino2022870119.
15. Thornton K., Parrish F., Swords C. Topical vs. systemic treatments for acute otitis media. *Pediatr Nurs.* 2011;37(5):263–267.
16. Pichichero M.E., Casey J.R., Almudevar A. Reducing the frequency of acute otitis media by individualized care. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(5):473–478. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182862b57.
17. Castellsague J., Riera-Guardia N., Calingaert B. et al. Safety of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (SOS) Project. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug Saf.* 2012;35(12):1127–1146. DOI: 10.2165/11633470-000000000-00000.
18. Рязанцев С.В., Белов В.А. Возможности использования отоскопа для проведения рино- и отоскопии в рамках амбулаторного педиатрического приема: учеб. пособие. СПб.; 2017.
- [Ryazantsev S.V., Belov V.A. Possibilities of using an otoscope for rhino- and otoscopy during an outpatient pediatric appointment: a training manual. SPb.; 2017 (in Russ.).]
19. Marti D., Hamdy R.F., Broniatowski D.A. Gist Representations and Decision-Making Processes Affecting Antibiotic Prescribing for Children with Acute Otitis Media. *MDM Policy Pract.* 2022;7(2):23814683221115416. DOI: 10.1177/23814683221115416.
20. Карпова Е.П., Тулупов Д.А., Емельянова М.П., Наумов О.Г. Роль топической терапии острого среднего катарального отита у детей. *Педиатрия. Consilium Medicum.* 2023;3:127–134. DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202361.
- [Karpova E.P., Tulupov D.A., Emel'yanova M.P., Naumov O.G. Questions of systemic and topical antibacterial therapy of acute rhinosinusitis in a child. *Pediatrics. Consilium Medicum.* 2023;3:127–134 (in Russ.). DOI: 10.26442/26586630.2023.3.202361.
21. Prasad S., Ewigman B. Use anesthetic drops to relieve acute otitis media pain. *J Fam Pract.* 2008;57(6):370–373.
22. Foxlee R., Johansson A., Wejfkalk J. et al. Topical analgesia for acute otitis media. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;2006(3):CD005657. DOI: 10.1002/14651858.CD005657.pub2.
23. Kara A., Büyükcama A., Sütçü M. et al. The effectiveness of topical 1% lidocaine with systemic oral analgesics for ear pain with acute otitis media. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2022;156:111116. DOI: 10.1016/j.ijporl.2022.111116.
24. Verleye M., Heulard I., Gillardin J.M. Phenazone potentiates the local anaesthetic effect of lidocaine in mice. *Pharmacol Res.* 2000;41(5):539–542. DOI: 10.1006/phrs.1999.0619.
25. François M. [Efficacy and tolerance of a local application of phenazone and chlorhydrate lidocaine (Otipax) in infants and children with congestive otitis]. *Ann Pediatr (Paris).* 1993;40(7):481–484 (French). PMID: 8239401.
26. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Григорян А.К. Отипакс при лечении острого среднего отита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2000;2:45–48.
- [Zaprudnov A.M., Grigoriev K.I., Grigoryan A.K. Otipax in the treatment of acute otitis media in children. *Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics.* 2000;2:45–48 (in Russ.).]
27. Киселев А.Б., Чаукина В.А. Исследование клинической эффективности ушных капель кандибиотик для лечения острого наружного и среднего отита. *Вестник оториноларингологии.* 2013;6:76–78.

[Kiselev A.B., Chaukina V.A. The comparative study of the of clinical effectiveness of the Candibiotic, Otipax, and Anauran ear drops for the treatment of acute external and middle ear otitis. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2013;78(6):76–78 (in Russ.).]

28. Musiime G.M., Seale A.C., Moxon S.G., Lawn J.E. Risk of gentamicin toxicity in neonates treated for possible severe bacterial infection in low- and middle-income countries: Systematic Review. *Trop Med Int Health.* 2015;20(12):1593–1606. DOI: 10.1111/tmi.12608.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Карпова Елена Петровна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой детской оториноларингологии им. профессора Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; ORCID iD 0000-0002-8292-9635.

**Белов Владимир Алексеевич** — к.м.н., ассистент кафедры детской оториноларингологии им. профессора Б.В. Шеврыгина ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1; заведующий отделением оториноларингологии Института Вельтищева; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-2955-2015.

**Асманов Алан Исмаилович** — к.м.н., руководитель научного отдела острой и хронической патологии уха, горла и носа Института Вельтищева; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2; ORCID iD 0000-0002-3116-6447.

**Контактная информация:** Белов Владимир Алексеевич, e-mail: belov\_v\_a@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 08.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 31.10.2023.**

**Принята в печать 24.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Elena P. Karpova** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8292-9635.

**Vladimir A. Belov** — C. Sc. (Med.), Assistant Professor of the Department of Pediatric Otorhinolaryngology named after Professor B.V. Shevrygin, Education; 2/1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; Head of the Department of Otorhinolaryngology, Veltishchev Institute; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2955-2015.

**Alan I. Asmanov** — C. Sc. (Med.), Head of the Research Department of Acute and Chronic Pathology of the Ear, Throat and Nose, Veltishchev Institute; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3116-6447.

**Contact information:** Vladimir A. Belov, e-mail: belov\_v\_a@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 08.10.2023.**

**Revised 31.10.2023.**

**Accepted 24.11.2023.**

# ОТИПАКС®

Ушные капли  
первой линии  
в терапии ОСО<sup>1</sup>



Только комбинация препарата Отипакс® входит в клинические рекомендации Минздрава РФ в качестве местной анальгезирующей терапии на доперфоративной стадии ОСО<sup>1</sup>



## ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ<sup>2</sup>

снимает болевой синдром и уменьшает воспаление



## РАЗРЕШЕН К ПРИМЕНЕНИЮ

у детей с рождения, беременных и женщин в период лактации<sup>2</sup>



## МИРОВОЕ ПРИЗНАНИЕ

5 торговых марок  
в 69 странах

1. Клинические рекомендации "Отит средний острый" (утв. Минздравом России) от 2021 г.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Отипакс

ПМ-RX-2023-07-075

BIOCODEX

РУ П N011568/01 от 05.10.2011  
ООО "БИОКОДЕКС",  
119049, г. Москва, пер. Якиманский, д. 6, стр. 1  
Тел.: +7(495) 783 26 80  
E-mail: phv@biocodex-corp.ru  
Адрес в сети Internet: www.biocodex.ru

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ  
СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-15

## Кисломолочные продукты и постбиотики

А.И. Хавкин<sup>1,2</sup>, Т.А. Ковтун<sup>3</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области», Москва, Россия<sup>2</sup>Институт Вельтищева, Москва, Россия<sup>3</sup>ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Желудочно-кишечный тракт — сложнейшая, многофункциональная система, где локализуются иммунные, эндокринные, нервные клетки, влияющие на функционирование организма, и обитают более 100 трлн микроорганизмов, образующих в совокупности экстракорпоральный орган, условно названный «кишечная микробиота». Доказано, что сбалансированное микробное сообщество способствует обеспечению безопасности организма. В этом контексте особое внимание привлекают стратегии, направленные на поддержание микробиоты в состоянии эубиоза. Важнейшая среди них — адекватный рацион питания, обеспечивающий организм полноценными нутриентами. Большой интерес представляют обогащенные продукты детского питания, поскольку детский организм наиболее восприимчив к позитивному действию факторов питания. Использование в детском питании кисломолочных продуктов, обогащенных пребиотиками, пробиотиками и, как результат метаболизма пробиотических микроорганизмов, постбиотиками, представляется крайне перспективной лечебно-профилактической стратегией в клинической педиатрии.

В настоящем обзоре подробно рассмотрены многочисленные аспекты взаимодействия продуктов метаболизма и компонентов микробиоты с иммунной системой, их влияние на организм в целом. Представлены результаты собственных исследований влияния обогащенных кисломолочных продуктов, включенных в рацион ребенка, на состояние его здоровья.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** микробиота, микробиом, иммунная система, пробиотики, постбиотики, нутрицевтики.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хавкин А.И., Ковтун Т.А. Кисломолочные продукты и постбиотики. *РМЖ. Мать и дитя*. 2023;6(4):417–424. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-15.

## Fermented dairy products and postbiotics

A.I. Khavkin<sup>1,2</sup>, T.A. Kovtun<sup>3</sup><sup>1</sup>Moscow Region Research Clinical Institute of Childhood, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Veltishchev Institute, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The gastrointestinal tract (GIT) is a complex, multifunctional system where immune, endocrine, and nerve cells affecting the body functioning are localized. There live more than 100 trillion microorganisms forming an extracorporeal organ collectively called the intestinal microbiota. It has been proven that a balanced microbial community contributes to the body safety. In this context, special attention is paid to the tactics aimed at maintaining the microbiota in an eubiotic state. The most important among them is an adequate nutrition that provides the body with wholesome nutrients. Enriched baby food products are of great interest, since the child's body is most susceptible to the positive effects of nutritional factors. The use of fermented milk products enriched with prebiotics, probiotics and postbiotics (as a result of the probiotic microorganisms metabolism) in children's nutrition seems to be an extremely promising therapeutic and preventive tactics in clinical pediatrics. This article analyzes numerous aspects concerning the interaction of metabolic products and microbiota components with the immune system, as well as their effect on the body as a whole. The article also presents the results of our studies on the effect of enriched fermented milk products included in the child's nutrition on his health.

**KEYWORDS:** microbiota, microbiome, immune system, probiotics, postbiotics, nutraceuticals.

**FOR CITATION:** Khavkin A.I., Kovtun T.A. Fermented dairy products and postbiotics. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(4):417–424 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-15.

### ВВЕДЕНИЕ

Микробиота человека, рассматриваемая сегодня как «экстракорпоральный орган», представляет собой сложное сообщество многочисленных микроорганизмов (бактерий, дрожжей, грибов, архей, простейших, вирусов), обитающих преимущественно на коже и слизистых оболочках, и образует вместе с организмом экосистему [1, 2]. Микробиота кишечника играет важнейшую роль в метаболизме, им-

мунной толерантности и усвоении питательных веществ как внутри, так и вне желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Дисбаланс микробиоты, вызванный питанием, применением лекарственных средств и инфекциями, может нарушить достаточно хрупкое равновесие (эубиоз) в системе «микроорганизм — макроорганизм» и способствовать развитию качественно-количественных нарушений композиции микробиоты, условно обозначаемых как дисбиоз [3, 4]. В свою

очередь, дисбиоз может быть частью патологического процесса как заболеваний органов пищеварения (неалкогольная жировая болезнь печени, воспалительные заболевания кишечника, синдром раздраженного кишечника, целиакия, рак), так и заболеваний других органов и систем (ожирение, атопические и аутоиммунные заболевания, аутизм, системный склероз) [4, 5].

Основными стратегиями восстановления баланса микробиоты является использование различных диет и специализированных продуктов питания, антибиотиков, пре- и пробиотиков [6]. В настоящее время нельзя отрицать целесообразность применения пробиотиков, в том числе таргетной пробиотической терапии, однако все больше данных свидетельствует о том, что использование живых организмов, а именно пробиотиков, может привести к появлению вирулентных штаммов и развитию антибиотикорезистентности с течением времени [6]. Именно поэтому возникла необходимость поиска более безопасных и не менее эффективных средств, модулирующих микробиоту кишечника. Одним из весьма перспективных направлений поиска служит изучение бактериальных продуктов и компонентов пробиотиков — постбиотиков [7].

В настоящем обзоре мы попытались обобщить доступные данные литературы о возможных механизмах действия постбиотиков и их применении в клинической практике. Для этого проведен поиск оригинальных статей, обзоров, метаанализов и описания клинических наблюдений в базах данных PubMed/Medline по следующим ключевым словам: микробиом, микробиота кишечника, пребиотики, пробиотики, синбиотики, метабиотики, постбиотики — с последующим анализом в соответствии с рекомендациями PRISMA [8].

## СОСТАВ И ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ МИКРОБИОТЫ КИШЕЧНИКА

В ЖКТ человека обитают более  $10^{12}$  микроорганизмов общей массой 0,2–0,5 кг, среди которых подавляющее большинство — бактерии [3]. В то же время число вирусов, входящих в состав микробиоты, неизвестно.

Прокариоты подразделяют на филы, классы, порядки, семейства, роды и виды [9]. Основными филами являются *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* (*Actinomycetota*), *Proteobacteria*, *Fusobacteria* и *Verrucomicrobia*. При этом на долю двух фил — *Firmicutes* и *Bacteroidetes* — приходится почти 90% всей микробиоты кишечника. *Firmicutes* включают более 200 различных родов (например, *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus*, *Ruminococcus* и *Clostridium*), а *Bacteroidetes* — два наиболее многочисленных рода (*Bacteroides* и *Prevotella*) [1, 9]. Весь совокупный геном кишечной микробиоты называется «микробиомом», он примерно в 150 раз превышает геном человеческой клетки [1].

Примерно 10% от общего числа колонизирующих ЖКТ бактерий у конкретного индивидуума, будучи «функциональным ядром» микробиоты, составляют динамический «микробный отпечаток». При этом старение, тот или иной рацион питания, применение антибиотиков, пребиотиков и пробиотиков могут приводить к его изменению [10]. Показано, что микробное «ядро» включает 66 видов микроорганизмов и сохраняется более чем у 50% населения [11]. Эти данные базируются на новых метагеномных технологиях, открывших путь к определению меж-

и интраиндивидуальной вариабельности микробиоты кишечника [10].

Микробиота кишечника не является чем-то статичным, и при ее оценке необходим динамический подход. После рождения внутрикишечная жизнь начинается с ограниченного и нестабильного состава микроорганизмов, который эволюционирует и адаптируется к изменениям окружающей среды в течение всей жизни [12–14]. Как экстракорпоральный полифункциональный орган, микробиота оказывает огромное влияние на всасывание и ферментацию нутриентов, кишечную проницаемость, метаболизм хозяина (например, всасывание и переработку углеводов, гниение белков, образование желчных кислот, чувствительность к инсулину), а также модулирует кишечный и системный иммунитет. Это имеет решающее значение для поддержания толерантности к антигенам и сдерживания экспансии патогенов [15].

Таким образом, все вышесказанное обуславливает интерес к средствам и новым стратегиям восстановления композиции микробиоты кишечника [3, 16].

## ПРЕБИОТИКИ, ПРОБИОТИКИ И СИНБИОТИКИ

Пребиотики — компоненты пищи, благотворно влияющие на микробиоту кишечника. Основными пребиотиками, оказывающими значительное влияние на микробиоту кишечника, являются олигосахариды человеческого молока, лактулоза, фруктоолигосахариды, инулин [17]. Пребиотики широко используют в производстве функциональных продуктов питания и в качестве дополнительного лечения дисбиоза [17]. Их часто назначают вместе с пробиотиками — живыми микроорганизмами, например бактериями, дрожжами, благотворно влияющими на здоровье человека [16]. По сравнению с пребиотиками данные об эффективности пробиотиков и зависимости «доза-штамм-эффект» более надежны. Препараты, сочетающие пре- и пробиотики, — синбиотики — обладают высокой эффективностью [18]. Однако, как уже было отмечено выше, использование пробиотиков потенциально опасно, поскольку может способствовать развитию устойчивости к антибиотикам, а также росту и селекции вирулентных для человека штаммов [18].

## ПОСТБИОТИКИ

Постбиотики — полезные вещества, образующиеся в результате метаболизма микробиоты и оказывающие благотворное влияние как на саму микробиоту, так и на организм хозяина [7, 19].

До настоящего времени ведется дискуссия о том, достаточно ли точно это определение. Например, K. Tsilingiri et al. [20] считают постбиотиком любое вещество, выделяемое микроорганизмом или образующееся в результате его метаболической активности, которое оказывает благоприятное (прямое или косвенное) воздействие на хозяина. S. Salminen et al. [19] утверждают, что понятие «постбиотик» включает в себя инактивированные микроорганизмы, благотворно влияющие на здоровье хозяина, однако это определение отвергнуто научным сообществом [21].

Таким образом, к постбиотикам можно отнести все вещества бактериального или грибкового происхождения, оказывающие благоприятное воздействие на организм хозяина и не соответствующие критериям, предъявляемым к пробиотикам и пребиотикам [21].

Основные представители постбиотиков — бесклеточные супернатанты, экзополисахариды, ферменты, фрагменты клеточных стенок, короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), бактериальные лизаты (БЛ) и метаболиты микробиоты кишечника.

### СУПЕРНАТАНТЫ

Бесклеточные супернатанты состоят из активных метаболитов, вырабатываемых бактериями и дрожжами в окружающее пространство. Они могут быть получены непосредственно из клеточных культур после инкубационного периода и последующего центрифугирования и удаления микробов. Далее надосадочную жидкость фильтруют для обеспечения стерильности.

Супернатанты от разных микроорганизмов обладают и различными функциями. Например, супернатанты *Lactobacilli acidophilus* и *Lactobacilli casei* обладают противовоспалительным и антиоксидантным действием [9]. Кроме того, супернатанты, полученные из культур *L. casei* и *Lactobacilli rhamnosus GG*, предотвращают инвазию раковых клеток в толстую кишку и снижают степень окислительного стресса *in vivo* [22, 23].

Недавно было показано, что супернатанты, полученные от представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, также обладают антибактериальной активностью, предотвращая инвазию *E. coli* в энтероциты *in vitro* путем ингибирования адгезии патогенов, укрепления клеточного барьера и повышения экспрессии защитных генов [24]. Супернатанты *Lactobacilli plantarum* оказывают трофическое действие на кишечный барьер, улучшая процессы всасывания в кишечнике и снижая количество кишечных патогенов [25].

Супернатанты *Saccharomyces cerevisiae* и *Saccharomyces boulardii* способны восстанавливать нарушенную стресс-индуцированную перистальтику кишечника [26]. Также супернатанты *S. boulardii* обладают противовоспалительной и антиоксидантной активностью, улучшают заживление дефектов слизистой, участвуют в восстановлении кишечного барьера [7, 27].

