





24 + 4  
**ДИМИА**<sup>®</sup>

20 мкг этинилэстрадиола  
3 мг дроспиренона

*Сгладить  
гормональные  
колебания*



ЛП-00179

## ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН

- Микродозированный контрацептив с дроспиреноном в режиме **24+4**
- Антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие
- Менструальный цикл становится более регулярным



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

Инструкция по применению препарата Димиа<sup>®</sup>

Реклама

# PMЖ. Мать и дитя

Т. 7, № 1, 2024

## 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. Путятова

## 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 № 344102

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 – 1,126

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

29.02.2024



# Содержание

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

- Молекулярно-генетические предикторы перинатальных осложнений гестационного сахарного диабета у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий**  
*О.А. Мелкозерова, А.В. Мурзин, Т.Б. Третьякова, Е.Г. Дерябина* ..... 4
- Влияние непрерывного профилактического приема ацетилсалициловой кислоты на гистологическую картину плаценты у беременных группы высокого риска развития задержки роста плода**  
*В.В. Шамугия, П.А. Кузнецов, Ю.Э. Доброхотова* ..... 12
- Методы коррекции сочетанных форм генитального пролапса лапароскопическим доступом**  
*А.Н. Пяткина, Д.В. Брюнин, Ю.В. Чушков* ..... 18
- Новые подходы в лечении и профилактике анемии беременных**  
*Ю.Э. Доброхотова, В.В. Романовская, М.Р. Нариманова* ..... 26
- Современный взгляд на ведение пациенток с полипами эндометрия**  
*А.С. Хачатрян, Ю.Э. Доброхотова, И.Ю. Ильина, С.Н. Казанцев* ..... 35
- Влияние дроспиренонсодержащего контрацептива на состояние кожи у женщин с регулярным менструальным циклом**  
*Л.В. Сапрыкина, М.Р. Нариманова* ..... 41
- Опыт применения органосохраняющего подхода при перекруте придатков матки у девочек-подростков**  
*М.С. Селихова, М.А. Яхонтова, Е.С. Зверева, Л.С. Калачева* ..... 45

## ПЕДИАТРИЯ

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

- Сравнительный анализ заболеваемости ожирением детей, проживающих в Московской области**  
*Т.А. Бокова, Е.Е. Шишулина, А.С. Бевз, Д.А. Карташова* ..... 51
- Роль тромбоцитов в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей (обзор литературы)**  
*Е.М. Толстова, М.В. Беседина, О.В. Зайцева, С.Р. Кузина, Э.Э. Локшина, Д.В. Хаспеков, И.В. Турищев, Т.Ю. Беляева* ..... 58
- Тактика ведения и принципы нутритивной терапии недоношенных детей на педиатрическом участке**  
*Л.А. Федорова* ..... 64
- Запор и мультиморбидная патология: взгляд педиатра**  
*А.А. Нижевич, Д.С. Валеева, В.В. Логиновская* ..... 71
- Исход COVID-19 тяжелого течения у ребенка с морбидным ожирением**  
*Д.А. Карташова, Т.А. Бокова, И.В. Ражева, А.С. Бевз, С.В. Воронцова* ..... 79



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

## РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Урманчеева Адилля 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

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

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

## EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**Julia G. Pajaniidi**, "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

# Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 7, N 1, 2024

## 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 № 344102

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:

February 29, 2024



# Contents

## OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- Molecular-genetic predictors concerning the perinatal complications of gestational diabetes mellitus in pregnant women after assisted reproductive technologies**  
*O.A. Melkozerova, A.V. Murzin, T.B. Tretyakova, E.G. Deryabina* ..... 4
- Effect of the continuous prophylaxis with acetylsalicylic acid on the placental histological image in pregnant women at high risk of fetal growth restriction**  
*V.V. Shamugiya, P.A. Kuznetsov, Yu.E. Dobrokhotova* ..... 12
- Laparoscopic correction methods of pelvic organ prolapse**  
*A.N. Pyatkina, D.V. Bryunin, Yu.V. Chushkov* ..... 18
- New methods for the treatment and prevention of anemia during pregnancy**  
*Yu.E. Dobrokhotova, V.V. Romanovskaya, M.R. Narimanova* ..... 26
- Modern view on the patient management with uterine polyps**  
*A.S. Khachatryan, Yu.E. Dobrokhotova, I.Yu. Ilyina, S.N. Kazantsev* ..... 35
- Drospirenone-containing contraceptive effect on the skin condition in women with a regular menstrual period**  
*L.V. Saprykina, M.R. Narimanova* ..... 41
- Organ-sparing approach for the uterine appendage torsion in female adolescents**  
*M.S. Selikhova, M.A. Yakhontova, E.S. Zvereva, L.S. Kalacheva* ..... 45