### Экзополисахариды

Экзополисахариды — биополимеры, которые микроорганизмы продуцируют и выделяют за пределы клеточной стенки. Строго говоря, экзополисахариды не новые постбиотики, поскольку используются в пищевой промышленности в качестве стабилизирующих, эмульгирующих и водосвязывающих агентов [28]. Однако экзополисахариды обладают иммуномодулирующими свойствами за счет взаимодействия с дендритными клетками (ДК) и макрофагами, что приводит к усилению пролиферации Т- и NK-лимфоцитов [29]. Например, экзополисахарид, полученный из *L. casei*, может быть использован в качестве адьюванта для повышения эффективности противоящурной вакцины [30].

Антиоксидантный потенциал экзополисахарида, полученного из *Lactobacilli helveticus*, а именно урановой кислоты, содержащейся также в зеленом чае, связан с ее железосвязывающими свойствами [31]. Среди разнообразных свойств экзополисахаридов можно отметить ингибирование всасывания холестерина [32]. На животной модели показано, что при употреблении кефирана — экзополисахарида, продуцируемого *Lactobacilli kefiranofaciens*, — замедляется развитие атеросклероза [33].

Другой класс экзополисахаридов —  $\beta$ -глюканы способны усиливать клеточно опосредованный иммунный ответ против бактерий, вирусов, паразитов и раковых клеток [34, 35]. Интересно, что  $\beta$ -глюканы могут также усиливать действие пробиотиков за счет облегчения адгезии лактобактерий к стенке кишечника [36]. Кроме того, они повышают биодоступность и всасывание каротиноидов в ЖКТ [37]. Наконец, точечное применение  $\beta$ -глюканов может способствовать лучшему заживлению ран при atopическом дерматите и предотвращать его рецидивы [38].

### АНТИОКСИДАНТНЫЕ ФЕРМЕНТЫ И ГИДРОЛАЗЫ ЖЕЛЧНЫХ СОЛЕЙ

Антиоксидантные ферменты (а именно глутатионпероксидаза (ГП), пероксидаза (ПДМ), каталаза и НАДФ-оксидаза) играют важнейшую роль в выживании микроорганизмов. У *Lactobacilli fermentum* и *L. plantarum* обнаружено высокое содержание ГП [39], обладающей сильным антиоксидантным действием *in vitro* [39–41]. Интересно, что генетически модифицированные штаммы *Lactobacilli*, синтезирующие ПДМ и каталазу, продемонстрировали способность облегчать симптомы у экспериментальной модели с болезнью Крона в отличие от штаммов «дикого» типа [42].

Конъюгированные желчные соли избирательно регулируют состав микробиоты в целом и лактобацилл в частности [43]. Например, некоторые лактобациллы обеспечивают защиту от *Giardia lamblia*, что подтверждается данными *in vitro* и *in vivo*. В частности, гидролазы желчных солей штаммов *L. johnsonii* и *L. gasseri* CNCM I-4884 способны генерировать деконъюгированные желчные соли, токсичные для паразита [44]. Таким образом, эти гидролазы могут иметь значение для борьбы с этим паразитом.

### КОМПОНЕНТЫ КЛЕТОЧНОЙ СТЕНКИ

Части клеточной стенки бактерий способны вызывать специфический иммунный ответ. Один из известных компонентов стенки — бактериальная липотейхоевая кислота (ЛТК) грамположительных бактерий. Ее иммуномодулирующий эффект сложен: по одним данным, она снижает продукцию интерлейкина (ИЛ) 12 и индуцирует выработку иммуномодулирующих цитокинов, по другим — поддерживает воспаление, повреждая ткани кишечника [45–47].

Наиболее часто ЛТК применяют в косметологии: местное действие приводит к высвобождению противоинфекционных пептидов (например,  $\beta$ -дефенсина и кателицидина) и усиливает их действие [48]. Кроме того, лактобациллы и бифидобактерии продуцируют значительное количество ЛТК, которая стимулирует реакцию тучных клеток кожи против бактериальных и вирусных инфекций [49]. Кроме того, ЛТК обладает и антионкогенным эффектом благодаря как прямому воздействию на иммунокомпетентные клетки, так и за счет эпигенетического влияния [50, 51].

### КОРОТКОЦЕПОЧЕЧНЫЕ ЖИРНЫЕ КИСЛОТЫ

В процессе ферментации растительных полисахаридов микробиотой кишечника образуются КЦЖК. К ним относят уксусную, пропионовую и масляную кислоты, а также соответствующие соли жирных кислот.

Бутират — важнейший источник энергии и трофический агент для энтероцитов. Кроме того, бутират проявляет иммуносупрессивные свойства и вызывает пищевую толерантность. Этот эффект обусловлен его способностью по-

вышать экспрессию некоторых иммуносупрессивных цитокинов — интерферонов первого типа, ИЛ-10 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  [52]. Более того, ректальное введение бутирата приводит к значительному уменьшению воспаления толстой кишки у пациентов с язвенным колитом по сравнению с плацебо [53]. Колонизация кишечника *Roseburia intestinalis*, одной из основных бактерий — продуцентов бутирата в кишечнике, способна блокировать атерогенез у мышей [54].

Короткоцепочечные жирные кислоты могут способствовать накоплению энергии через стимуляцию рецепторов, связанных с G-белками, и секрецию глюкагоноподобного пептида 1. Действительно, повышение уровня ацетата в сыворотке крови и кале ассоциируется с улучшением чувствительности к инсулину и соответствующим снижением отложения жира *in vivo* [55]. Более того, ацетат регулирует потребление пищи за счет снижения аппетита [56]. Диета, богатая полисахаридами с последующей продукцией ацетата, значительно повышала устойчивость к инфекции *E. coli* O157:H7 в мышинной модели [57].

Пропионат — один из основных субстратов глюконеогенеза в печени, он обладает «статиноподобным» действием за счет ингибирования синтеза холестерина, а *in vivo* проявляет противовоспалительную активность, сравнимую с бутиратом [58, 59].

Соотношение КЦЖК имеет большое значение для поддержания гомеостаза холестерина. Кроме того, применение КЦЖК способствовало облегчению симптомов рассеянного склероза на животной модели, что открывает перспективы их терапевтического и профилактического использования [60].

## БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ

При химической и/или механической деградации грамположительных и грамотрицательных бактерий получают БЛ. Их безопасное клиническое использование стало общепринятой практикой в педиатрии и терапии [61]. Обоснование их использования для профилактики вирусных и бактериальных инфекций связано с концепцией «оси кишечника — легкие», основанной на взаимодействии энтеральной системы (в частности, лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистой оболочкой кишечника — GALT) и иммунной системы дыхательных путей [62]. В ряде механистических исследований показано, что перорально введенные лиофилизированные БЛ достигают Пейеровых бляшек в тонком кишечнике, стимулируют ДК и активируют Т- и В-лимфоциты [61], которые мигрируют в слизистую оболочку дыхательных путей. Это приводит к стимуляции системы врожденного иммунитета и секреции иммуноглобулина А [63].

Таким образом, экстремальную «гигиену» можно обойти с помощью БЛ, поскольку их использование позволяет имитировать присутствие бактерий для стимуляции иммунной системы без вредных последствий их реального присутствия. Можно предположить, что они работают как «мягкая поливалентная вакцина». Так, метаанализ, включавший результаты обследования почти 5 тыс. детей, показал значительное снижение частоты инфекций дыхательных путей у пациентов, получавших БЛ, по сравнению с контрольной группой [64]. Другой систематический обзор показал, что БЛ в качестве дополнительного лечения эффективны как средство, уменьшающее количество эпизодов затрудненного дыхания и частоту обострений астмы у детей [65–67].

## МЕТАБОЛИТЫ

К метаболитам относят разнообразные молекулы, продуцируемые бактериями: витамины, фенольные метаболиты, ароматические аминокислоты. Они обладают высокой биодоступностью, антиоксидантным и сигнальным действием и играют важнейшую роль во взаимодействии между микро- и макроорганизмом.

Фолаты, продуцируемые кишечными бактериями, обладают амбивалентным эффектом. С одной стороны, в группе пациентов, получавших фолаты, риск инсульта оказался ниже по сравнению с контрольной группой [68]. С другой стороны, добавка или гиперпродукция фолатов может ускорять канцерогенез у лиц группы риска и пациентов с колоректальным раком. Таким образом, с клинической точки зрения применение этого постбиотика может демонстрировать «U-образную связь» с состояниями здоровья или болезни [69].

Витамин В<sub>12</sub>, как и другие витамины группы В, необходимые для нормального функционирования организма, кишечные бактерии синтезируют *de novo* [70]. Так, добавление *L. acidophilus* в йогурт ассоциируется с увеличением синтеза витамина В<sub>12</sub> и, что более важно, снижением распространенности анемии [71].

Витамин К поддерживает нормальную свертываемость крови, причем существуют различные изоформы, обладающие различной антигеморрагической активностью. Некоторые формы витамина К<sub>2</sub>, а именно менахиноны (МК), содержатся в сыре и твороге. МК вырабатываются некоторыми родами кишечной микробиоты, поскольку большинство кишечных анаэробных и аэробных грамположительных бактерий используют МК в электронно-транспортной цепи. К бактериям, продуцирующим МК, относятся: *Eubacterium lentum*, продуцирующая МК-6; *Lactococcus lactis* ssp. *lactis* и ssp. *cremoris*, продуцирующие в основном МК-8 и МК-9; *Bacteroides fragilis*, продуцирующая МК-10, МК-11 и МК-12 [72]. Наконец, витаминная форма К<sub>2</sub>, продуцируемая также *L. casei*, показала антиканцерогенные свойства [73].

Кишечная микробиота участвует в синтезе и метаболизме ароматических аминокислот, воздействие которых может привести к развитию ряда патологических состояний [74]. Так, исследования индоксилсульфата, синтезированного микробиотой, показали, что он способствует прогрессированию хронической болезни почек [75].

Таким образом, активное участие микробиоты в обменных процессах влияет на организм хозяина в целом. Данные о различных метаболических фенотипах позволяют говорить о том, что понимание взаимодействия компонентов рациона и микробиоты может стать одной из основ построения «персонализированного рациона питания» как лечебно-профилактической стратегии [76, 77].

Диетические полифенолы активно метаболизируются микробиотой кишечника. К постбиотикам, получаемым из пищевых полифенолов, относятся уролитин А (УА), эквол и 8-прениларингенин. Мыши, получавшие УА в течение 10 нед., потеряли на 23,5% больше веса по сравнению с контрольной группой вследствие снижения инсулинорезистентности [78, 79]. У женщин среднего возраста, получавших эквол в течение года, значительно повысилась эластичность сонных артерий и улучшился холестеринный профиль, а у женщин постменопаузального возраста увеличилась минеральная плотность костной ткани [80, 81].

Биоактивные пептиды (БАП) — олигопептиды, состоящие из 2–20 аминокислот. Их получают из белков пищевых продуктов (молоко, яйцо, рыба, рис, соя, горох, хлорелла, спирулина, устрицы, мидии). БАП обладают преимущественно иммуномодулирующей и антионкогенной активностью [82]. Эти пептиды могут быть получены при ферментативном гидролизе *in vitro*, использовании эндогенных ферментов и микробной ферментации. В последнем случае протеазы синтезируются в основном лактобациллами. К наиболее клинически значимым БАП можно отнести пептиды молочного происхождения. Они обладают комплексной иммуномодулирующей активностью через регуляцию цитокинов, что приводит к ослаблению аллергических реакций *in vitro* и *in vivo* [83, 84].

### ПЕРСПЕКТИВНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПОСТБИОТИКОВ

#### ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ И АНТИКАНЦЕРОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Одна из КЦЖК — пропионат способен повышать активность  $T_{reg}$  [85]. Супернатант и фрагменты клеточной стенки из культуры *Bacillus coagulans* также способствуют развитию Th2-зависимого иммунного ответа [86]. Кроме того, супернатант из культуры *Bifidobacterium breve* способен ограничивать Th1-опосредованный и усиливать Th2-опосредованный иммунный ответ [87, 88]. Эти эффекты часто наблюдаются при атопических заболеваниях [88].

Пропионат способен избирательно индуцировать апоптоз в клетках при раке желудка [89]. КЦЖК могут модулировать экспрессию онко- и супрессорных генов путем эпигенетических модификаций: супернатант *L. rhamnosus* GG повышает экспрессию гена *ZO-1* и снижает экспрессию гена *MMP-9*, способствующего проникновению раковых клеток [7].

#### ПРОТИВОИНФЕКЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ

Некоторые постбиотики могут конкурентно связываться с рецепторами патогенных бактерий, способны изменять экспрессию генов хозяина и модулировать компоненты окружающей среды, эффективно предотвращать ротавирусную диарею [90, 91]. В группе детей в возрасте 12–48 мес. ежедневный прием постбиотика *L. paracasei* приводил к снижению частоты диареи [92], острого гастроэнтерита, фарингита, ларингита и трахеита [93].

### ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ

Функциональные продукты питания (ФП) — пищевые компоненты, обладающие ярко выраженной пищевой ценностью и другими полезными для здоровья эффектами. Постбиотики и пробиотики уже входят в состав ФП. Одним из основных преимуществ обогащения ФП постбиотиками является приобретение ими иммуностимулирующих свойств. Кроме того, в настоящее время постбиотики, образуемые *B. breve* и *Streptococcus thermophilus*, используют при производстве модифицированного молока с целью снижения частоты развития пищевой непереносимости и/или респираторной аллергии в первые месяцы жизни детей [94].

Пример про- и постбиотических продуктов — кисломолочные продукты детского питания с доказанной эффективностью, как средства профилактики ряда патологий в этой возрастной группе. Так, при изучении влияния йогурта питьевого «ФрутоНяня», обогащенного

пребиотиками, пробиотиками и, по сути, постбиотиками, было доказано, что его ежедневное употребление детьми 8–18 мес. в течение 12 нед. после перенесенной ОРВИ стимулировало синтез секреторного иммуноглобулина А и лизоцима [95, 96].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом взаимозависимости рациона питания, иммунной системы и микробиоты важной задачей ближайшего будущего станет разработка стратегий, направленных на создание детских продуктов питания, обогащенных биологически активными компонентами, эффективность которых доказана как лабораторно, так и клинически. При выборе пробиотиков как для производства, так и для обогащения продуктов питания, особенно для детей раннего возраста, необходимо обращать внимание прежде всего на штаммоспецифичность и безопасность заквасочных культур, а также на качество сырья, технологические особенности изготовления, упаковки и хранения таких продуктов. Перспективна стратегия использования не только пробиотиков, но и постбиотиков, которые нередко обладают равнозначной эффективностью, однако при этом гораздо безопаснее.

Перспективна персонификация рациона питания как детей, так и взрослых с включением в него продуктов, способствующих не только профилактике, но и обладающих таргетным воздействием на ключевые звенья патогенеза тех или иных заболеваний.

### Литература / References

- Rinninella E., Raoul P., Cintoni M. et al. What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. *Microorganisms*. 2019;7(1):14. DOI: 10.3390/microorganisms7010014.
- Butel M.J., Waligora-Dupriet A.J., Wydau-Dematteis S. The developing gut microbiota and its consequences for health. *J Dev Orig Health Dis*. 2018;9(6):590–597. DOI: 10.1017/S2040174418000119.
- Preveden T., Scarpellini E., Milić N. et al. Gut microbiota changes and chronic hepatitis C virus infection. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):813–819. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343663.
- Scarpellini E., Basilio M., Rinninella E. et al. Probiotics and gut health. *Minerva Gastroenterol (Torino)*. 2021;67(4):314–325. DOI: 10.23736/S2724-5985.21.02910-7.
- Jia W., Xie G., Jia W. Bile acid-microbiota crosstalk in gastrointestinal inflammation and carcinogenesis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018;15(2):111–128. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.119.
- Daniali M., Nikfar S., Abdollahi M. Antibiotic resistance propagation through probiotics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2020;16(12):1207–1215. DOI: 10.1080/17425255.2020.1825682.
- Żółkiewicz J., Marzec A., Ruszczynski M., Feleszko W. Postbiotics—A Step Beyond Pre- and Probiotics. *Nutrients*. 2020;12(8):2189. DOI: 10.3390/nu12082189.
- Liberati A., Altman D.G., Tetzlaff J. et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000100. DOI: 10.1371/journal.pmed.1000100.
- Arumugam M., Raes J., Pelletier E. et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011;473(7346):174–180. DOI: 10.1038/nature09944.
- Tap J., Mondot S., Levenez F. et al. Towards the human intestinal microbiota phylogenetic core. *Environ Microbiol*. 2009;11(10):2574–2584. DOI: 10.1111/j.1462-2920.2009.01982.x.
- Zhuang L., Chen H., Zhang S. et al. Intestinal Microbiota in Early Life and Its Implications on Childhood Health. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2019;17(1):13–25. DOI: 10.1016/j.gpb.2018.10.002.
- Yatsunenok T., Rey F.E., Manary M.J. et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature*. 2012;486(7402):222–227. DOI: 10.1038/nature11053.