## PEDIATRICS

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

- Comparative analysis concerning the prevalence of childhood obesity in the Moscow region**  
*T.A. Bokova, E.E. Shishulina, A.S. Bezv, D.A. Kartashova* ..... 51
- Platelets in the pathogenesis of infectious and inflammatory pulmonary diseases in children (literature review)**  
*E.M. Tolstova, M.V. Besedina, O.V. Zaytseva, S.R. Kuzina, E.E. Lokshina, D.V. Haspekov, I.V. Turishchev, T.Yu. Belyaeva* ..... 58
- Patient management and principles of nutritional therapy in premature infants at the pediatric department**  
*L.A. Fedorova* ..... 64
- Constipation and multimorbidity: a pediatrician's view**  
*A.A. Nizhevich, D.S. Valeeva, V.V. Loginovskaya* ..... 71
- Severe COVID-19 course outcome in a child with morbid obesity**  
*D.A. Kartashova, T.A. Bokova, I.V. Razheva, A.S. Bezv, S.V. Vorontsova* ..... 79

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-1

# Молекулярно-генетические предикторы перинатальных осложнений гестационного сахарного диабета у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий

О.А. Мелкозерова, А.В. Мурзин, Т.Б. Третьякова, Е.Г. Дерябина

ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить влияние носительства полиморфизмов генов липидного и углеводного обмена, тонуса сосудов и ангиогенеза на развитие осложнений гестационного сахарного диабета (ГСД) у пациенток с беременностью, наступившей в результате применения программ вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

**Материал и методы:** проведено сплошное когортное исследование. Основная группа (n=123), которую составили беременные после применения программ ВРТ с ГСД, была разделена на 2 подгруппы: 1А — беременные с перинатальными осложнениями (n=76); 1Б — беременные без перинатальных осложнений (n=47). В группу сравнения (n=105) вошли пациентки с беременностью, наступившей в результате ВРТ, без ГСД. Среди перинатальных осложнений, анализируемых в исследовании, были преэклампсия, плацентарная недостаточность, задержка роста плода, малый размер плода для гестационного срока. Молекулярно-генетическое исследование проводилось методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. Изучали полиморфизмы генов *PPARG* (*Pro12Ala C>G*), *TCF7L2* (*IVS3 C>T*), *ApoB Pro2739Ileu G>A*, *VEGF-A: -634 G>C*, *eNOS Glu298Asp G894T G>T*.

**Результаты исследования:** установлено, что носительство полиморфного аллеля *Pro12Pro* гена *PPARG* (*Pro12Ala C>G*) ассоциировано с риском развития ГСД у пациенток после ВРТ (отношение шансов (ОШ) 2,451, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,60–3,746, p=0,001). Напротив, аллель *AlaP12Ala* гена *PPARG* обладает протективным эффектом в отношении данных рисков (ОШ 0,408, 95% ДИ 0,267–0,623, p=0,001). Отмечено, что носительство генотипа *TCF7L2 IVS3 TT* ассоциировано с риском развития ГСД у пациенток после ВРТ (ОШ 3,795, 95% ДИ 1,482–9,720, p=0,004). Носительство генотипа *CC* гена *VEGF-A -634 G>C* (ОШ 3,607, 95% ДИ 1,084–5,218, p<0,05) и рецессивной гомозиготы *TT* гена *eNOS 894 G>T* (ОШ 2,637, 95% ДИ 1,033–6,374, p<0,05) ассоциировано с риском развития перинатальных осложнений ГСД у пациенток после ВРТ.

**Заключение:** поиск генетических детерминант ГСД, ассоциированного с перинатальными осложнениями, важен для определения группы высокого риска на этапе подготовки к проведению программ ВРТ и на ранних сроках беременности. Раннее выявление пациенток группы риска позволит проводить эффективные профилактические мероприятия перед вступлением в программу, объективно анализировать клинические признаки прогрессирования заболевания, своевременно проводить коррекцию нарушений углеводного обмена для улучшения перинатальных исходов.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** вспомогательные репродуктивные технологии, гестационный сахарный диабет, перинатальные осложнения, полиморфизм генов липидного и углеводного обмена, полиморфизм генов — регуляторов ангиогенеза и тонуса сосудов.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Мелкозерова О.А., Мурзин А.В., Третьякова Т.Б., Дерябина Е.Г. Молекулярно-генетические предикторы перинатальных осложнений гестационного сахарного диабета у беременных после применения вспомогательных репродуктивных технологий. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):4–11. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-1.