13. Biagi E., Franceschi C., Rampelli S. et al. Gut Microbiota and Extreme Longevity. *Curr Biol*. 2016;26(11):1480–1485. DOI: 10.1016/j.cub.2016.04.016.
14. Rooks M.G., Garrett W.S. Gut microbiota, metabolites and host immunity. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(6):341–352. DOI: 10.1038/nri.2016.42.
15. Maynard C.L., Elson C.O., Hatton R.D., Weaver C.T. Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. *Nature*. 2012;489(7415):231–241. DOI: 10.1038/nature11551.
16. Abenavoli L., Scarpellini E., Colica C. et al. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients*. 2019;11(11):2690. DOI: 10.3390/nu11112690.
17. Li H.Y., Zhou D.D., Gan R.Y. et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211. DOI: 10.3390/nu13093211.
18. Vallianou N., Stratigou T., Christodoulatos G.S. et al. Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, Postbiotics, and Obesity: Current Evidence, Controversies, and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2020;9(3):179–192. DOI: 10.1007/s13679-020-00379-w.
19. Salminen S., Collado M.C., Endo A. et al. The International Scientific Association of Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of postbiotics. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(9):649–667. DOI: 10.1038/s41575-021-00440-6.
20. Tsilingiri K., Rescigno M. Postbiotics: what else? *Benef Microbes*. 2013;4(1):101–107. DOI: 10.3920/BM2012.0046.
21. Aguilar-Toalá J.E., Arioli S., Behare P. et al. Postbiotics — when simplification fails to clarify. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18(11):825–826. DOI: 10.1038/s41575-021-00521-6.
22. Qin J., Li R., Raes J. et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65. DOI: 10.1038/nature08821.
23. Amaretti A., di Nunzio M., Pompei A. et al. Antioxidant properties of potentially probiotic bacteria: in vitro and in vivo activities. *Appl Microbiol Biotechnol*. 2013;97(2):809–817. DOI: 10.1007/s00253-012-4241-7.
24. Khodaii Z., Ghaderian S.M.H., Natanzi M.M. Probiotic Bacteria and their Supernatants Protect Enterocyte Cell Lines from Enteroinvasive *Escherichia coli* (EIEC) Invasion. *Int J Mol Cell Med*. 2017;6(3):183–189. DOI: 10.22088/acadpub.BUMS.6.3.183.
25. Izuddin W.I., Loh T.C., Foo H.L. et al. Postbiotic *L. plantarum* RG14 improves ruminal epithelium growth, immune status and upregulates the intestinal barrier function in post-weaning lambs. *Sci Rep*. 2019;9(1):9938. DOI: 10.1038/s41598-019-46076-0.
26. West C., Stanisz A.M., Wong A., Kunze W.A. Effects of *Saccharomyces cerevisiae* or *boulardii* yeasts on acute stress induced intestinal dysmotility. *World J Gastroenterol*. 2016;22(48):10532–10544. DOI: 10.3748/wjg.v22.i48.10532.
27. Canonici A., Siret C., Pellegrino E. et al. *Saccharomyces boulardii* improves intestinal cell restitution through activation of the  $\alpha 2\beta 1$  integrin collagen receptor. *PLoS One*. 2011;6(3):e18427. DOI: 10.1371/journal.pone.0018427.
28. Singh P., Saini P. Food and Health Potentials of Exopolysaccharides Derived from *Lactobacilli*. *Microbiol Res J Int*. 2017;22:1–14. DOI: 10.9734/mrji/2017/36935.
29. Makino S., Sato A., Goto A. et al. Enhanced natural killer cell activation by exopolysaccharides derived from yogurt fermented with *Lactobacillus delbrueckii ssp. bulgaricus* OLL1073R-1. *J Dairy Sci*. 2016;99(2):915–923. DOI: 10.3168/jds.2015-10376.
30. Lei X., Zhang H., Hu Z. et al. Immunostimulatory activity of exopolysaccharides from probiotic *Lactobacilli* casei WXD030 strain as a novel adjuvant in vitro and in vivo. *Food Agric Immunol*. 2018;29:1086–1105. DOI: 10.1080/09540105.2018.1513994.
31. Li W., Ji J., Chen X. et al. Structural elucidation and antioxidant activities of exopolysaccharides from *Lactobacillus helveticus* MB2-1. *Carbohydr Polym*. 2014;102:351–359. DOI: 10.1016/j.carbpol.2013.11.053.
32. Khalil E.S., Abd Manap M.Y., Mustafa S. et al. Probiotic Properties of Exopolysaccharide-Producing *Lactobacillus* Strains Isolated from Tempoyak. *Molecules*. 2018;23(2):398. DOI: 10.3390/molecules23020398.
33. Uchida M., Ishii I., Inoue C. et al. Kefiran reduces atherosclerosis in rabbits fed a high cholesterol diet. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17(9):980–988. DOI: 10.5551/jat.4812.
34. Li B., Cai Y., Qi C. et al. Orally administered particulate beta-glucan modulates tumor-capturing dendritic cells and improves antitumor T-cell responses in cancer. *Clin Cancer Res*. 2010;16(21):5153–5164. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0820.
35. Vetvicka V., Vetvickova J. Glucan supplementation enhances the immune response against an influenza challenge in mice. *Ann Transl Med*. 2015;3(2):22. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.08.
36. Garai-Ibabe G., Dueñas M.T., Irastorza A. et al. Naturally occurring 2-substituted (1,3)-beta-D-glucan producing *Lactobacillus suebicus* and *Pediococcus parvulus* strains with potential utility in the production of functional foods. *Bioresour Technol*. 2010;101(23):9254–9263. DOI: 10.1016/j.biortech.2010.07.050.
37. Morifuji M., Ichikawa S., Kitade M. et al. Exopolysaccharides from milk fermented by lactic acid bacteria enhance dietary carotenoid bioavailability in humans in a randomized crossover trial and in rats. *Am J Clin Nutr*. 2020;111(4):903–914. DOI: 10.1093/ajcn/nqaa020.
38. Jesenak M., Urbancek S., Majtan J. et al.  $\beta$ -Glucan-based cream (containing pleuran isolated from *pleurotus ostreatus*) in supportive treatment of mild-to-moderate atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat*. 2016;27(4):351–354. DOI: 10.3109/09546634.2015.1117565.
39. Kullisaar T., Zilmer M., Mikelsaar M. et al. Two antioxidative *Lactobacilli* strains as promising probiotics. *Int J Food Microbiol*. 2002;72(3):215–224. DOI: 10.1016/S0168-1605(01)00674-2.
40. Kim H.S., Chae H.S., Jeong S.G. et al. In vitro Antioxidative Properties of *Lactobacilli*. *Asian-Australas J Anim Sci*. 2005;19:262–265. DOI: 10.5713/ajas.2006.262.
41. Izuddin W.I., Humam A.M., Loh T.C. et al. Dietary Postbiotic *Lactobacillus plantarum* Improves Serum and Ruminal Antioxidant Activity and Upregulates Hepatic Antioxidant Enzymes and Ruminal Barrier Function in Post-Weaning Lambs. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(3):250. DOI: 10.3390/antiox9030250.
42. LeBlanc J.G., del Carmen S., Miyoshi A. et al. Use of superoxide dismutase and catalase producing lactic acid bacteria in TNBS induced Crohn's disease in mice. *J Biotechnol*. 2011;151(3):287–293. DOI: 10.1016/j.jbiotec.2010.11.008.
43. Moser S.A., Savage D.C. Bile salt hydrolase activity and resistance to toxicity of conjugated bile salts are unrelated properties in *Lactobacilli*. *Appl Environ Microbiol*. 2001;67(8):3476–3480. DOI: 10.1128/AEM.67.8.3476-3480.2001.
44. Allain T., Chaouch S., Thomas M. et al. Bile Salt Hydrolase Activities: A Novel Target to Screen Anti-*Giardia* *Lactobacilli*? *Front Microbiol*. 2018;9:89. DOI: 10.3389/fmicb.2018.00089.
45. Van Langevelde P., van Dissel J.T., Ravensbergen E. et al. Antibiotic-induced release of lipoteichoic acid and peptidoglycan from *Staphylococcus aureus*: quantitative measurements and biological reactivities. *Antimicrob Agents Chemother*. 1998;42(12):3073–3078. DOI: 10.1128/AAC.42.12.3073.
46. Kaji R., Kiyoshima-Shibata J., Nagaoka M. et al. Bacterial teichoic acids reverse predominant IL-12 production induced by certain *Lactobacillus* strains into predominant IL-10 production via TLR2-dependent ERK activation in macrophages. *J Immunol*. 2010;184(7):3505–3513. DOI: 10.4049/jimmunol.0901569.
47. Zadeh M., Khan M.W., Goh Y.J. et al. Induction of intestinal pro-inflammatory immune responses by lipoteichoic acid. *J Inflamm (Lond)*. 2012;9:7. DOI: 10.1186/1476-9255-9-7.
48. Schaubert J., Gallo R.L. Antimicrobial peptides and the skin immune defense system. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3 Suppl 2):R13–18. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.07.014.
49. Wang Z., MacLeod D.T., Di Nardo A. Commensal bacteria lipoteichoic acid increases skin mast cell antimicrobial activity against vaccinia viruses. *J Immunol*. 2012;189(4):1551–1558. DOI: 10.4049/jimmunol.1200471.
50. Okamoto M., Ohe G., Oshikawa T. et al. Enhancement of anti-cancer immunity by a lipoteichoic-acid-related molecule isolated from a penicillin-killed group A *Streptococcus*. *Cancer Immunol Immunother*. 2001;50(8):408–416. DOI: 10.1007/s002620100207.
51. Lebeer S., Claes I.J., Vanderleyden J. Anti-inflammatory potential of probiotics: lipoteichoic acid makes a difference. *Trends Microbiol*. 2012;20(1):5–10. DOI: 10.1016/j.tim.2011.09.004.
52. Lee C., Kim B.G., Kim J.H. et al. Sodium butyrate inhibits the NF-kappa B signaling pathway and histone deacetylation, and attenuates experimental colitis in an IL-10 independent manner. *Int Immunopharmacol*. 2017;51:47–56. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.07.023.
53. Lühns H., Gerke T., Müller J.G. et al. Butyrate inhibits NF-kappa B activation in lamina propria macrophages of patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2002;37(4):458–466. DOI: 10.1080/003655202317316105.
54. Kasahara K., Krautkramer K.A., Org E. et al. Interactions between *Roseburia intestinalis* and diet modulate atherogenesis in a murine model. *Nat Microbiol*. 2018;3(12):1461–1471. DOI: 10.1038/s41564-018-0272-x.

55. Aoki R., Kamikado K., Suda W. et al. A proliferative probiotic Bifidobacterium strain in the gut ameliorates progression of metabolic disorders via microbiota modulation and acetate elevation. *Sci Rep.* 2017;7:43522. DOI: 10.1038/srep43522.
56. Frost G., Sleeth M.L., Sahuri-Arisoylu M. et al. The short-chain fatty acid acetate reduces appetite via a central homeostatic mechanism. *Nat Commun.* 2014;5:3611. DOI: 10.1038/ncomms4611.
57. Fukuda S., Toh H., Taylor T.D. et al. Acetate-producing bifidobacteria protect the host from enteropathogenic infection via carbohydrate transporters. *Gut Microbes.* 2012;3(5):449–454. DOI: 10.4161/gmic.21214.
58. Bush R.S., Milligan L.P. Study of the mechanism of inhibition of ketogenesis by propionate in bovine liver. *Can J Anim Sci.* 1971;51:121–127. DOI: 10.4141/CJAS71-016.
59. Tedelind S., Westberg F., Kjerrulf M., Vidal A. Anti-inflammatory properties of the short-chain fatty acids acetate and propionate: a study with relevance to inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2007;13(20):2826–2832. DOI: 10.3748/wjg.v13.i20.2826.
60. Melbye P., Olsson A., Hansen T.H. et al. Short-chain fatty acids and gut microbiota in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2019;139(3):208–219. DOI: 10.1111/ane.13045.
61. Schaad U.B., Mütterlein R., Goffin H.; BV-Child Study Group. Immunostimulation with OM-85 in children with recurrent infections of the upper respiratory tract: a double-blind, placebo-controlled multicenter study. *Chest.* 2002;122(6):2042–2049. DOI: 10.1378/chest.122.6.2042.
62. Feleszko W., Jaworska J., Rha R.D. et al. Probiotic-induced suppression of allergic sensitization and airway inflammation is associated with an increase of T regulatory-dependent mechanisms in a murine model of asthma. *Clin Exp Allergy.* 2007;37(4):498–505. DOI: 10.1111/j.1365-2222.2006.02629.x.
63. Kearney S.C., Dziekiewicz M., Feleszko W. Immunoregulatory and immunostimulatory responses of bacterial lysates in respiratory infections and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;114(5):364–369. DOI: 10.1016/j.anai.2015.02.008.
64. Yin J., Xu B., Zeng X., Shen K. Broncho-Vaxom in pediatric recurrent respiratory tract infections: A systematic review and meta-analysis. *Int Immunopharmacol.* 2018;54:198–209. DOI: 10.1016/j.intimp.2017.10.032.
65. De Boer G.M., Żółkiewicz J., Strzelec K.P. et al. Bacterial lysate therapy for the prevention of wheezing episodes and asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):190175. DOI: 10.1183/16000617.0175-2019.
66. Emeryk A., Bartkowiak-Emeryk M., Raus Z. et al. Mechanical bacterial lysate administration prevents exacerbation in allergic asthmatic children-The EOLIA study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2018;29(4):394–401. DOI: 10.1111/pai.12894.
67. Cazzola M., Capuano A., Rogliani P., Matera M.G. Bacterial lysates as a potentially effective approach in preventing acute exacerbation of COPD. *Curr Opin Pharmacol.* 2012;12(3):300–308. DOI: 10.1016/j.coph.2012.01.019.
68. Hsu C.Y., Chiu S.W., Hong K.S. et al. Folic Acid in Stroke Prevention in Countries without Mandatory Folic Acid Food Fortification: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Stroke.* 2018;20(1):99–109. DOI: 10.5853/jos.2017.01522.
69. Kok D.E., Steegenga W.T., Smid E.J. et al. Bacterial folate biosynthesis and colorectal cancer risk: more than just a gut feeling. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(2):244–256. DOI: 10.1080/10408398.2018.1522499.
70. Vogel R.F., Pavlovic M., Ehrmann M.A. et al. Genomic analysis reveals *Lactobacillus sanfranciscensis* as stable element in traditional sourdoughs. *Microb Cell Fact.* 2011;10 Suppl 1(Suppl 1):S6. DOI: 10.1186/1475-2859-10-S1-S6.
71. Mohammad M.A., Molloy A., Scott J., Hussein L. Plasma cobalamin and folate and their metabolic markers methylmalonic acid and total homocysteine among Egyptian children before and after nutritional supplementation with the probiotic bacteria *Lactobacillus acidophilus* in yoghurt matrix. *Int J Food Sci Nutr.* 2006;57(7–8):470–480. DOI: 10.1080/09637480600968735.
72. Camelo-Castillo A., Rivera-Caravaca J.M., Orenes-Piñero E. et al. Gut Microbiota and the Quality of Oral Anticoagulation in Vitamin K Antagonists Users: A Review of Potential Implications. *J Clin Med.* 2021;10(4):715. DOI: 10.3390/jcm10040715.
73. Zhang Y., Ma C., Zhao J. et al. *Lactobacillus casei* Zhang and vitamin K2 prevent intestinal tumorigenesis in mice via adiponectin-elevated different signaling pathways. *Oncotarget.* 2017;8(15):24719–24727. DOI: 10.18632/oncotarget.15791.
74. Liu Y., Hou Y., Wang G. et al. Gut Microbial Metabolites of Aromatic Amino Acids as Signals in Host-Microbe Interplay. *Trends Endocrinol Metab.* 2020;31(11):818–834. DOI: 10.1016/j.tem.2020.02.012.
75. Devlin A.S., Marcobal A., Dodd D. et al. Modulation of a Circulating Uremic Solute via Rational Genetic Manipulation of the Gut Microbiota. *Cell Host Microbe.* 2016;20(6):709–715. DOI: 10.1016/j.chom.2016.10.021.
76. Cortés-Martín A., Selma M.V., Tomás-Barberán F.A. et al. Where to Look into the Puzzle of Polyphenols and Health? The Postbiotics and Gut Microbiota Associated with Human Metabotypes. *Mol Nutr Food Res.* 2020;64(9):e1900952. DOI: 10.1002/mnfr.201900952.
77. Espín J.C., González-Sarriás A., Tomás-Barberán F.A. The gut microbiota: A key factor in the therapeutic effects of (poly)phenols. *Biochem Pharmacol.* 2017;139:82–93. DOI: 10.1016/j.bcp.2017.04.033.
78. Xia B., Shi X.C., Xie B.C. et al. Urolithin A exerts antiobesity effects through enhancing adipose tissue thermogenesis in mice. *PLoS Biol.* 2020;18(3):e3000688. DOI: 10.1371/journal.pbio.3000688.
79. Andreux P.A., Blanco-Bose W., Ryu D. et al. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. *Nat Metab.* 2019;1(6):595–603. DOI: 10.1038/s42255-019-0073-4.
80. Yoshikata R., Myint K.Z.Y., Ohta H. Effects of Equol Supplement on Bone and Cardiovascular Parameters in Middle-Aged Japanese Women: A Prospective Observational Study. *J Altern Complement Med.* 2018;24(7):701–708. DOI: 10.1089/acm.2018.0050.
81. Tousein Y., Ezaki J., Fujii Y. et al. Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause.* 2011;18(5):563–574. DOI: 10.1097/gme.0b013e3181f85aa7.
82. Chalamaiah M., Yu W., Wu J. Immunomodulatory and anticancer protein hydrolysates (peptides) from food proteins: A review. *Food Chem.* 2018;245:205–222. DOI: 10.1016/j.foodchem.2017.10.087.
83. Korhonen H., Pihlanto A.A. Bioactive peptides: Production and functionality. *Int Dairy J.* 2006;16:945–960. DOI: 10.1016/j.IDAIRYJ.2005.10.012.
84. Möller N.P., Scholz-Ahrens K.E., Roos N., Schrezenmeir J. Bioactive peptides and proteins from foods: indication for health effects. *Eur J Nutr.* 2008;47(4):171–182. DOI: 10.1007/s00394-008-0710-2.
85. Arpaia N., Campbell C., Fan X. et al. Metabolites produced by commensal bacteria promote peripheral regulatory T-cell generation. *Nature.* 2013;504(7480):451–455. DOI: 10.1038/nature12726.
86. Jensen G.S., Benson K.F., Carter S.G., Endres J.R. GanedenBC30 cell wall and metabolites: anti-inflammatory and immune modulating effects in vitro. *BMC Immunol.* 2010;11:15. DOI: 10.1186/1471-2172-11-15.
87. Hoarau C., Martin L., Faugaret D. et al. Supernatant from bifidobacterium differentially modulates transduction signaling pathways for biological functions of human dendritic cells. *PLoS One.* 2008;3(7):e2753. DOI: 10.1371/journal.pone.0002753.
88. Ménard S., Laharie D., Asensio C. et al. Bifidobacterium breve and Streptococcus thermophilus secretion products enhance T helper 1 immune response and intestinal barrier in mice. *Exp Biol Med (Maywood).* 2005;230(10):749–756. DOI: 10.1177/153537020523001008.
89. Cousin F.J., Jouan-Lanhouet S., Dimanche-Boitrel M.T. et al. Milk fermented by *Propionibacterium freudenreichii* induces apoptosis of HGT-1 human gastric cancer cells. *PLoS One.* 2012;7(3):e31892. DOI: 10.1371/journal.pone.0031892.
90. Salva S., Tiscornia I., Gutiérrez F. et al. *Lactobacillus rhamnosus* postbiotic-induced immunomodulation as safer alternative to the use of live bacteria. *Cytokine.* 2021;146:155631. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155631.
91. Rigo-Adrover M.D.M., Knipping K., Garssen J. et al. Prevention of Rotavirus Diarrhea in Suckling Rats by a Specific Fermented Milk Concentrate with Prebiotic Mixture. *Nutrients.* 2019;11(1):189. DOI: 10.3390/nu11010189.
92. Nocerino R., Paparo L., Terrin G. et al. Cow's milk and rice fermented with *Lactobacillus paracasei* CBA L74 prevent infectious diseases in children: A randomized controlled trial. *Clin Nutr.* 2017;36(1):118–125. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.12.004.
93. Malagón-Rojas J.N., Mantziari A., Salminen S., Szajewska H. Postbiotics for Preventing and Treating Common Infectious Diseases in Children: A Systematic Review. *Nutrients.* 2020;12(2):389. DOI: 10.3390/nu12020389.
94. Morisset M., Aubert-Jacquin C., Soulaines P. et al. A non-hydrolyzed, fermented milk formula reduces digestive and respiratory events in infants at high risk of allergy. *Eur J Clin Nutr.* 2011;65(2):175–183. DOI: 10.1038/ejcn.2010.250.
95. Хавкин А.И., Ковтун Т.А., Макаркин Д.В., Федотова О.Б. Кисломолочные продукты и здоровье ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2020;65(6):155–165. [Khavkin A.I., Kovtun T.A., Makarkin D.V., Fedotova O.B. Fermented Milk Products and Child Health. Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. 2020;65(6):155–165 (in Russ.)]. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-155-165.