## Molecular-genetic predictors concerning the perinatal complications of gestational diabetes mellitus in pregnant women after assisted reproductive technologies

O.A. Melkozerova, A.V. Murzin, T.B. Tretyakova, E.G. Deryabina

Ural Research Institute for Maternal and Infant Health, Yekaterinburg, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to assess the impact of carrying polymorphisms of genes related to lipid and carbohydrate metabolism, vascular tone, and angiogenesis on the complications development related to gestational diabetes mellitus (GDM) in patients with pregnancies resulting from the use of assisted reproductive technology (ART).

**Patients and Methods:** a comprehensive cohort study was conducted. The main group (n=123), comprised of pregnant patients after the use of ART with GDM, was divided into 2 subgroups: 1A — pregnant women with perinatal complications (n=76); 1B — pregnant women without perinatal complications (n=47). The comparison group (n=105) included patients with pregnancies resulting from ART, without GDM. The perinatal complications analyzed in the study included preeclampsia, placental insufficiency, fetal growth retardation, and small for gestational age. Molecular genetic testing was conducted using allele-specific real-time PCR. Polymorphisms of the *PPARG* (*Pro12Ala C>G*), *TCF7L2* (*IVS3 C>T*), *ApoB Pro2739Ileu G>A*, *VEGF-A: -634 G>C*, *eNOS Glu298Asp G894T G>T* genes were studied.

**Results:** carrying the polymorphic *Pro12Pro* allele of the *PPARG* gene (*Pro12Ala C>G*) was associated with an increased risk of developing GDM in patients after ART (odds ratio (OR) 2.451, 95% confidence interval (CI) 1.60–3.746,  $p=0.001$ ). Conversely, the *AlaP12Ala* allele of the *PPARG* gene has a protective effect against these risks (OR 0.408, 95% CI 0.267–0.623,  $p=0.001$ ). It was noted that carrying the *TCF7L2 IVS3 TT* genotype was associated with an increased risk of developing GDM in patients after ART (OR 3.795, 95% CI 1.482–9.720,  $p=0.004$ ). Carrying the *CC* genotype of the *VEGF-A -634 G>C* gene (OR 3.607, 95% CI 1.084–5.218,  $p<0.05$ ), as well as the recessive homozygous *TT* genotype of the *eNOS 894 G>T* gene (OR 2.637, 95% CI 1.033–6.374;  $p<0.05$ ), was associated with an increased risk of developing perinatal complications of GDM in patients after ART.

**Conclusion:** identifying genetic determinants of GDM associated with perinatal complications is important for determining the high-risk group at the stage of ART preparation and early pregnancy. Early identification of high-risk patients will allow for effective preventive measures before entry into the program, and for objective analysis of the clinical signs concerning the disease progression, as well as timely correction of carbohydrate metabolism disorders to improve perinatal outcomes.

**KEYWORDS:** ART, gestational diabetes, perinatal complications, gene polymorphisms related to lipid and carbohydrate metabolism, gene polymorphisms — angiogenesis and vascular tone regulators.

**FOR CITATION:** Melkozerova O.A., Murzin A.V., Tretyakova T.B., Deryabina E.G. Molecular-genetic predictors concerning the perinatal complications of gestational diabetes mellitus in pregnant women after assisted reproductive technologies. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(1):4–11 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-1.

## ВВЕДЕНИЕ

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) стали неотъемлемой частью современной медицины и играют ключевую роль в лечении бесплодия [1]. В многочисленных научных исследованиях подтвержден высокий риск акушерских осложнений при беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения [2–4].

Результаты, представленные в метаанализах [3, 4], свидетельствуют о значимом повышении риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД) при беременности, наступившей после использования ВРТ. При этом ряд авторов полагают, что индуцированная беременность, протекающая на фоне ГСД, значительно чаще осложняется развитием материнских и перинатальных осложнений по сравнению со спонтанно наступившей беременностью [5–7].

Гестационный сахарный диабет — полигенное многофакторное заболевание, триггером реализации которого являются эпигенетические влияния при наличии определенных ассоциаций полиморфизмов генов [2, 8, 9]. Реализация перинатальных осложнений на фоне ГСД детерминирована генетической сетью функционально неблагоприятных полиморфизмов аллелей определенных групп генов [10, 11].

Гены углеводного обмена участвуют в регуляции метаболизма углеводов, являясь ключевым звеном в патогенезе развития нарушений углеводного обмена. Анализ носительства полиморфных вариантов генов — регуляторов липидного и углеводного обмена, эндотелиальной функции и ангиогенеза определяет персонализированный подход к выявлению пациенток с высоким риском развития перинатальных осложнений, ассоциированных с ГСД, при наступлении беременности после применения программ ВРТ.

**Цель исследования:** оценить влияние носительства полиморфизмов генов липидного и углеводного обмена, тонуса сосудов и ангиогенеза на развитие осложнений ГСД у пациенток с беременностью, наступившей в результате применения программ ВРТ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сплошное когортное исследование. Основная группа ( $n=123$ ), которую составили пациентки с беременностью, наступившей в результате применения ВРТ,

с ГСД, была разделена на 2 подгруппы: 1А — беременные с перинатальными осложнениями ( $n=76$ ); 1Б — беременные без перинатальных осложнений ( $n=47$ ). В группу сравнения ( $n=105$ ) вошли пациентки с беременностью, наступившей в результате ВРТ, без ГСД. Среди перинатальных осложнений, анализируемых в исследовании, были преэклампсия (ПЭ), плацентарная недостаточность (ПН), реализуемая в виде задержки роста плода, малого размера плода для гестационного срока, макросомии, а также осложнений послеродового периода. Диагноз ГСД устанавливали согласно критериям Российского национального консенсуса по ГСД [7].

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России. У всех женщин до начала исследования было получено добровольное информированное согласие на включение в исследование, обработку и использование биологического материала и персональных данных.

Молекулярно-генетическое исследование полиморфных вариантов генов — регуляторов обмена липидов (*ApoB Pro2739Ileu G>A*; *rs676210*), углеводного обмена (*PPARG P12A, C>G*; *rs180122*; *IVS3 C>T*; *rs7903146*), регуляторов ангиогенеза (*VEGF-A: -634 G>C*; *rs2010963*) и тонуса сосудов (*eNOS Glu298Asp G894T G>T*; *rs1799983*) проводили методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. Оценку результатов выполняли с использованием программного обеспечения ДТ-96 (ООО «НПО ДНК-Технология», Россия).

Статистический анализ выполнен с использованием программы SPSS Statistics, версия 22.0 (IBM Microsoft, США). Для проверки отклонения распределения вероятностей от нормального распределения использовали критерий проверки на симметричность и критерий Шапиро — Уилка. Данные, не подчиняющиеся закону нормального распределения, представлены как *Me* [25%; 75%], где *Me* — медиана, 25% и 75% — 25-й и 75-й процентиля. Для качественных показателей, в том числе частот генотипов и аллелей, статистическую значимость различий определяли с использованием критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Оценивали отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом (ДИ). Различия считали статистически значимыми при  $p<0,05$ . Тест на соответствие распределения генотипов закону Харди — Вайнберга проводили с использованием программы Hardy — Weinberg equilibrium.



## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки после применения программ ВРТ с беременностью, осложнившейся ГСД, были старше, чем пациентки без ГСД (37 [34; 40] лет против 34 [30; 36,5] лет;  $p < 0,05$ ). У пациенток основной группы индекс массы тела, определенный в I триместре, был значимо выше, чем в группе сравнения: 30,3 [26,0; 32,3] кг/м<sup>2</sup> против 26,1 [24,3; 30,0] кг/м<sup>2</sup> соответственно ( $p < 0,05$ ).

Пациентки после ВРТ с ГСД значимо чаще страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы (ОШ 3,84, 95% ДИ 1,23–11,96,  $p = 0,003$ ), гипотиреозом (ОШ 5,53, 95% ДИ 1,42–21,29,  $p = 0,008$ ) и хроническими болезнями мочевыделительной системы (ОШ 4,96, 95% ДИ 1,47–16,92,  $p = 0,007$ ). Беременность после ВРТ и на фоне ГСД статистически значимо чаще, чем без ГСД, осложнялась развитием умеренной (ОШ 1,083, 95% ДИ 1,11–77,52,  $p = 0,04$ ) и тяжелой (ОШ 1,038, 95% ДИ 1,08–69,52,  $p = 0,04$ ) ПЭ, формированием макросомии плода (ОШ 6,05, 95% ДИ 1,24–29,541,  $p = 0,023$ ) и развитием послеродового кровотечения (ОШ 9,27, 95% ДИ 1,11–75,21,  $p = 0,016$ ).

Характер распределения аллелей и генотипов по полиморфным вариантам изученных генов — регуляторов обмена липидов, углеводного обмена, ангиогенеза и тонуса сосудов соответствовал закону равновесия Харди — Вайнберга.