96. Хавкин А.И., Федотова О.Б., Вольнец Г.В. и др. Результаты проспективного сравнительного открытого рандомизированного исследования по изучению эффективности йогурта, обогащенного пребиотиками и пробиотиками, у детей раннего возраста, перенесших острую респираторную инфекцию. Вопросы детской диетологии. 2019;17(1):29–37. [Khavkin A.I., Fedotova O.B., Volynets G.V. et al. The results of a prospective comparative openlabel randomised study of the effectiveness of a probiotic- and prebiotic-fortified yogurt in small children after an acute respiratory infection. Pediatric Nutrition. 2019;17(1):29–37 (in Russ.)]. DOI: 10.20953/1727-5784-2019-1-29-37.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Хавкин Анатолий Ильич** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой гастроэнтерологии и диетологии им. А.В. Мазурина ГБУЗ МО «НИКИ детства Минздрава Московской области»; 115093, Россия, г. Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 62; главный научный сотрудник Института Вельтищева; 125412, Россия, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-7308-7280.

**Ковтун Татьяна Анатольевна** — к.м.н., старший научный сотрудник отдела научных основ питания и нутритивно-метаболической терапии, врач-педиатр группы нутритивной поддержки ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0303-6899.

**Контактная информация:** Хавкин Анатолий Ильич, e-mail: khavkin@nikid.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 10.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 02.11.2023.**

**Принята в печать 28.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Anatolii I. Khavkin** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the A.V. Mazurin Department of Gastroenterology and Nutrition, Moscow Region Research Clinical Institute of Childhood; 62, Bolshaya Serpukhovskaya str., Moscow, 115093, Russian Federation; Chief Researcher, Veltishchev Institute; 2, Taldomskaya str., Moscow, 125412, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7308-7280.

**Tatyana A. Kovtun** — C. Sc. (Med.), Senior Researcher of the Department of Scientific Foundations of Nutrition and Nutritional and Metabolic Therapy, pediatrician of the Nutritional Support Group, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology; 1, Samory Mashela str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0303-6899.

**Contact information:** Anatoly I. Khavkin, e-mail: khavkin@nikid.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 10.10.2023.**

**Revised 02.11.2023.**

**Accepted 28.11.2023.**



## Кисломолочные продукты «ФрутоНяня»

- ✓ Содержат природный кальций и пробиотики<sup>1</sup>.
- ✓ В составе только натуральные ингредиенты. Без искусственных добавок.
- ✓ Однокомпонентные вкусы, без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами<sup>2</sup>.
- ✓ Фруктовые и ягодные вкусы будут способствовать расширению рациона.



<sup>1</sup> Вид пробиотической культуры зависит от вида кисломолочного продукта «ФрутоНяня».

<sup>2</sup> Биотворог «ФрутоНяня» без добавленного сахара, биолакт «ФрутоНяня» без добавления сахара - для первого знакомства с кисломолочными продуктами «ФрутоНяня». Содержат природные сахара.

Исследование йогуртов «ФрутоНяня» проведено Обществом детских гастроэнтерологов, нутрициологов и гепатологов в 2018 г. При регулярном употреблении детьми старше 8 месяцев. Хранение кисломолочных продуктов требует соблюдения температурного режима и условий, указанных на индивидуальной упаковке продукта. Лучшим для младенца является грудное вскармливание. Необходима консультация специалиста. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» указаны на индивидуальной упаковке. BB-12<sup>®</sup>, CHR. HANSEN BB-12<sup>®</sup> принадлежат Chr. Hansen (A/S). Информация для специалистов. Реклама.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-16

## Пороки развития половых органов у девочек от классификаций до диагностики: современное состояние вопроса

Л.В. Адамян<sup>1,2</sup>, Е.В. Сибирская<sup>1,3,4</sup>, Л.Г. Пивазян<sup>2</sup>, Ю.Д. Давыдова<sup>5</sup>, В.А. Тарлакян<sup>5</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия<sup>2</sup>ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия<sup>3</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>4</sup>РДКБ — филиал ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия<sup>5</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Врожденные пороки развития (аномалии, мальформации) женских половых органов — это стойкие внутриутробные отклонения от вариаций нормы величины, формы, пропорций, симметрии, топографии и органогенеза, повлекшие нарушение их функции. Врожденные аномалии женских половых органов составляют 14% от всех врожденных пороков развития и 3–7% от гинекологических заболеваний детей и подростков. На сегодняшний день остается ряд нерешенных вопросов, касающихся систематизации и диагностики данных аномалий. В работе представлена актуальная и тщательно отобранная информация по данной теме и освещены существующие сложности, которые требуют дальнейшего изучения. Целью данного обзора литературы является поиск актуальных классификаций и современных методов диагностики врожденных аномалий развития половых органов у девочек для дальнейшего выбора персонализированной тактики лечения. Анализ литературы показал, что этиология и патогенез врожденных пороков развития половых органов у девочек сложны, гетерогенны и до конца не изучены. На сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации врожденных аномалий развития женских половых органов, при этом в предлагаемом обзоре представлены современные методы диагностики данной патологии и тонкости интерпретации результатов, которые следует принимать во внимание для верной постановки диагноза.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** врожденные пороки развития, пороки развития женских половых органов, классификация, диагностика.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Пивазян Л.Г., Давыдова Ю.Д., Тарлакян В.А. Пороки развития половых органов у девочек от классификаций до диагностики: современное состояние вопроса. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(4):425–432. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-16.

## Developmental anomalies of the female genital tract from classifications to diagnosis: current issue state

L.V. Adamyan<sup>1,2</sup>, E.V. Sibirskaya<sup>1,3,4</sup>, L.G. Pivazyan<sup>2</sup>, Y.D. Davydova<sup>5</sup>, V.A. Tarlakyan<sup>5</sup><sup>1</sup>A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation<sup>3</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>4</sup>Republican Children's Clinical Hospital, the Branch of N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation<sup>5</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Congenital anomalies (malformations) of the female genital tract are persistent intrauterine deviations from norm variations of size, shape, proportions, symmetry, topography and organogenesis, resulting in their function disorder. Congenital anomalies of the female genital tract account for 14% of all congenital malformations and 3–7% of gynecological disorders in children and adolescents. Currently, there are a number of unresolved issues related to the systematization and diagnosis of such anomalies. The article presents an up-to-date and carefully selected information on this topic and highlights existing difficulties that require further study. The literature review is aimed at searching for relevant classifications and modern diagnostics for congenital anomalies of the female genital tract for further personalized treatment tactics. Literature analysis has shown that the etiology and pathogenesis of congenital anomalies of the female genital tract are complex, heterogeneous and understudied. To date, there is no single generally accepted classification of congenital anomalies of the female genital tract, while the proposed article presents modern methods for diagnosing this pathology and the subtleties concerning the results interpreting for a correct diagnosis.

**KEYWORDS:** congenital anomalies, developmental anomalies of the female genital tract, classification, diagnosis.

**FOR CITATION:** Adamyan L.V., Sibirskaya E.V., Pivazyan L.G., Davydova Y.D., Tarlakyan V.A. Developmental anomalies of the female genital tract from classifications to diagnosis: current issue state. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(4):425–432 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-16.

## ВВЕДЕНИЕ

Врожденные пороки развития (аномалии, мальформации) женских половых органов — это стойкие внутриутробные отклонения от вариаций нормы величины, формы, пропорций, симметрии, топографии и органогенеза, повлекшие нарушение их функции [1, 2]. Женская репродуктивная система включает в себя матку, шейку матки, фаллопиевы трубы, яичники и влагалище. Считается, что фаллопиевы трубы, матка, шейка матки и верхние две трети влагалища берут свое начало из парамезонефрических (мюллеровых) протоков, тогда как нижняя часть влагалища образуется из уrogenитального синуса [3, 4]. Врожденные пороки развития женских половых органов составляют 14% от всех врожденных аномалий развития [5] и 3–7% в структуре гинекологических заболеваний детей и подростков [1]. Аномалии развития женских половых органов занимают особое место в патогенезе бесплодия [6, 7]. Формы мальформаций женских половых органов могут варьировать в зависимости от тяжести течения. Выделяют легко протекающие и, как правило, бессимптомные аномалии, которые тем не менее способны вызывать грозные акушерские нарушения. В том числе существуют крайне серьезные пороки развития женских половых органов, такие как маточные и влагалищные агенезии, синдром Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера (СМРКХ) и обструктивные маточно-влагалищные аномалии, к которым относятся гематокольпос, атрезия влагалища / шейки матки, поперечная и продольная влагалищные перегородки и рудиментарный рог матки [8–10].

**Цель настоящего обзора:** поиск актуальных классификаций и современных методов диагностики врожденных пороков развития половых органов у девочек для дальнейшего выбора персонализированной тактики лечения.

Поиск литературы для данного обзора проводили в базах данных PubMed и eLibrary. В процессе поиска была использована следующая комбинация ключевых слов: *malformations AND congenital AND female AND genital*. По результатам поиска найдено 485 работ — систематических обзоров, обзоров литературы и клинических исследований. Они были проанализированы по названию и абстракту, затем часть из них была изучена в полном тексте. В качественный анализ включены 48 статей.

## КЛАССИФИКАЦИЯ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

В настоящее время наиболее современными классификациями аномалий женских половых органов являются классификация ESHRE 2013 г. [11] и обновленная классификация ASRM 2021 г. (MAC2021) [12].

### Классификация ESHRE 2013 г. [11]

Аномалии женских половых органов в данной классификации делятся на 2 группы: 1) аномалии матки и 2) аномалии шейки матки и влагалища.

Аномалии развития матки, в свою очередь, разделяют на классы и подклассы.

Существует 6 больших классов аномалий развития матки:

- ♦ U0 — нормальная матка;
- ♦ U1 — аномальное строение матки, которое разделяют на следующие основные подклассы: Т-образная матка, инфантильная матка и др.;

- ♦ U2 — матка с внутриматочной перегородкой. В данном классе выделяют 2 подкласса: частичная и полная внутриматочные перегородки;

- ♦ U3 — удвоение матки. В данном классе выделяют 3 подкласса: частичное, полное удвоение матки и удвоенная матка, разделенная перегородкой;

- ♦ U4 — однорогая матка, которая делится на 2 подкласса: однорогая матка с рудиментарной полостью или без таковой. Первый подкласс включает полость либо сообщающуюся с маткой, либо не сообщающуюся с ней. Соответственно второй подкласс может включать в себя рог без полости, либо рог может вовсе отсутствовать;

- ♦ U5 — аплазия матки. Данный класс также разделяют на 2 подкласса — с рудиментарной полостью или без нее. Первый подкласс включает в себя уни-/билатеральный рог, а второй класс — уни-/билатеральный рог или непосредственно аплазию;

- ♦ U6 — неклассифицируемые аномалии.

Аномалии шейки матки и влагалища разделяют на сосуществующие классы.

К мальформациям шейки матки относятся:

- ♦ C0 — нормальная шейка матки;
- ♦ C1 — шейка матки с перегородкой;
- ♦ C2 — удвоение шейки матки;
- ♦ C3 — аплазия одной из шеек;
- ♦ C4 — аплазия шейки матки.

В свою очередь, аномалии влагалища включают следующие классы:

- ♦ V0 — нормальное влагалище;
- ♦ V1 — продольная перегородка влагалища без обструкции;
- ♦ V2 — продольная перегородка влагалища с обструкцией;
- ♦ V3 — поперечная перегородка влагалища и/или неперфорированная девственная плева;
- ♦ V4 — аплазия влагалища.

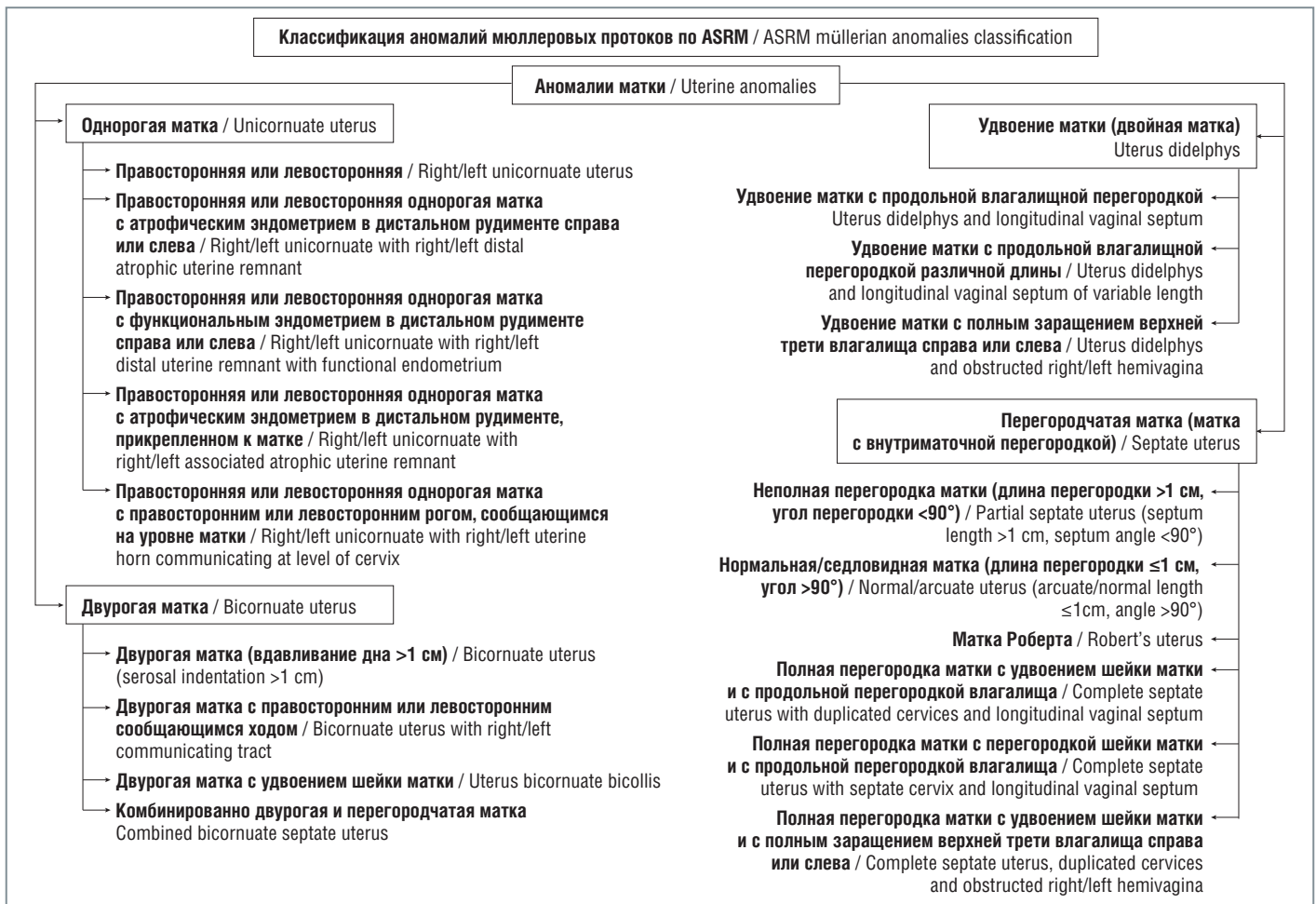
В обновленной классификации ASRM 2021 г. (MAC2021) [12] выделяют 5 больших групп аномалий женских половых органов, к которым относятся: 1) аномалии матки; 2) аномалии влагалища; 3) комплексные аномалии; 4) агенезия мюллеровых протоков; 5) агенезия шейки матки.

Полная адаптированная классификация ASRM 2021 г. (MAC2021) представлена на рисунках 1 и 2.

Несмотря на актуальность представленной выше обновленной классификации ASRM 2021 г. (MAC2021), A. Ludwin et al. [13] отмечают в ней следующие недостатки: данная классификация не поддерживается проспективными исследованиями и высококачественными систематическими обзорами, опубликованными за последние 30 лет; в списке литературы были упущены важные и надежные исследования, которые являются основой для создания качественной классификации наиболее распространенных врожденных аномалий матки [14–17]; одно из рандомизированных контролируемых исследований в области аномалий мюллеровых протоков также отсутствует в списке литературы [18].