Установлено, что гомозиготный вариант гена *PPARG* *P12A* *CC* регистрировался статистически значимо чаще у пациенток с беременностью после ВРТ, осложнившейся ГСД (ОШ 2,463, 95% ДИ 1,43–4,25,  $p = 0,002$ ). Минорный гомозиготный вариант генотипа *PPARG* *P12* *GG*, напротив, значи-

мо снижал риски в отношении ГСД у пациенток после ВРТ (ОШ 0,331, 95% ДИ 0,15–0,72,  $p = 0,004$ ) (табл. 1).

Установлена ассоциация полиморфного варианта гомозиготного генотипа *TCF7L2* *IVS3* *TT* с наличием ГСД у пациенток после ВРТ (ОШ 3,795, 95% ДИ 1,44–9,65,  $p = 0,004$ ) (см. табл. 1).

Распределение частот аллелей по полиморфным локусам исследуемых генов показало, что носительство полиморфного аллеля *C* в локусе *P12A* гена *PPARG* статистически значимо ассоциировано с риском развития ГСД у пациенток после ВРТ (ОШ 2,451, 95% ДИ 1,604–3,746,  $p = 0,001$ ). Напротив, аллель *G* в локусе *P12A* гена *PPARG* обладает защитным эффектом в отношении ГСД у пациенток с беременностью, наступившей в результате ВРТ (ОШ 0,408, 95% ДИ 0,267–0,623,  $p = 0,001$ ). Установлено, что носительство полиморфного аллеля *T* в гене *TCF7L2* *IVS3* ассоциировано с риском развития ГСД у пациенток с беременностью, наступившей после ВРТ (ОШ 2,069, 95% ДИ 1,461–3,521,  $p = 0,002$ ) (табл. 2).

С целью определения генетической предрасположенности к формированию перинатальных осложнений на фоне ГСД у пациенток после ВРТ проведен анализ частот полиморфных аллелей и генотипов генов *PPARG* (*P12A* *C>G*), *TCF7L2* (*IVS3* *C>T*), *ApoB* (*Pro2739leu* *G>A*), *VEGF-A*: *-634* *G>C*, *eNOS* (*Glu298Asp* *G894T* *G>T*) у женщин подгруппы 1А (пациентки с перинатальными осложнениями ГСД) и подгруппы 1Б (пациентки без перинатальных осложнений ГСД).

Среди пациенток подгруппы 1А статистически значимо чаще встречались минорные гомозиготы *VEGF-A*: *-634* *CC* по полиморфному маркеру *VEGF-A*: *-634* *G>C*

**Таблица 1.** Частоты полиморфных генотипов исследуемых генов — регуляторов липидного и углеводного обмена, ангиогенеза и тонуса сосудов в группах наблюдения

**Table 1.** Frequencies of polymorphic genotypes in the investigated genes — regulators of lipid and carbohydrate metabolism, angiogenesis, and vascular tone in the follow-up groups

Ген/генотип Gene/genotype	Основная группа Main group (n=123)		Группа сравнения Comparison group (n=105)		$\chi^2$	p	ОШ / OR	95% ДИ / CI	
	n	%	n	%					
<i>PPARG</i> <i>P12A</i> <i>CC</i>	87	70,7	52	49,5	10,706	0,002	2,463	1,428	4,249
<i>PPARG</i> <i>P12A</i> <i>CG</i>	25	20,3	29	27,6	1,667	0,197	0,669	0,362	1,234
<i>PPARG</i> <i>P12A</i> <i>GG</i>	11	9,0	24	22,9	8,439	0,004	0,331	0,154	0,715
<i>ApoB</i> <i>Pro2739leu</i> <i>GG</i>	74	60,2	69	65,7	0,747	0,388	2,762	0,927	8,225
<i>ApoB</i> <i>Pro2739leu</i> <i>GA</i>	29	23,6	22	21,0	0,225	0,636	0,135	0,016	1,142
<i>ApoB</i> <i>Pro2739leu</i> <i>AA</i>	20	16,3	14	13,3	0,382	0,537	0,684	0,316	2,571
<i>TCF7L2</i> <i>IVS3</i> <i>CC</i>	75	60,9	75	71,4	3,646	0,058	0,856	0,342	1,029
<i>TCF7L2</i> <i>IVS3</i> <i>CT</i>	25	21,3	24	22,8	0,027	0,862	0,987	0,540	1,012
<i>TCF7L2</i> <i>IVS3</i> <i>TT</i>	23	18,7	6	5,7	8,603	0,004	3,795	1,442	9,650
<i>VEGF-A</i> : <i>-634</i> <i>GG</i>	73	59,3	51	48,6	2,653	0,104	1,546	0,914	2,614
<i>VEGF-A</i> : <i>-634</i> <i>GC</i>	32	26,1	32	30,4	0,558	0,456	0,802	0,450	1,431
<i>VEGF-A</i> : <i>-634</i> <i>CC</i>	18	14,6	22	21,0	1,563	0,212	0,647	0,326	1,258
<i>eNOS</i> <i>G894T</i> <i>GG</i>	54	43,9	49	46,7	0,175	0,676	0,894	0,530	1,509
<i>eNOS</i> <i>G894T</i> <i>GT</i>	38	30,9	29	27,6	0,293	0,589	1,172	0,660	2,080
<i>eNOS</i> <i>G894T</i> <i>TT</i>	31	25,2	27	25,7	0,008	0,930	0,973	0,535	1,770