Кроме представленных выше классификаций, существуют патологии, имеющие авторские названия:

*Синдром Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера* — аплазия влагалища и матки, в том числе в сочетании с функционирующими рудиментами матки [1]. Данный синдром встречается у одной из 4500–5000 женщин [19]. Описано 2 типа СМРКХ: тип I включает только аплазию матки и влагалища с нормальным развитием яичников



**Рис. 1.** Аномалии матки. Адаптировано из обновленной классификации аномалий женских половых органов по ASRM 2021 г. (MAC2021)

**Fig. 1.** Uterine anomalies. Adapted from the updated ASRM Müllerian anomalies classification 2021 (MAC2021)

и других систем, а тип II, или MURCS-ассоциация (Müllerian duct aplasia, Renal dysplasia and Cervical Somite anomalies), включает аплазию матки и влагалища и сопутствующие дефекты, такие как пороки развития почек, скелета (чаще в шейно-грудном отделе), дефекты слуха и редкие сердечные аномалии [3, 20]. При агенезии мюллеровых протоков происходят следующие изменения: влагалище заметно укорочено и может выглядеть как ямочка под уретрой, могут присутствовать одиночный рудимент матки по средней линии или рога матки (с полостью или без полости). Яичники, учитывая их независимое эмбриологическое происхождение, обычно сохраняют нормальную структуру и функцию, хотя могут быть расположены атипично. Дифференциальную диагностику первичной аменореи необходимо проводить с такими патологиями, как: врожденные аномалии развития половых органов; 46 XY — нарушения полового развития, включая синдром нечувствительности к андрогенам; неперфорированная девственная плева [21].

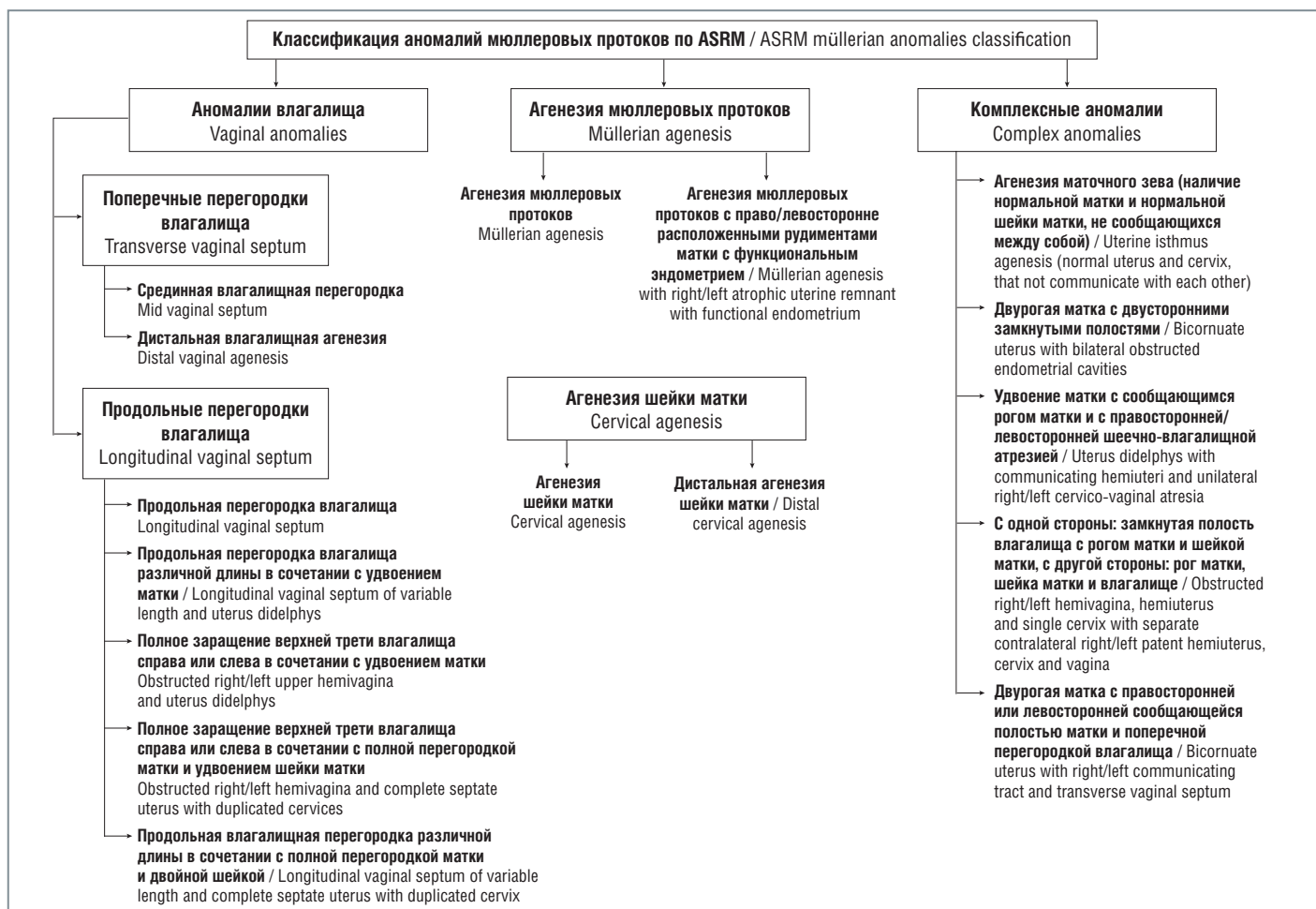
**Синдром Херлина — Вернера — Вундерлиха**, или *OHVIRA* (*Obstructive Hemivagina u Ipsilateral Renal Anomaly*), представляет собой ассоциативный порок развития мочеполовой системы: удвоение матки и одностороннюю аплазию нижних двух третей удвоенного влагалища и почки [22]. Распространенность данной патологии до сих пор неизвестна, по некоторым оценкам, она составляет 1 случай на 4000–50 000 женщин [23, 24]. Настоящий порок разделяют на 2 типа в зависимости от полного или неполного зараще-

ния влагалища. Синдром Херлина — Вернера — Вундерлиха с полной непроходимостью верхней трети влагалища обычно диагностируется в период полового созревания с такими симптомами, как циклическая тазовая боль и дисменорея из-за задержки менструальной крови. Напротив, у пациенток с неполной влагалищной непроходимостью регулярные менструации и медленное распространение гематоколяпоса приводят к поздней диагностике [22, 25]. При данном варианте патологии пиометроколяпос может возникать из-за вторичного инфицирования скопившейся жидкости. Инфекция при неполном заращении верхней трети влагалища часто обостряется во время беременности, вероятно, из-за повышенной активности желез [26, 27].

**Матка Роберта** — это сочетание полной перегородки матки с наличием двух асимметричных полостей с ипсилатеральной агенезией почки [28].

## ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Врожденные пороки развития женских половых органов относятся к спорадическим заболеваниям, возникающим при сбое на каком-либо этапе эмбриогенеза, и их этиология до сих пор не установлена. Момент, в который происходит сбой, определяет тип порока развития, и чем раньше во время беременности он возникает, тем он серьезнее [1, 9]. Предполагается роль молекулярно-



**Рис. 2.** Аномалии влагалища, комплексные аномалии, агенезии мюллеровых протоков и агенезии шейки матки. Адаптировано из обновленной классификации аномалий женских половых органов по ASRM 2021 г. (MAC2021)

**Fig. 2.** Vaginal anomalies, complex anomalies, Müllerian agenesis and cervical agenesis. Adapted from the updated ASRM Müllerian anomalies classification 2021 (MAC2021)

генетических, тератогенных, наследственных и других факторов в развитии данных аномалий [1]. Некоторые исследования отражают связь пороков развития женских половых органов с генными мутациями, и наиболее известными из них являются *HOXA13* (ладонно-подошвенный генитальный синдром) [29] и *HOXA10*, экспрессируемые в эмбриональных парамезонефральных протоках [30]. На сегодняшний день выявлена причинно-следственная связь с врожденными пороками развития для еще нескольких генов — *HNFB1B*, *WNT4*, *WNT7A*, однако подтверждения такой связи для большинства предполагаемых генов все еще нет [31]. Аномалии развития женских половых органов, вызванные влиянием таких лекарственных средств, как диэтилстилбестрол и талидомид, также описаны в литературе [9].

Выделяют 3 фазы развития мюллеровых протоков, нарушение любой из которых приводит к развитию врожденных аномалий женских половых органов: 1) органогенез — этап образования обоих парамезонефральных протоков; 2) слияние обоих мюллеровых протоков, что приводит к образованию матки и верхней части влагалища; 3) резорбция перегородки, включающая в себя лизис горизонтально сросшихся мюллеровых протоков, что приводит к образованию полости матки. Аномалии органогенеза заключаются в дефектах развития мюллеровых протоков и приводят к агенезии и гипоплазии (например, отсутствие матки или однорогая матка) [32].

## Клинические проявления врожденных пороков развития женских половых органов

Аномалии развития матки и влагалища, которые вызывают нарушение оттока менструальной крови и клинически проявляются циклическими болями в дни менструации, образованием гематокольпоса, гематометры, гематосальпинкса и клиникой острого живота, являются наиболее частыми причинами обращений в стационар девочек-подростков [5, 33]. Клинические проявления пороков развития женских половых органов зависят от возраста манифестации патологии. Так, у младенцев данные аномалии приводят в большей степени к появлению общего беспокойства, выбухания тканей промежности в области вагинального кольца, реже вызывают клиническую картину острого живота, задержку мочеиспускания и кишечную непроходимость. В то же время атрезия девственной плевы или аплазия нижней трети влагалища у девочек-подростков при значительном гематокольпосе может проявляться болями в области промежности, затрудненным актом дефекации и мочеиспускания [1, 34, 35]. Пациентки, имеющие свищевые ходы между удвоенными влагалищами или матками, а также пациентки с наличием полной перегородки матки могут жаловаться на кровянистые или гнойные выделения из половых путей [36, 37]. В то же время клинические проявления в случае полного удвоения матки и влагалища или при наличии внутриматочной перегородки могут

отсутствовать или же выражаться дисменореей умеренной степени выраженности [38]. Мальформации, имеющие авторские названия, такие как СМРКХ, синдром Херлина — Вернера — Вундерлиха, матка Роберта, проявляются следующим образом: первый из вышеперечисленных синдромов является наиболее частой причиной первичной аменореи у девочек-подростков и вызывает циклические тазовые боли, а также клинику острого живота, в то время как два других обычно проявляются схваткообразной болью в нижних отделах живота, которая может усиливаться с каждой последующей менструацией [1, 35]. Необходимо проводить дифференциальную диагностику врожденных пороков развития женских половых органов, вызывающих нарушения оттока менструальной крови, с перфорированной девственной плевой. Перфорированная девственная плева — это патология, которая может проявляться в неонатальном периоде в виде гидрокольпоса или же мукокольпоса, вызванных материнскими эстрогенами [10, 27, 39, 40]. У большинства пациенток с перфорированной девственной плевой наблюдаются первичная аменорея, циклические тазовые боли или задержка мочи, вторичные по отношению к гематокольпосу или гематометрокольпосу [27, 41–43]. В период полового созревания у пациенток с гематокольпосом обычно наблюдается выпячивание во влагалище тонкой ткани с темным/голубоватым оттенком [10].

## ДИАГНОСТИКА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ

Большинство врожденных пороков развития женских половых органов без нарушения оттока менструальной крови не имеют каких-либо характерных клинических проявлений и могут быть случайной находкой [1]. Значительная часть аномалий может быть найдена во время лечения бесплодия и поисков его причины. Точная диагностика и классификация мальформаций женских половых органов необходимы для консультирования пациенток относительно их лечения, потенциального репродуктивного прогноза и возможных рисков, а также для планирования любых вмешательств с целью улучшения результатов лечения бесплодия [44].

Оценка внешних и внутренних контуров дна матки является ключевым звеном, позволяющим корректно поставить диагноз и классифицировать те или иные аномалии матки [45–48]. В прошлом «золотым стандартом» диагностики врожденных пороков развития женских половых органов была комбинированная операция, включающая в себя одномоментную лапароскопию и гистероскопию, несмотря на то, что эти способы являются инвазивными. Методы визуализации, такие как ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, гистеросальпингография (ГСГ), соногистерография и магнитно-резонансная томография (МРТ), являются менее инвазивными методами скрининга и поиска различных аномалий матки [45]. Несмотря на то, что стандартное 2D-трансвагинальное УЗИ (2-TVS) и ГСГ считаются эффективными и достоверными методами скрининга, 3D-TVS и МРТ точнее диагностируют врожденные мальформации женских половых органов, поскольку с их помощью возможно оценить внешние и внутренние контуры матки [44, 46].

2D-трансвагинальное УЗИ (2-TVS) — это наименее инвазивный, легкодоступный, безопасный и наиболее экономически выгодный метод оценки морфологической структуры матки и исключения ее аномалий [47]. 2D-TVS,

как правило, используется в качестве скринингового метода в учреждениях первичного звена здравоохранения [48].

Гистеросальпингография — это метод, обычно используемый для оценки проходимости маточных труб в рамках лечения бесплодия и поиска его причин, который также является хорошим скрининговым тестом на наличие врожденных аномалий половых органов [49]. Данный метод позволяет визуализировать полость матки только в том случае, если она сообщается с шейкой, следовательно, случаи несообщающихся рудиментарных рогов матки могут быть упущены из виду. Кроме того, ГСГ не позволяет оценить внешние контуры дна матки, поэтому ее невозможно применять для дифференциальной диагностики перегородчатой и двурогой матки [44, 47].

В то же время 3D-TVS является основным методом дифференциальной диагностики между двурогой, перегородчатой и седловидной матками, так как позволяет оценить внешний контур (серозную поверхность матки) и внутренний контур (полость матки) дна матки [50, 51].

При двурогой матке глубина вдавливания дна  $>1$  см [12], при этом влагалище и шейка матки имеют нормальное строение.

В случае перегородчатой матки при УЗИ будут визуализироваться 2 близко расположенные полости матки и нормальный контур дна матки (в отличие от двурогой матки, при которой определяется вдавливание дна матки). Длина перегородки, измеренная от линии, проходящей через интерстиций дна матки, до вершины перегородки, составляет более 1 см, при этом угол вдавливания  $<90^\circ$  [12]. Перегородка, разделяющая полость матки, обычно тонкая и может быть различной длины, продолжаясь до шейки матки или влагалища (продольная перегородка влагалища) [48]. Систематический обзор и метаанализ [52], сравнивающий эффективность применения 2D-TVS, 2D-соногистерографии и 3D-TVS для диагностики перегородчатой матки, показал следующие результаты: суммарная чувствительность и специфичность составили 83 и 99% для 2D-TVS, 94 и 100% для 2D-соногистерографии и 98 и 100% для 3D-TVS соответственно. Учитывая эти результаты и инвазивность двухмерной соногистерографии, можно сделать вывод, что 3D-TVS — лучший метод диагностики перегородчатой матки, но поскольку это оборудование доступно не во всех центрах, оптимальным вариантом диагностики перегородчатой матки может быть двухмерная соногистерография [52]. Для дифференциальной диагностики перегородчатой и двурогой матки было предложено измерять угол расхождения рогов матки: угол менее  $75^\circ$  характерен для перегородчатой матки, а угол более  $105^\circ$  — для двурогой [21].

Касаясь вопроса диагностики седловидной матки, важно обратить внимание на то, что такая матка имеет слабое вдавливание дна с расширением полости матки. УЗ-картина седловидной матки имеет следующие критерии: вдавливание дна матки менее или равно 1 см и угол вдавливания  $>90^\circ$  [12].

Диагностика удвоения матки основывается на УЗ-картине, на которой визуализируются два далеко друг от друга расположенных маточных рога с глубоким вдавливанием дна матки, одновременно с этим при влагалищном исследовании будут определяться две шейки матки. У 15–20% пациенток с удвоением матки встречаются полное заращение верхней трети влагалища и ипсилатеральная агенезия почки; в 65% случаев аномалии развиваются справа [53]. Во всех вышеперечисленных случаях 3D-TVS помогает



подтвердить тот или иной диагноз. Данные, продемонстрированные в работе А.С. Аракелян и соавт. [48], подтверждают диагностические преимущества 3D-TVS перед 2D-TVS и отражают необходимость более широкого применения 3D-TVS на этапе предоперационной подготовки для выбора оптимальной хирургической тактики.

Магнитно-резонансная томография — это чувствительный способ идентификации всех аномалий матки, который обеспечивает получение многоплоскостной характеристики мягких тканей и, одновременно, позволяет оценивать различные показатели шире, чем другие методы визуализации, включая УЗИ [38]. Также данный способ оказывается крайне полезным в диагностике сочетанных аномалий шейки матки и влагалища. Кроме того, МРТ позволяет точно определить aberrантное расположение гоноад или анатомию почек и является неинвазивным методом по сравнению с лапароскопией и гистероскопией.

В качестве дополнительных методов исследования при аномалиях женских половых органов рекомендуют проводить УЗИ органов брюшной полости или МРТ с целью выявления возможных аномалий развития почек (из-за возможной связи с почечными аномалиями ввиду тесного эмбриогенеза) [44]. Так, в исследовании Р.К. Heinonen [54] из 378 пациенток с аномалиями развития женских половых органов у 18,8% были выявлены аномалии развития почек, причем наиболее частым пороком была односторонняя агенезия почки (12,2%), реже выявлялись подковообразная почка, удвоенные собирательной системы почки, тазовая почка и др.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные пороки развития (аномалии, мальформации) — это внутриутробные отклонения от показателей нормы величины, формы, пропорций, симметрии, топографии и органогенеза, приводящие к нарушению функции соответствующего органа. Распространенность данной патологии составляет 3–7% среди гинекологических заболеваний детей и подростков и занимает особое место у пациенток с бесплодием. Как систематизация, так и диагностика данных аномалий крайне сложны, и на сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации врожденных патологий развития половых органов у девочек.

Дальнейший поиск новых методов диагностики и выявление современных «золотых стандартов» диагностики, а также составление единой классификации необходимы для верной постановки диагноза и определения дальнейшей персонализированной тактики лечения врожденных пороков развития половых органов у девочек.

## Литература / References

1. Клинические рекомендации (проект). Врожденные пороки развития влагалища и/или матки у детей и подростков. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021;17(3):31–56. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-31-56. [Clinical recommendations (project). Congenital malformations of the vagina and/or uterus in children and adolescents. Pediatric and Adolescent Reproductive Health. 2021;17(3):31–56 (in Russ.)]. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-31-56.
2. Беженарь В.Ф., Ярнова Е.А., Трофимова Т.Н. МРТ-диагностика аномалий Мюллера протока. Лучевая диагностика и терапия. 2012;1(3):99–103. [Bezhenar V.F., Yarnova E.A., Trofimova T.N. MRI diagnosis of Mullerian DUCT anomalies. Radiation diagnostics and therapy. 2012;1(3):99–103 (in Russ.)].
3. Аракелян А.С., Попрядухин А.Ю., Карапетян Э.А. Генетические факторы развития синдрома Майера — Рокитанского — Кюстера — Хаузера

(аплазии матки и влагалища). Проблемы репродукции. 2020;26(5):43–50. DOI: 10.17116/repro20202605143.

[Arakelyan A.S., Popryadukhin A.Yu., Karapetyan E.A. Genetic factors in the development of the Mayer — Rokitansky — Küster — Hauser syndrome (aplasia of the uterus and vagina). Russian Journal of Human Reproduction. 2020;26(5):43–50 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/repro20202605143.

4. Kobayashi A., Behringer R.R. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. Nat Rev Genet. 2003;4(12):969–980. DOI: 10.1038/nrg1225.

5. Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Арсланян К.Н. и др. Патология развития матки и влагалища у девочек и девушек с нарушением оттока менструальной крови. Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. 2015;10(4):36–40.

[Adamyanyan L.V., Sibirskaia E.V., Arslanyan K.N. et al. Pathology of the development of the uterus and vagina in girls and girls with a violation of the outflow of menstrual blood. Obstetrics and gynecology: news, opinions, training. 2015;10(4):36–40 (in Russ.)].

6. Бобкова М.В., Пучко Т.К., Адамян Л.В. Репродуктивная функция у женщин с пороками развития матки и влагалища. Проблемы репродукции. 2018;24(2):42–53. DOI: 10.17116/repro201824242-53.

[Bobkova M.V., Puchko T.K., Adamyanyan L.V. Reproduction in women with congenital uterus and vagina anomalies. Russian Journal of Human Reproduction. 2018;24(2):42–53 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/repro201824242-53.

7. Theodoridis T.D., Pappas P.D., Grimbizis G.F. Surgical management of congenital uterine anomalies (including indications and surgical techniques). Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2019;59:66–76. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2019.02.006.

8. Pizzo A., Laganà A.S., Sturlese E. et al. Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: embryology, genetics and clinical and surgical treatment. ISRN Obstet Gynecol. 2013;2013:628717. DOI: 10.1155/2013/628717.

9. Passos I.M.P.E., Britto R.L. Diagnosis and treatment of müllerian malformations. Taiwan J Obstet Gynecol. 2020;59(2):183–188. DOI: 10.1016/j.tjog.2020.01.003.

10. Diagnosis and management of hymenal variants. ACOG Committee Opinion No. 780. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol. 2019;133:e372–376. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003283.

11. Grimbizis G.F., Gordts S., Di Spiezio Sardo A. et al. The ESHRE-ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies. Gynecol Surg. 2013;10(3):199–212. DOI: 10.1007/s10397-013-0800-x.

12. Pfeifer S.M., Attaran M., Goldstein J. et al. ASRM müllerian anomalies classification 2021. Fertil Steril. 2021;116(5):1238–1252. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.09.025. Erratum in: Fertil Steril. 2023;119(6):1088.

13. Ludwin A., Tudorache S., Martins W.P. ASRM Müllerian Anomalies Classification 2021: a critical review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2022;60(1):7–21. DOI: 10.1002/uog.24905.

14. Jurkovic D., Geipel A., Gruboeck K. et al. Three-dimensional ultrasound for the assessment of uterine anatomy and detection of congenital anomalies: a comparison with hysterosalpingography and two-dimensional sonography. Ultrasound Obstet Gynecol. 1995;5(4):233–237. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1995.05040233.x.

15. Salim R., Woelfer B., Backos M. et al. Reproducibility of three-dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. Ultrasound Obstet Gynecol. 2003;21(6):578–582. DOI: 10.1002/uog.127.

16. Ludwin A., Coelho Neto M.A., Ludwin I. et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): diagnostic criteria for T-shaped uterus. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55(6):815–829. DOI: 10.1002/uog.20845.

17. Ludwin A., Martins W.P., Natri C.O. et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): better criteria for distinguishing between normal/arcuate and septate uterus? Ultrasound Obstet Gynecol. 2018;51(1):101–109. DOI: 10.1002/uog.18923.

18. Rikken J.F.W., Kowalik C.R., Emanuel M.H. et al. Septum resection versus expectant management in women with a septate uterus: an international multicentre open-label randomized controlled trial. Hum Reprod. 2021;36(5):1260–1267. DOI: 10.1093/humrep/deab037.

19. Fontana L., Gentilin B., Fedele L. et al. Genetics of Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser (MRKH) syndrome. Clin Genet. 2017;91:233–246. DOI: 10.1111/cge.12883.

20. Ledig S., Wieacker P. Clinical and genetic aspects of Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome. Medizinische Genetik. 2018;30(1):3–11. DOI: 10.1007/s11825-018-0173-7.

21. Committee on Adolescent Health Care. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian Agenesis: Diagnosis, Management, And Treatment. Obstet Gynecol. 2018;131(1):e35–e42. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002458.

22. Liu Y., Li Z., Dou Y. et al. Anatomical variations, treatment and outcomes of Herlyn-Werner-Wunderlich syndrome: a literature review of 1673 cases. Arch Gynecol Obstet. 2023 Feb 24. DOI: 10.1007/s00404-022-06856-y. Epub ahead of print.

23. Rusda M., Umara A., Rambe A.Y.M. Herlyn Werner Wunderlich syndrome with hematocolpos symptom. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7:2679–2681. DOI: 10.3889/oamjms.2019.406.
24. Zhu L., Chen N., Tong J.L. et al. New classification of Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2015;128:222–225. DOI: 10.4103/0366-6999.149208.
25. Pillai P., Abualsaud R., Awani Z. et al. OHVIRA syndrome. *Donald School J Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;13:78–79. DOI: 10.5005/jp-journals-10009-1589.
26. Borges A.L., Sanha N., Pereira H. et al. Herlyn–Werner–Wunderlich syndrome also known as obstructed hemivagina and ipsilateral renal anomaly: A case report and a comprehensive review of literature. *Radiol Case Rep.* 2023;18(8):2771–2784. DOI: 10.1016/j.radcr.2023.05.024.
27. Tanitame K., Tanitame N., Urayama S., Ohtsu K. Congenital anomalies causing hemato/hydrocolpos: imaging findings, treatments, and outcomes. *Jpn J Radiol.* 2021;39(8):733–740. DOI: 10.1007/s11604-021-01115-7.
28. Dunphy L., Taylor S., Whitby E.H. et al. Robert's uterus (asymmetric septate uterus): a rare congenital Müllerian duct anomaly. *BMJ Case Rep.* 2022;15(5):e244237. DOI: 10.1136/bcr-2021-244237.
29. Roux M., Bouchard M., Kmita M. Multifaceted Hoxa13 function in urogenital development underlies the Hand-Foot-Genital Syndrome. *Hum Mol Genet.* 2019;28(10):1671–1681. DOI: 10.1093/hmg/ddz013.
30. Lalwani S., Wu H.H., Reindollar R.H., Gray M.R. HOXA10 mutations in congenital absence of uterus and vagina. *Fertil Steril.* 2008;89(2):325–330. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.03.033.
31. Jacquinet A., Millar D., Lehman A. Etiologies of uterine malformations. *Am J Med Genet A.* 2016;170(8):2141–2172. DOI: 10.1002/ajmg.a.37775.
32. Akhtar M.A., Saravelos S.H., Li T.C., Jayaprakasan K.; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Reproductive Implications and Management of Congenital Uterine Anomalies: Scientific Impact Paper No. 62 November 2019. *BJOG.* 2020;127(5):e1–e13. DOI: 10.1111/1471-0528.15968.
33. Адамян Л.В., Богданова Е.А., Глыбина Т.М., Сибирская Е.В. Гинекологическая патология у детей и подростков как причина абдоминального синдрома. *Проблемы репродукции.* 2011;1:28–34. [Adamyán L.V., Bogdanova E.A., Glybina T.M., Sibirskaya E.V. Gynecological pathology in children and adolescents as a cause of abdominal syndrome. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2011;1:28–34 (in Russ.).]
34. Abu-Ghanem S., Novoa R., Kaneti J., Rosenberg E. Recurrent urinary retention due to imperforate hymen after hymenotomy failure: a rare case report and review of the literature. *Urology.* 2011;78:180–182. DOI: 10.1016/j.urology.2010.10.022.
35. Khanna K., Sharma S., Gupta D.K. Hydrometrocolpos etiology and management: past beckons the present. *Pediatr Surg Int.* 2018;34(3):249–261. DOI: 10.1007/s00383-017-4218-9.
36. Management of Acute Obstructive Uterovaginal Anomalies: ACOG Committee Opinion, Number 779. *Obstet Gynecol.* 2019;133(6):e363–e371. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003281.
37. Acien P., Acien M. The presentation and management of complex female genital malformations. *Hum Reprod Update.* 2016;22(1):48–69.
38. Behr S.C., Courtier J.L., Qayyum A. Imaging of Mullerian duct anomalies. *Radiographic.* 2012;32(6):E233–E250.
39. Ben Hamouda H., Ghanmi S., Soua H., Sfar M.T. Spontaneous rupture of the imperforate hymen in two newborns. *Arch Pediatr.* 2016;23:275–278. DOI: 10.1016/j.arcped.2015.11.022.
40. Glavan N., Haller H., Brnčić-Fischer A. et al. Imperforate hymen presenting as vaginal cyst in a 16-month-old child—considerations for an early diagnosis. *Scott Med J.* 2016;61:48–50. DOI: 10.1177/0036933015615263.
41. Fischer J.W., Kwan C.W. Emergency point-of-care ultrasound diagnosis of hematocolpometra and imperforate hymen in the pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care.* 2014;30:128–130. DOI: 10.1097/PEC.0000000000000080.
42. Chang J.W., Yang L.Y., Wang H.H. et al. Acute urinary retention as the presentation of imperforate hymen. *J Chin Med Assoc.* 2007;70:559–561. DOI: 10.1016/S1726-4901(08)70061-3.
43. Anselm O.O., Ezegwui U.H. Imperforate hymen presenting as acute urinary retention in a 14-year-old Nigerian girl. *J Surg Tech Case Rep.* 2010;2:84–86. DOI: 10.4103/2006-8808.73623.
44. Jayaprakasan K., Ojha K. Diagnosis of Congenital Uterine Abnormalities: Practical Considerations. *J Clin Med.* 2022;11(5):1251. DOI: 10.3390/jcm11051251.
45. Chan Y.Y., Jayaprakasan K., Zamora J. et al. The prevalence of congenital uterine anomalies in unselected and high-risk populations: A systematic review. *Hum Reprod Update.* 2011;17:761–771. DOI: 10.1093/humupd/dmr028.
46. Jayaprakasan K., Chan Y.Y., Sur S. et al. Prevalence of uterine anomalies and their impact on early pregnancy in women conceiving after assisted reproduction treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;37:727–732. DOI: 10.1002/uog.8968.
47. Puscheck E.E., Cohen L. Congenital malformations of the uterus: The role of ultrasound. *Semin Reprod Med.* 2008;26:223–231. DOI: 10.1055/s-2008-1076141.
48. Аракелян А.С., Гус А.И., Адамян Л.В. и др. Роль 3D-эхографической диагностики в выборе тактики реконструктивно-пластических операций при аномалиях развития матки и влагалища. *Проблемы репродукции.* 2021;27(4):32–42. DOI: 10.17116/repro20212704132.
- [Arakelyan A.S., Gus A.I., Adamyán L.V. et al. The role of 3D echographic diagnostics in the choice of tactics for reconstructive plastic surgery in case of abnormalities of the development of the uterus and vagina. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2021;27(4):32–42 (in Russ.).] DOI: 10.17116/repro20212704132.
49. Mayer C., Deedwania P. Hysterosalpingogram. 2022 Sep 7. In: *StatPearls [Internet].* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 34283512.
50. Ludwin A., Ludwin I., Coelho Neto M.A. et al. Septate uterus according to ESHRE/ESGE, ASRM and CUME definitions: association with infertility and miscarriage, cost and warnings for women and healthcare systems. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;54(6):800–814. DOI: 10.1002/uog.20291.
51. Kougioumetsidou A., Mikos T., Grimbizis G.F. et al. Three-dimensional ultrasound in the diagnosis and the classification of congenital uterine anomalies using the ESHRE/ESGE classification: a diagnostic accuracy study. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;299(3):779–789. DOI: 10.1007/s00404-019-05050-x.
52. Alcázar J.L., Carriles I., Cajas M.B. et al. Diagnostic Performance of Two-Dimensional Ultrasound, Two-Dimensional Sonohysterography and Three-Dimensional Ultrasound in the Diagnosis of Septate Uterus — A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel).* 2023;13(4):807. DOI: 10.3390/diagnostics13040807.
53. Vercellini P., Daguati R., Somigliana E. et al. Asymmetric lateral distribution of obstructed hemivagina and renal agenesis in women with uterus didelphys: institutional case series and a systematic literature review. *Fertil Steril.* 2007;87(4):719–724. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2007.01.173.
54. Heinonen P.K. Distribution of female genital tract anomalies in two classifications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;206:141–146. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.09.009.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Адамян Лейла Владимировна** — д.м.н., профессор, академик РАН, главный специалист по гинекологии Минздрава России, заведующая кафедрой репродуктивной медицины и хирургии ФПДО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; заместитель директора по научной работе, руководитель отделения оперативной гинекологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-3253-4512.

**Сибирская Елена Викторовна** — д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФДПО ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; профессор кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой ПФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; главный внештатный специалист гинеколог детского и юношеского возраста Министерства здравоохранения МО, заведующая хирургическим гинекологическим отделением РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 119571, Россия, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 117, к. 1; ORCID iD 0000-0002-4540-6341.

**Пивазян Лаура Горовна** — ординатор 2-го года ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0002-6844-3321.

**Давыдова Юлия Денисовна** — студентка 6-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9840-3710.

**Тарлакян Вероника Артуровна** — студентка 4-го курса ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0009-0003-5302-3097.

**Контактная информация:** Пивазян Лаура Горовна, e-mail: laurapivazyan98@gmail.com.

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

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Статья поступила** 18.08.2023.

**Поступила после рецензирования** 12.09.2023.

**Принята в печать** 05.10.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Leyla V. Adamyan** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Chief Obstetrician-gynecologist of the Ministry of Health of the Russian Federation, Head of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; Deputy Director for Research, Head of the Department of Operative Gynecology, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3253-4512.

**Elena V. Sibirskaia** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; Professor

of the Department of Obstetrics and Gynecology named after Academician G.M. Savelyeva, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Chief Consultant Obstetrician-gynecologist of Children and Young Adults of the Ministry of Health of the Moscow Region, Head of the Department of Surgical Gynecology, Republican Children's Clinical Hospital, the Branch of Pirogov Russian National Research Medical University; 117, bldg. 1, Leninskii Ave, Moscow, 119571, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4540-6341.

**Laura G. Pivazyan** — resident physician of the 2<sup>nd</sup> year, Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6844-3321.

**Yulia D. Davydova** — 6<sup>th</sup> year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation, ORCID iD 0000-0001-9840-3710.

**Veronika A. Tarlakyan** — 4<sup>th</sup> year student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, bldg. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0009-0003-5302-3097.

**Contact information:** Laura G. Pivazyan, e-mail: laurapivazyan98@gmail.com.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received** 18.08.2023.