**Таблица 2.** Частоты полиморфных аллелей исследуемых генов — регуляторов апоптоза и ангиогенеза в группах наблюдения**Table 2.** Frequencies of polymorphic alleles in the investigated genes — regulators of apoptosis and angiogenesis in the follow-up groups

Ген/аллель Gen/allele	Основная группа Main group (n=123)		Группа сравнения Comparison group (n=105)		$\chi^2$	p	ОШ / OR	95% ДИ / CI	
	n	%	n	%					
<i>PPARG P12A: C</i>	199	80,9	133	63,3	<b>17,746</b>	<b>0,001</b>	<b>2,451</b>	<b>1,604</b>	<b>3,746</b>
<i>PPARG P12A: G</i>	47	19,1	77	36,7	-	-	<b>0,408</b>	<b>0,267</b>	<b>0,623</b>
<i>ApoB Pro2739leu: G</i>	177	71,9	160	76,2	1,056	0,305	0,802	0,506	1,223
<i>ApoB Pro2739leu: A</i>	69	28,1	50	23,8	-	-	1,247	0,818	1,303
<i>TCF7L2 IVS3: C</i>	174	70,7	175	83,3	<b>9,711</b>	<b>0,002</b>	<b>0,483</b>	<b>0,307</b>	<b>0,762</b>
<i>TCF7L2 IVS3: T</i>	72	29,3	35	16,7	-	-	<b>2,069</b>	<b>1,461</b>	<b>3,521</b>
<i>VEGF-A: -634 G</i>	178	72,4	134	63,8	2,831	0,187	1,485	0,861	2,207
<i>VEGF-A: -634 C</i>	68	27,6	76	36,2	-	-	0,674	0,453	1,084
<i>eNOS: 894T G</i>	146	59,3	127	79,5	0,060	0,807	0,954	0,655	1,389
<i>eNOS: 894 T</i>	100	40,7	83	20,5	-	-	1,048	0,720	1,526

**Таблица 3.** Частоты полиморфных генотипов исследуемых генов — регуляторов липидного и углеводного обмена, ангиогенеза и тонуса сосудов в подгруппах наблюдения у пациенток с ГСД при беременности, наступившей после ВРТ**Table 3.** Frequencies of polymorphic genotypes in the investigated genes — regulators of lipid and carbohydrate metabolism, angiogenesis, and vascular tone in the follow-up subgroups of female patients with GDM occurring after ART