**Revised** 12.09.2023.

**Accepted** 05.10.2023.

## ПРЕИМУЩЕСТВА СМЕСЕЙ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ЛАКТОЗЫ ДЛЯ ДЕТЕЙ НА ИСКУССТВЕННОМ ВСКАРМЛИВАНИИ



При лактазной недостаточности избыточное поступление лактозы может оказывать негативное влияние на здоровье ребенка

### НИЗКИЙ УРОВЕНЬ ЛАКТОЗЫ (0,2 Г НА 100 МЛ) ПОЗВОЛЯЕТ:



УМЕНЬШИТЬ ГАЗООБРАЗОВАНИЕ И СОПУТСТВУЮЩЕЕ БЕСПОКОЙСТВО



ПОЛУЧАТЬ ПРЕИМУЩЕСТВА ОТ ПОТРЕБЛЕНИЯ ЛАКТОЗЫ, ТАК КАК ЕЕ ПОЛНОЕ ИСКЛЮЧЕНИЕ НЕ ВСЕГДА ПОКАЗАНО\*

### НЕБОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО ЛАКТОЗЫ НЕОБХОДИМО, ТАК КАК ОНА:



ДЕЙСТВУЕТ КАК ЕСТЕСТВЕННЫЙ ПРЕБИОТИК<sup>1</sup>

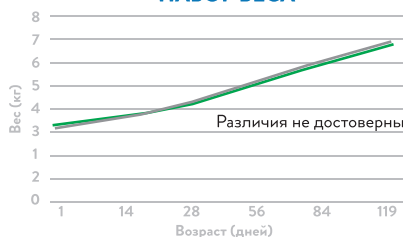


ВАЖНА ДЛЯ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ЗРЕНИЯ<sup>2</sup>

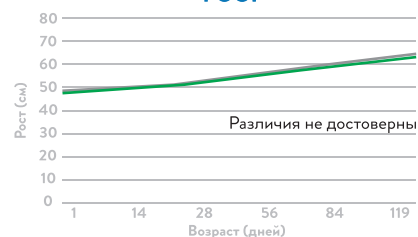


Клиническое исследование показало, что **ДЕТИ НА СМЕСИ С НИЗКИМ УРОВНЕМ ЛАКТОЗЫ РАСТУТ И РАЗВИВАЮТСЯ ТАК ЖЕ**, как и дети на смеси с более высоким уровнем лактозы<sup>3</sup>

**НАБОР ВЕСА**



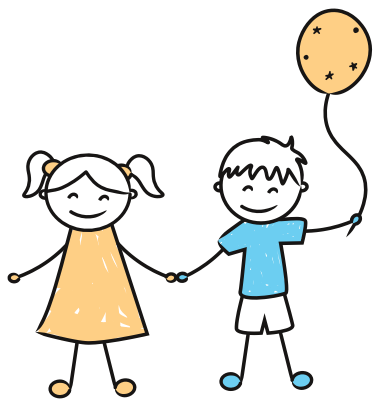
**РОСТ**



● Смесь на основе ЧГБ\* с лактозой    ● Смесь на основе ЧГБ\* с низким уровнем лактозы

Грудное молоко — лучшее питание для ребёнка, его необходимо сохранять как можно дольше. #Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации / ФГАОУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. — М.: 6. и., 2019, с.64-65. \* Частично гидролизированный белок. 1. Щербак В. А., Щербак Н. М. Лактазная недостаточность у детей. ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ /2011/ ТОМ 8/ N03, стр. 90-93. 2. Боровик Т.Э. со соавт. Вопр. совр. педиатрии, 2004, т.3 N03, с. 76-81. 3. В исследовании были использованы смеси на основе частично гидролизованного белка и принимали участие здоровые доношенные дети. Borschel MW, Choe YS, Kajzer JA. Growth of Healthy Term Infants Fed Partially Hydrolyzed Whey-Based Infant Formula: A Randomized, Blinded, Controlled Trial. Clin Pediatr published online 2014 Jul 8. Marlene W Borschel et al. Tolerance, Bone Mineral Content, and Serum Vitamin D Concentration of Term Infants Fed Partially Hydrolyzed Whey-based Infant Formula. The Open Nutrition Journal, 2012, 6, 71-79. При поддержке компании ООО «Эбботт Лэбораториз». Справочно-информационные материалы для работников здравоохранения. RU-SIMILAC-2300076

IV ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ФОРУМ  
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ



# ПЕДИАТРИЯ СЕГОДНЯ И ЗАВТРА

очно

25–27 апреля 2024 г.

Москва

## ЧТО ИНТЕРЕСНОГО ЖДЕТ УЧАСТНИКОВ ФОРУМА?



дискуссионные  
площадки;



междисциплинарные  
разборы;



сессия  
«вопрос-ответ»;



«живое» общение  
с лидерами мнений.

## В РАМКАХ ФОРУМА СОСТОЯТСЯ:

- II Всероссийская конференция «Лучшие педиатрические практики».
- III Научно-практическая конференция «Эндоскопические технологии в педиатрической практике».



Отсканируйте QR-код,  
чтобы перейти на сайт  
и зарегистрироваться



+7 (977) 262-58-66

[pediatricstoday.ru](http://pediatricstoday.ru)

[pediatrics@rmevent.ru](mailto:pediatrics@rmevent.ru)

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-17

## К вопросу диагностики задней расщелины гортани у новорожденного с множественными врожденными пороками развития

В.И. Петрова<sup>1</sup>, А.В. Дмитриев<sup>1,2</sup>, Н.В. Федина<sup>1</sup>, А.Л. Заплатников<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России, Рязань, Россия<sup>2</sup>ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

В статье представлено описание редкого врожденного порока развития — расщелины гортани у новорожденного. Порок гортани встречается с частотой 1 на 10–20 тыс. новорожденных. Выделяют 4 типа в зависимости от глубины поражения и формирования трахеопищеводного свища. Клинические проявления характеризуются многообразными неспецифическими симптомами в виде дисфагии, кашля, аспирации, стридора. Тяжесть состояния определяется глубиной и степенью порока, сопутствующей соматической и неврологической патологией. Пренатальная диагностика отсутствует. «Золотым стандартом» диагностики является гибкая видеоларингоскопия, при которой врач под любым углом может подробно изучить строение хрящей гортани и голосовых связок, а при необходимости провести фото- и видеосъемку. Медикаментозное и хирургическое лечение расщелины гортани представляется достаточно сложным и зависит от типа и степени протяженности расщелины, а также состояния ребенка, сопутствующей патологии. В статье приведено клиническое наблюдение расщелины гортани III типа у новорожденного с множественными врожденными аномалиями развития, представлен диагностический поиск расщелины. В возрасте 7 мес. проведено эндоскопическое ушивание данного порока, позволившее восстановить энтеральное питание и нормализовать нутритивный статус ребенка.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дисфагия, расщелина гортани, пороки развития, новорожденный, диагностика, эндоскопическая коррекция.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Петрова В.И., Дмитриев А.В., Федина Н.В., Заплатников А.Л. К вопросу диагностики задней расщелины гортани у новорожденного с множественными врожденными пороками развития. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(4):433–437. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-17.

## On the issue concerning diagnosis of the posterior laryngeal cleft in a newborn with multiple congenital anomalies

V.I. Petrova<sup>1</sup>, A.V. Dmitriev<sup>1,2</sup>, N.V. Fedina<sup>1</sup>, A.L. Zaplatnikov<sup>2</sup><sup>1</sup>I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

The article describes a rare congenital anomaly — laryngeal cleft in a newborn. Laryngeal anomaly occurs with a frequency of 1 per 10–20 thousand newborns. There are 4 types depending on the lesion depth and tracheoesophageal fistula presence. Clinical manifestations are characterized by diverse nonspecific symptoms in the form of dysphagia, cough, aspiration, stridor. Condition severity is determined by the anomaly depth and degree, as well as concomitant somatic and neurological child pathology. There is no prenatal diagnosis. The gold standard of diagnostics is videolaryngoscopy, in which a doctor can study in detail the structure of the laryngeal cartilage and vocal cords from any angle, and, if necessary, take photos and videos. Medical and surgical treatment of the laryngeal cleft is quite complicated and depends on the cleft type and size, concomitant pathology, as well as the condition of the child. The article presents a clinical case of a type III laryngeal cleft in a newborn with multiple congenital anomalies, and a diagnostic search for a cleft. An infant at the age of 7 months underwent the endoscopic suturing of this defect, which allowed restoring enteral nutrition and normalizing the child nutritional status.

**KEYWORDS:** dysphagia, laryngeal cleft, congenital anomalies, newborn, diagnosis, endoscopic correction.

**FOR CITATION:** Petrova V.I., Dmitriev A.V., Fedina N.V., Zaplatnikov A.L. On the issue concerning diagnosis of the posterior laryngeal cleft in a newborn with multiple congenital anomalies. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(4):433–437 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-4-17.

### ВВЕДЕНИЕ

Задняя расщелина гортани представляет собой редкий врожденный порок развития, диагностируемый с частотой 1 случай на 10–20 тыс. живорожденных детей. Впервые порок описан Richte в 1792 г. Согласно классификации Benjamin и Inglis (1989) выделяют 4 типа расщелины гортани, дополненные в 2006 г. K. Sandu и P. Monnier подтипами «а» и «б» в III и IV типах [1, 2]: тип I — дефект в межчерпаловидной

области, распространяющийся до уровня печатки перстневидного хряща; тип II — расщелина, частично распространяющаяся в печатку перстневидного хряща; тип IIIa — полный дефект печатки перстневидного хряща; тип IIIb — дефект, распространяющийся частично на трахею; тип IVa — полная расщелина или полный трахеопищеводный свищ, который может распространяться до бифуркации трахеи; тип IVb — дефект, распространяющийся на главные бронхи.

Расщелина гортани часто сочетается с пороками развития желудочно-кишечного тракта, сердца, половой системы, черепно-лицевыми аномалиями, но в изолированном виде пренатальная диагностика данного порока невозможна [3].

С рождения клинически отмечаются поперхивание, дисфагия, кашель, аспирационные пневмонии с эпизодами бронхоспазма, стридора, осиплостью голоса. Диагностика расщелины, при ее очевидности, вызывает затруднения ввиду разнообразия неспецифических симптомов со стороны не только дыхательной, но и пищеварительной (срыгивания) системы и сложности выполнения ряда диагностических исследований, в том числе ларингоскопии, лучевых методов, фиброгастродуоденоскопии (ФГДС), трахеобронхоскопии, особенно если у ребенка имеет место другая, сопутствующая патология. Несмотря на редкость данного порока, у любого новорожденного с проблемами кормления и повторяющейся аспирацией, особенно с дыхательной недостаточностью, следует подозревать возможную расщелину гортани. «Золотым стандартом» диагностики является гибкая видеоларингоскопия, при которой врач под любым углом может подробно изучить строение хрящей гортани и голосовых связок, а при необходимости провести фото- и видеосъемку.

Медикаментозное и хирургическое лечение расщелин гортани представляется достаточно сложным и зависит от типа и степени протяженности расщелины, а также состояния ребенка, сопутствующей патологии. Терапия включает диетотерапию, лечение аспирационного синдрома, трахеостомию, наложение гастростомы с фундопликацией, а также эндоскопическое ушивание расщелины с использованием эндопротеза хряща. При выборе тактики лечения часть авторов высказывается за как можно раннее проведение оперативного вмешательства с целью уменьшения аспирации. Другие придерживаются тактики паллиативного ведения пациента с промежуточным установлением гастростомы, трахеостомы до стабилизации состояния и последующим эндоскопическим ушиванием дефекта. В опубликованном обзоре [4] сообщается о 1033 пациентах с расщелиной гортани различных типов за 10 лет. Консервативные подходы, по-видимому, наиболее применимы для расщелин I типа или у пациентов с легкими симптомами, в то время как хирургическое лечение может быть рассмотрено для любого типа расщелины гортани. Так, исследование [5] 534 пациентов продемонстрировало более успешное эндоскопическое лечение расщелины гортани I типа по сравнению с консервативным — 52 и 70% соответственно. При этом у пациентов со II–IV типами применим не только эндоскопический метод, но и метод открытого доступа, что определяется длиной расщелины и ее близостью к важным анатомическим структурам.

По данным ЛОР-отделения клиники ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, где с 2003 по 2018 г. наблюдались 19 детей с расщелиной гортани, имело место сочетание расщелины с пороками сердца, атрезией пищевода и синдромом Дауна. Из 13 детей с I типом расщелины эндоскопическое вмешательство потребовалось лишь у 5 детей, у остальных стабилизация состояния была достигнута консервативным ведением (антирефлюксные смеси, зондовое питание). При III типе (6 детей) эндоскопическое лечение было проведено у всех пациентов после предварительной постановки гастростомы и трахеостомы [6].

Ниже приведено собственное клиническое наблюдение ребенка с множественными врожденными пороками развития, в том числе с расщелиной гортани.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Мальчик Б., рожденный от 1-й беременности, 1-х родов, кесаревым сечением при сроке 39 нед. в связи с тазовым предлежанием.

Беременность была отягощена угрозой прерывания в 11 нед., отеками стоп в 18 нед. В течение всей беременности у матери отмечалась бессимптомная бактериурия (500 тыс. *E. coli*/мкл), с 21–22 нед. — гестационный пиелонефрит, на 23-й неделе гестации по данным ультразвукового исследования (УЗИ) отмечались признаки неполной внутриматочной перегородки. В III триместре беременности, с 30-й недели, отмечена анемия 1-й степени, в связи с чем женщина принимала препараты железа, а в 34 нед. — гестационная тромбоцитопения.

Масса тела при рождении 3560 г, длина тела 57 см, окружность головы 34 см, окружность груди 36 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. При осмотре ребенка обращали на себя внимание множественные малые аномалии развития: широкая возвышающаяся переносица, эпикант, гипертелоризм и «монголоидный» разрез глаз, низко расположенные ушные раковины, короткая шея, продольный дефект лобной кости, доходящий до переносицы, стволовая форма гипоспадии.

Через 8 ч после рождения состояние мальчика ухудшилось, появились многократное срыгивание, обильное слизистое отделяемое из носа и ротоглотки, тахипноэ, втяжение уступчивых мест грудной клетки, в связи с чем ребенок был госпитализирован в отделение патологии новорожденных и недоношенных детей ГБУ РО «ОДКБ им. Н.В. Дмитриевой».

При поступлении в стационар состояние ребенка расценено как тяжелое за счет респираторных проявлений и признаков дыхательной недостаточности. Отмечались: носогубный цианоз, втяжение уступчивых мест грудной клетки, частота дыхательных движений 62 в 1 мин, SaO<sub>2</sub> 96%, при аускультации над легкими выслушивались ослабленное дыхание и крепитирующие хрипы над всей поверхностью. Над областью сердца систолический шум, частота сердечных сокращений 148 в 1 мин, артериальное давление на правой руке 68/38 мм рт. ст., на правой ноге 63/44 мм рт. ст. Через 12,5 ч от момента рождения на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки выявлена инфильтрация базальных отделов правого легкого. Также проведены дополнительные обследования: нейросонограмма — без патологии. Эхокардиограмма: открытое овальное окно, открытый артериальный проток 3,5 мм, межпредсердная перегородка интактна, аневризматическое выпячивание со сбросом крови слева направо 3,0 мм. При УЗИ органов брюшной полости и почек выявлена пиелозктазия слева до 5 мм.

На серии компьютерных томограмм костей черепа острых очаговых изменений в веществе ствола, мозжечка и больших полушарий головного мозга не было; выявлена деформация костей лицевого отдела черепа: носовая перегородка отклонена вправо, отмечались широкое основание костей носа, гипертелоризм (рис. 1).

С учетом сохраняющегося синдрома срыгивания была проведена компьютерная томография органов грудной

клетки. На фоне картины двусторонней полисегментарной пневмонии по задней стенке трахеи в верхней трети предположительно имел место щелевидный ход размером 4 мм, который был расценен как трахеопищеводный свищ (рис. 2).

Для подтверждения последнего была проведена ФГДС, которая не выявила наличие свища. Визуализировался фибринозный эзофагит, выраженный поверхностный гастрит. Ребенок был осмотрен генетиком, диагностирована фронтоназальная дисплазия (аномалия срединной расщелины лица). Неврологической и офтальмологической симптоматики не выявлено.

С учетом проведенного обследования был поставлен диагноз: «Врожденный трахеопищеводный свищ». Сопутствующий диагноз: «Врожденная пневмония, дыхательная недостаточность 0 степени. Фибринозный эзофагит. Выраженный поверхностный гастрит. Фронтоназальная дисплазия. Открытое овальное окно, аневризма межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток, недостаточность кровообращения 0 степени. Гипоспадия, стволовая форма».

Ребенок получал лечение: частичное парентеральное питание, энтеральное кормление сцеженным грудным молоком через зонд по 30,0 мл 8 р/сут, антимикробную (амоксциллин/клавуланат, амикацин), противогрибковую (флюкостат) и ингаляционную (ипратропия бромид) терапию.

После стабилизации состояния, в возрасте 10 дней, ребенок был госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных и детей грудного возраста ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. При проведении бронхоскопии диагностировано расщепление гипоплазированного перстневидного хряща с образованием дефекта гортани по задней стенке от перстневидного хряща до мембранозной части трахеи, сужение просвета левого главного и промежуточного бронхов до 3 мм. Диагноз был подтвержден при проведении ФГДС, где от глоточно-пищеводного перехода и дистальнее, на протяжении около 3 см, пищевод сообщается с трахеей за счет расщелины гортани III типа (рис. 3).

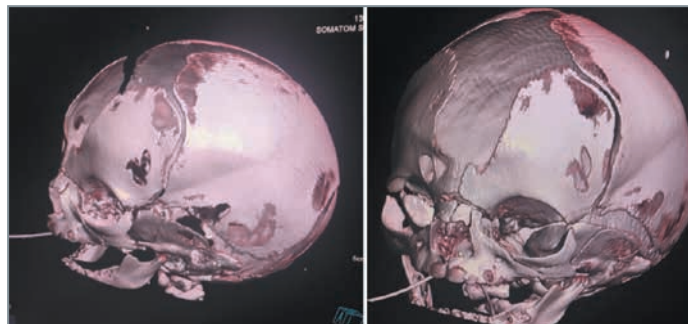
Таким образом, после более углубленного обследования был выставлен диагноз: «Расщелина гортани III типа, сужение просвета левого главного бронха и промежуточных бронхов».

В связи с наличием гипоспадии проведено повторное УЗИ почек, при котором был диагностирован левосторонний мегауретер, а также заподозрен пузырно-мочеточниковый рефлюкс (рис. 4). После проведения рентгеноконтрастного исследования (экскреторная урография и цистография) выявлена картина двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса 1–3-й степени (рис. 5).

На основании клинических особенностей и данных дополнительного обследования был сформулирован окончательный клинический диагноз.

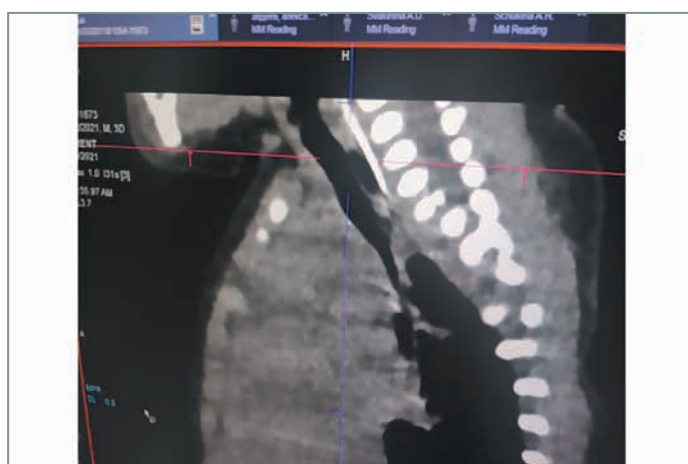
Основной диагноз: «Множественные пороки развития: Расщелина гортани IIIa типа. Сужение просвета левого главного и промежуточного бронхов. Грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Двусторонний мегауретер. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс 3-й степени с двух сторон. Стволовая гипоспадия. Фронтоназальная дисплазия». Сопутствующий диагноз: «Врожденная аспирационная пневмония, дыхательная недостаточность 1-й степени. Фибринозный эзофагит. Выраженный поверхностный гастрит».