Ген/генотип Gene/genotype	Подгруппа 1А Subgroup 1A (n=76)		Подгруппа 1Б Subgroup 1B (n=47)		$\chi^2$	p	ОШ / OR	95% ДИ / CI	
	n	%	n	%					
<i>PPARG P12A CC</i>	53	69,7	34	72,3	0,095	0,758	0,881	0,394	1,971
<i>PPARG P12A CG</i>	15	19,7	10	21,3	0,043	0,837	0,910	0,371	2,234
<i>PPARG P12A GG</i>	8	10,6	3	6,4	0,612	0,434	1,725	0,434	6,859
<i>ApoB Pro2739leu GG</i>	49	64,5	25	53,2	1,542	0,215	1,597	0,761	3,350
<i>ApoB Pro2739leu GA</i>	17	22,4	12	25,5	0,161	0,688	0,840	0,360	1,964
<i>ApoB Pro2739leu AA</i>	10	13,1	10	21,3	1,406	0,236	0,561	0,214	1,561
<i>VEGF-A: -634 GG</i>	<b>39</b>	<b>51,4</b>	<b>34</b>	<b>72,3</b>	<b>5,321</b>	<b>0,022</b>	<b>0,403</b>	<b>0,184</b>	<b>0,881</b>
<i>VEGF-A: -634 GC</i>	22	28,9	10	21,3	0,888	0,347	0,437	0,640	3,550
<i>VEGF-A: -634 CC</i>	<b>15</b>	<b>19,7</b>	<b>3</b>	<b>6,4</b>	<b>4,145</b>	<b>0,042</b>	<b>3,607</b>	<b>1,084</b>	<b>13,218</b>
<i>TCF7L2 IVS3 CC</i>	48	63,2	26	55,3	0,745	0,389	1,385	0,660	2,903
<i>TCF7L2 IVS3 CT</i>	15	19,7	11	23,4	0,234	0,629	0,805	0,334	1,941
<i>TCF7L2 IVS3 TT</i>	13	17,1	10	21,3	0,322	0,565	0,763	0,305	1,914
<i>eNOS G894T GG</i>	<b>28</b>	<b>36,8</b>	<b>26</b>	<b>55,3</b>	<b>4,026</b>	<b>0,045</b>	<b>0,471</b>	<b>0,225</b>	<b>0,898</b>
<i>eNOS G894T GT</i>	24	31,6	14	29,8	0,044	0,835	1,088	0,494	1,398
<i>eNOS G894T TT</i>	<b>24</b>	<b>31,6</b>	<b>7</b>	<b>14,9</b>	<b>4,289</b>	<b>0,039</b>	<b>2,637</b>	<b>1,689</b>	<b>6,351</b>

( $\chi^2=4,145$ , ОШ 3,607, 95% ДИ 1,084–13,218,  $p=0,042$ ) и минорные гомозиготы *eNOS (G894T) TT* по полиморфному маркеру *eNOS (G894T G>T)* ( $\chi^2=4,289$ , ОШ 2,480, 95% ДИ 1,689–6,351,  $p=0,039$ ) (табл. 3).

В подгруппе женщин без перинатальных осложнений ГСД после ВРТ, напротив, значимо чаще отмечались генотипы доминантных гомозигот *VEGF-A: -634 GG* по полиморфному маркеру *VEGF-A: -634 G>C* ( $\chi^2=5,321$ ,  $p=0,022$ )

**Таблица 4.** Частоты полиморфных аллелей исследуемых генов — регуляторов липидного и углеводного обмена, ангиогенеза и тонуса сосудов в подгруппах наблюдения у пациенток с ГСД при беременности, наступившей после ВРТ  
**Table 4.** Frequencies of polymorphic alleles in the investigated genes — regulators of lipid and carbohydrate metabolism, angiogenesis, and vascular tone in the follow-up subgroups of female patients with GDM occurring after ART

Ген/аллель Gene/allele	Подгруппа 1А Subgroup 1A (n=76)		Подгруппа 1Б Subgroup 1B (n=47)		$\chi^2$	p	ОШ / OR	95% ДИ / CI	
	n	%	n	%					
<i>PPARG Pro12A: C</i>	121	79,6	78	83,0	0,428	0,514	0,801	0,411	1,560
<i>PPARG Pro12A: G</i>	31	20,4	16	17,0	-	-	1,249	0,641	2,434
<i>ApoB Pro2739leu: G</i>	115	75,7	62	66,0	2,708	0,100	1,604	0,912	2,823
<i>ApoB Pro2739leu: A</i>	37	24,3	32	34,0	-	-	0,623	0,354	1,097
<i>VEGF-A: -634 G</i>	100	65,8	78	83,0	<b>8,580</b>	<b>0,004</b>	<b>0,394</b>	<b>0,209</b>	<b>0,743</b>
<i>VEGF-A: -634 C</i>	52	34,2	16	17,0	-	-	<b>2,535</b>	<b>1,345</b>	<b>4,778</b>
<i>TCF7L2 IVS3: C</i>	111	73,0	63	67,0	1,012	0,315	1,332	0,761	2,331
<i>TCF7L2 IVS3: T</i>	41	27,0	31	33,0	-	-	0,751	0,429	1,314
<i>eNOS: 894T G</i>	80	52,6	66	70,2	<b>7,441</b>	<b>0,007</b>	<b>1,121</b>	<b>1,230</b>	<b>3,256</b>
<i>eNOS: 894 T</i>	72	47,4	28	29,8	-	-	<b>0,471</b>	<b>0,273</b>	<b>0,813</b>

и доминантных гомозигот *eNOS (G894T) GG* по полиморфному маркеру *eNOS (G894T G>T)* ( $\chi^2=4,026$ ,  $p=0,045$ ) (см. табл. 3).