Ребенку выполнены эндоскопическая гастропластика, гастростомия и эндопластика мочеточника с двух



**Рис. 1.** Компьютерные томограммы костей черепа пациента Б.

**Fig. 1.** Cranial computed tomography, patient B.



**Рис. 2.** Компьютерная томограмма органов грудной клетки пациента Б.: щелевидный ход в верхней трети задней стенки трахеи (указан красной стрелкой)

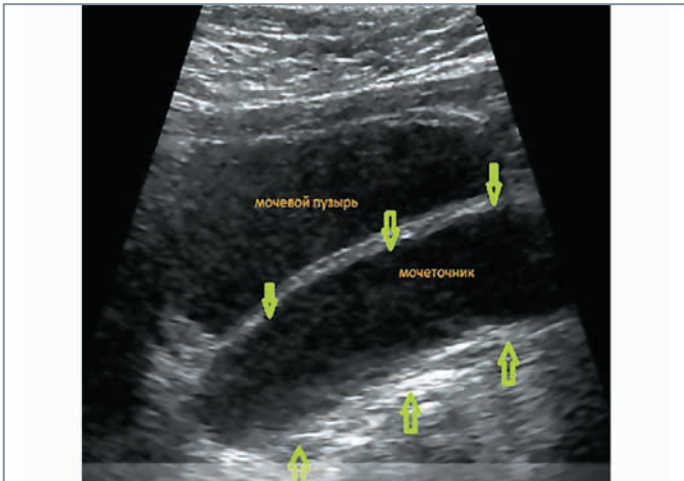
**Fig. 2.** Chest computed tomography, patient B.: slit-like opening in the upper third of the posterior tracheal wall (indicated by the red arrow)



**Рис. 3.** ФГДС пациента Б.: расщелина гортани III типа

**Fig. 3.** Fiberoptic gastroduodenoscopy (FOGD), patient B.: type III laryngeal cleft

сторон. После выписки из стационара ребенок вскармливался через гастростому грудным молоком. В возрасте 2,5 мес. мальчик перенес респираторно-синцициальную вирусную инфекцию, в 4 и 5,5 мес. — обструктивный бронхит. В полгода пациент имел массу тела 6700 г (индекс массы тела 14,5 кг/м<sup>2</sup>), что соответствует белково-энергетической недостаточности 1-й степени, нервно-психическое развитие без дефицита. В возрасте 7 мес. проведена радикальная коррекция порока: эндоскопическое ушивание расщелины с использованием в качестве эндопротеза собственного хряща.



**Рис. 4.** Данные УЗИ почек и мочевого пузыря пациента Б.: признаки мегауретера слева (зеленые стрелки)

**Fig. 4.** Renal and bladder ultrasound, patient B.: signs of a megaureter on the left (green arrows)



**Рис. 5.** Микционная цистограмма пациента Б.: картина двустороннего пузырно-мочеточникового рефлюкса 1–3-й степени, мегауретер

**Fig. 5.** Miction cystography, patient B.: bilateral vesicoureteral reflux of the I–III degree, megaureter

## ОБСУЖДЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение демонстрирует сложность диагностики расщелины гортани у новорожденного. Обращают на себя внимание раннее появление таких неспецифических симптомов, как дисфагия, кашель, аспирационная пневмония и стрidor. Проведенные первичные диагностические мероприятия не выявили расщелины гортани, что, вероятно, связано со сложностью проводимых инвазивных вмешательств, а также сопутствующими множественными пороками развития, что также определяло тяжесть состояния пациента. Отсутствие данных за трахеопищеводный свищ по данным первичной ФГДС не повлекло за собой дальнейших диагностических вмешательств, включая бронхоскопию. Длительное сохранение симптоматики (срыгивания, пенная рвота) на фоне диетотерапии при некоторой стабилизации состояния пациента позволило продолжить диагностический поиск и обнаружить глубокий дефект развития гортани. Диагноз подтвержден результатами повторных ФГДС и бронхоскопии. Радикальная коррекция порока в виде эндоскопического ушивания расщелины с использованием в качестве эндопротеза собственного хряща была проведена лишь в возрасте 7 мес., после установки пациенту гастро- и трахеостомы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Врожденные аномалии строения гортани способны проявляться с рождения ребенка в виде нарушения дыхания, фонации и работы верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Тяжесть клинических проявлений определяется не только типом расщелины, но соматическим и неврологическим статусом пациента. В диагностике ведущую роль играют эндоскопические методы визуализации гортани. Дальнейшая тактика ведения младенца в зависимости от протяженности расщелины гортани может состоять из нескольких шагов эндоскопического лечения, включая на первом этапе у пациентов со II–IV типом расщелины наложение трахеостомы и гастростомы. В ряде случаев возможно применение не только эндоскопических методик, но и метода открытого доступа. Мероприятия, направленные на разобщение путей дыхания и пищеварения, проводятся при всех типах данной аномалии. Эффективность проводимого лечения зависит от тяжести со-

путствующих врожденных пороков развития у каждого конкретного пациента. Эндоскопическое хирургическое лечение позволяет радикально устранить имеющийся дефект и восстановить энтеральное питание.

## Литература / References

1. Цветков Э.А., Павлов П.В., Есин Т.С. Первый опыт эндоскопического лечения задней расщелины гортани с применением контактного диодного лазера. Российская оториноларингология. 2007;6:162–164. [Tsvetkov E.A., Pavlov P.V., Esin T.S. The first experience of endoscopic treatment of the posterior cleft larynx using a contact diode laser. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2007;6:162–164 (in Russ.).]
2. Sandu K., Monnier P. Endoscopic laryngotracheal cleft repair without tracheotomy or intubation. Laryngoscope. 2006;116(4):630–634. DOI: 10.1097/01.mlg.0000200794.78614.87.
3. Johnston D.R., Watters K., Ferrari L.R., Rahbar R. Laryngeal cleft: Evaluation and management. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78(6):905–911. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.015.
4. Martha V.V., Vontela S., Calder A.N. et al. Laryngeal cleft: A literature review. Am J Otolaryngol. 2021;42(6):103072. DOI: 10.1016/j.amjoto.2021.103072.
5. Jáuregui E.J., Propst E.J., Johnson K. Current management of type III and IV laryngotracheoesophageal clefts: the case for a revised cleft classification. Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. 2020;28(6):435–442. DOI: 10.1097/MO0.0000000000000669.
6. Павлов П.В., Захарова М.Л., Абубакарова М.Р. и др. Задние расщелины гортани. Российская оториноларингология. 2021;20(3):70–76. DOI: 10.18692/1810-4800-2021-3-70-76. [Pavlov P.V., Zakharova M.L., Abubakarova M.R. et al. Posterior laryngeal clefts. Rossiiskaya otorinolaringologiya. 2021;20(3):70–76 (in Russ.).] DOI: 10.18692/1810-4800-2021-3-70-76.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Петрова Валерия Игоревна** — к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 390023, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0001-5205-0956.

**Дмитриев Андрей Владимирович** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой детских болезней с курсом госпитальной



педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 390023, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; профессор кафедры неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

**Федина Наталья Васильевна** — к.м.н., доцент кафедры детских болезней с курсом госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО РязГМУ им. акад. И.П. Павлова Минздрава России; 390023, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0001-6307-7249.

**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; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

**Контактная информация:** Федина Наталья Васильевна, e-mail: k2ataka@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 02.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 25.10.2023.**

**Принята в печать 20.11.2023.**

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Valeria I. Petrova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a course in Hospital

Pediatrics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390023, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5205-0956.

**Andrey V. Dmitriev** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatric Diseases with a course of Hospital Pediatrics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390023, Russian Federation; Professor of the Department of Neonatology named after Prof. V.V. Gavryushov, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8202-3876.

**Natalia V. Fedina** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatric Diseases with a course in Hospital Pediatrics, I.P. Pavlov Ryazan State Medical University; 9, Vysokovoltnaya str., Ryazan, 390023, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6307-7249.

**Andrey L. Zaplatnikov** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-Rector for Academic Affairs, Head of the Department of Neonatology named after V.V. Gavryushev, Professor of the Department of Pediatrics named after G.N. Speransky, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barricadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

**Contact information:** Natalia V. Fedina, e-mail: k2ataka@mail.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 02.10.2023.**

**Revised 25.10.2023.**

**Accepted 20.11.2023.**

**СХЕМЫ ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТА С БОЛЬЮ В ГОРЛЕ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭТИОЛОГИИ<sup>1-3</sup>**

**Инфекционно-воспалительные заболевания**

ОРВИ и вирусный фарингит — **70%**  
Хронические воспалительные заболевания ВДП, обостряющиеся на фоне вирусных инфекций  
Мононуклеоз  
Корь  
Краснуха

**Комплексная симптоматическая и поддерживающая терапия**

**Другие этиологические факторы**

Ангина  
Скарлатина  
Дифтерия  
Эпиглотит  
Паратонзиллярный и другие абсцессы  
Кандидомикоз

**Системная антибактериальная терапия, противогрибковая терапия**

Заболевания ЖКТ (ГЭРБ и др.)  
Новообразования глотки, гортани и т.д.  
Травма, попадание инородного тела  
Внешние раздражающие факторы  
Аллергическая реакция

**Симптоматическая терапия/ терапия основного заболевания**

**В БОЛЬШИНСТВЕ СЛУЧАЕВ БОЛЬ В ГОРЛЕ ВЫЗВАНА ВИРУСАМИ<sup>2,4</sup>**

Топические бактериальные лизаты\* обладают широким спектром действия за счет активации собственных защитных факторов<sup>5,6</sup>



**ИТНЕРФЕРОН**  
действие на вирусы



**ЛИЗОЦИМ**  
бактерицидное действие



**ФАГОЦИТОЗ**  
поглощение патогенов



**СЕКРЕТОРНЫЕ IGA**  
профилактический эффект

ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ВДП — верхние дыхательные пути; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. \* Топические бактериальные лизаты в форме таблеток для рассасывания. 1. М. В. Субботина. Боль в горле: возможные причины, диагностика и лечение // Лечащий Врач. 2010. №9. 2. Гусева А.Л., Дербенева М.Л. Дифференциальная диагностика и эффективная терапия боли в горле. Медицинский совет. 2021;(18):166–171. 3. Анготоева И.Б. Дифференциальная диагностика болей в горле // МС. 2014. №15. 4. Kronman M.P., Zhou C., Mangione-Smith R. Bacterial prevalence and antimicrobial prescribing trends for acute respiratory tract infections. Pediatrics. 2014;134(4):e965–e65. 5. Косенко И.М. Иммуномодулирующая терапия заболеваний ротоглотки у детей // Детские инфекции. —2010.—№1. —с. 56–61. 6. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций // Практическая медицина. 2016. Т. 2. №2 (94). С. 69–74.

## 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 редколлекцией, 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 <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. Ссылки на анонимные источники, т. е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т. п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нецаев 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: [article@doctormedia.ru](mailto:article@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 captions, 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. Links to anonymous sources (without author or editor), such as orders, research reports, regulations, instructions for medicines, etc. should be formatted as footnotes not including them to references.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. N Engl J Med. 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: [article@doctormedia.ru](mailto:article@doctormedia.ru).

# НЕСБАЛАНСИРОВАННЫЙ РАЦИОН РЕБЕНКА МОЖЕТ ВЫЗВАТЬ СЕРЬЕЗНЫЕ ПРОБЛЕМЫ СО ЗДОРОВЬЕМ:



+



+



+



+



## ВАЖНО!

Вовремя диагностировать проблему, выявить причины и предпринять активные действия по их решению (в том числе скорректировать диету ребенка)

Отставание в физическом развитии<sup>1</sup>

Повышенная восприимчивость к инфекциям<sup>2</sup>

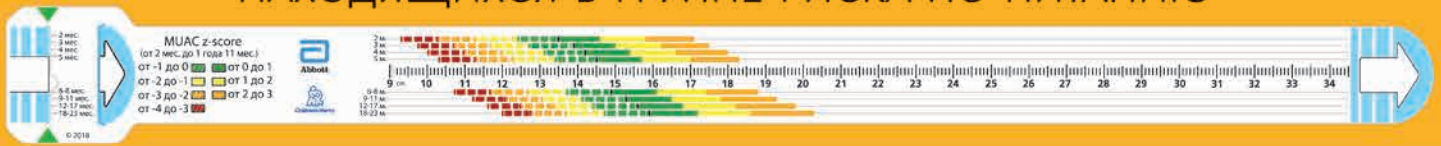
Снижение способности к обучению<sup>3</sup>

Большая длительность госпитализации<sup>4</sup>

Более высокий риск инфекционных осложнений у госпитализированных детей<sup>4</sup>

## КАК БЫСТРО ПРОВЕСТИ СКРИНИНГ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПИТАНИЯ У РЕБЕНКА?

### ЛЕНТА MUAC – ИНСТРУМЕНТ ДЛЯ БЫСТРОГО ВЫЯВЛЕНИЯ ДЕТЕЙ, НАХОДЯЩИХСЯ В ГРУППЕ РИСКА ПО ПИТАНИЮ



Лента MUAC (Mid-Upper Arm Circumference) – инструмент, использующийся во многих странах, который позволяет измерить окружность средней трети плеча (важный антропометрический показатель, который зависит от нутритивного статуса ребенка).

Благодаря **ПРОСТОТЕ И СКОРОСТИ ИЗМЕРЕНИЯ** лента MUAC дает возможность выявлять детей с нарушениями питания на раннем этапе и вовремя корректировать их нутритивный статус.

Измерение окружности средней трети плеча (MUAC) рекомендовано ВОЗ для диагностики нутритивного статуса ребенка<sup>5</sup>

## ТРИ ПРОСТЫХ ШАГА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ С ПОМОЩЬЮ ЛЕНТЫ MUAC:

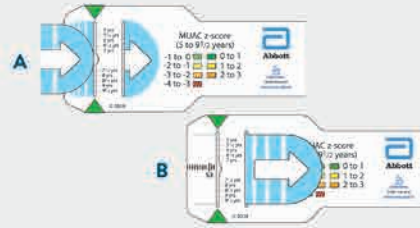
### ШАГ 1: ОПРЕДЕЛЕНИЕ МЕСТА ДЛЯ ИЗМЕРЕНИЯ

- Измерение производится в середине плеча, по окружности - между латеральным отростком лопатки (акромион) и локтевым отростком (олекранон).
- Пощупайте акромион в верхней части руки, где лопатка соединяется с ключицей, а затем посмотрите на локтевой отросток.
- Возьмите ленту, соответствующую возрасту пациента
- Измерьте расстояние между этими костными ориентирами и отметьте середину между ними ручкой или маркером для кожи, если необходимо. Для измерения вы можете использовать ленту в качестве линейки.



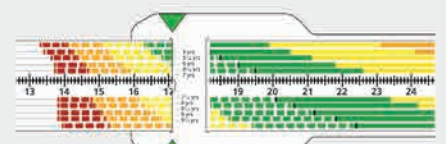
### ШАГ 2: ИЗМЕРЕНИЕ

- Возьмите ленту, соответствующую возрасту пациента
- Проденьте конец ленты через прорези А и В, как показано на рисунке 2, чтобы образовалась петля
- Разместите ленту в месте измерения. Убедитесь, что рука ребенка расслаблена, и локоть полностью разогнут.
- Затяните ленту до плотного прилегания, но не сдавливайте кожу. Натяжение ленты не должно быть слишком плотным или слишком слабым.



### ШАГ 3: РЕГИСТРАЦИЯ ЗНАЧЕНИЙ

- Определите цветовую полосу, соответствующую возрасту пациента.
  - Обратите внимание, что две зеленые стрелки указывают на то место, где вы смотрите соответствующий Z-score.
  - Запишите измерение в карту пациента, включая используемую руку, размер в сантиметрах и соответствующий Z-score.
- Для будущих измерений всегда используйте одну и ту же руку.**



### СПРАВОЧНАЯ ТАБЛИЦА ДИАПАЗОНОВ Z-SCORE НА ЛЕНТЕ\*

Цвет / штриховка	Диапазон MUAC Z-score	Классификация риска
Сплошной оранжевый	2 - 3	Ожирение
Сплошной желтый	1 - 2	Избыточная масса тела
Сплошной зеленый	0 - 1	Норма
Заштрихованный зеленый	-1 - 0	Норма
Заштрихованный желтый	-2 - -1	Легкая недостаточность питания
Заштрихованный оранжевый	-3 - -2	Умеренная недостаточность питания
Заштрихованный красный	> -3	Тяжелая недостаточность питания

Посетите сайт для получения дополнительной информации о ленте MUAC



Для получения более подробной информации сотрудникам здравоохранения можно обратиться по телефону 8-800-100-54-45

1. По мере взросления частота дефицита роста и массы тела может достигать 50%, Leat et al., 2012. 2. Alarcon, 2003. 3. Существует связь между недостаточным питанием и плохой успеваемостью в школе, Leat et al., 2012. 4. Mehta et al. Defining Pediatric Malnutrition: A Paradigm Shift Toward Etiology-Related Definitions. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2013 Jul;37(4):460-81.5. WHO. Guideline: Updates on the management of severe acute malnutrition in infants and children. Geneva: World Health Organization; 2013. 6. Звонкова Н.Г., Боровик Т.Э., Маслова Н.А., Фомина М.В. Возможности использования показателя окружности средней трети плеча для скрининга недостаточности питания у детей. Вопросы детской диетологии. 2021. МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ СОТРУДНИКОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ -2300026

*В Новый год  
возьмите самое лучшее.*

*Ваш*

[www.rmj.ru](http://www.rmj.ru)



Реклама

Сохраняйте надежду, любовь и счастье  
в закладке «Жизнь» после регистрации  
в наступающем 2024 году!