Анализ распределения аллелей исследуемых генов показал более высокую частоту выявления вариантного аллеля *C* полиморфного локуса *VEGF-A: -634 G>C* у женщин подгруппы 1А ( $\chi^2=8,058$ , ОШ 2,535, 95% ДИ 1,34–4,778,  $p=0,004$ ) (табл. 4).

Такая же тенденция выявлена и для полиморфизма *G894T G>T* гена *eNOS*: частота вариантного аллеля *T* гена *eNOS G894T* была статистически значимо выше у женщин подгруппы 1А по сравнению с женщинами подгруппы 1Б ( $\chi^2=7,411$ , ОШ 1,121, 95% ДИ 1,230–3,256,  $p=0,007$ ) (см. табл. 4).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Установлено, что чувствительность тканей к инсулину регулируется работой ядерного рецептора *PPAR $\gamma$* , являющегося фактором транскрипции. Развитие инсулинорезистентности, дислипидемии, гипертензии и ожирения сопровождается нарушением обмена жирных кислот, что обусловлено мутацией в гене *PPARG Pro12Ala, C>G; rs180122*, вызывая изменение рецептора *PPAR $\gamma$ 2* [12]. Установлено, что мажорные гомозиготы по *Pro12Pro* отличаются более выраженной инсулинорезистентностью, ожирением, дислипидемией и гипертензией и имеют более высокий риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) по сравнению с носителями минорного аллеля *Ala12Ala* (ОШ 1,14, 95% ДИ 1,08–1,2) [13].

Напротив, многие исследования «случай — контроль» показали, что вариант *Pro12Ala (Ala12)* связан с защитой от риска СД2 у восточноазиатских (японских) [14], ближневосточных [15] и европейских предков, таких как финны [16], чехи [17] и шотландцы [18]. Другие исследования показали, что вариант *PPARG Pro12Ala* может рассматриваться как маркер риска, определяющий предрасположенность к СД2 у русских [19].

Вышеописанные исследования указывают, что носительство полиморфного варианта гена *PPARG Pro12Ala* может иметь как протективный эффект, так и быть ассоциированным с повышением риска развития СД2 в некоторых популяциях. В то же время исследования, посвященные влиянию носительства данного полиморфизма на риск реализации ГСД, весьма ограничены и их результаты носят противоречивый характер.

В систематическом обзоре [20] проанализировано 76 исследований, в которых изучались однонуклеотидные полиморфизмы (SNP) при ГСД. Отобрано в соответствии с критериями обзора 34 SNP, включенных в 49 исследований. Два исследования подтвердили роль полиморфизма *Pro12Ala* гена *PPARG G>C rs1801282* в риске реализации ГСД [21, 22].

В нашем исследовании продемонстрировано, что носительство доминантного гомозиготного варианта гена *PPARG Pro12Pro* значимо чаще было ассоциировано с реализацией ГСД у пациенток с беременностью, наступившей после ВРТ (ОШ 2,463, 95% ДИ 1,43–4,25,  $p=0,002$ ), тогда как носительство генотипа минорной гомозиготы *PPARG Ala12Ala*, напротив, обладало протективным эффектом в отношении рисков реализации ГСД у пациенток после ВРТ и значимо чаще отмечалось у пациенток группы сравнения, беременность которых протекала без ГСД (ОШ 0,331, 95% ДИ 0,15–0,72,  $p=0,004$ ).

В нашем исследовании были установлены ассоциации носительства гомозиготного варианта полиморфного генотипа *TCF7L2 IVS3 TT* с риском развития ГСД у пациенток после ВРТ (ОШ 3,795, 95% ДИ 1,482–9,720,  $p=0,004$ ). Вариантный аллель *C* в гомо- или гетерозиготном состоянии гена *TCF7L2 (IVS3 C>T)*, напротив, обладает протективным эффектом, значимо снижая риск ГСД при беременности, наступившей после ВРТ (ОШ 0,264, 95% ДИ 0,103–0,675,  $p=0,004$ ).

Аналогичные результаты продемонстрированы в систематическом обзоре S. Dias et al. [20]. В двух исследо-

ваниях установлены ассоциации аллеля *T* гена *TCF7L2* *rs7903146* с риском развития ГСД, однако данные полученные на общей популяции беременных [21, 23].

Двадцать исследований, проведенных в различных популяциях, выявили 4 SNP (*rs7903146*, *rs4506565*, *rs7901695* и *rs12255372*) в гене *TCF7L2*. Четыре из восьми исследований, в которых изучался полиморфизм *rs7903146*, показали связь между аллелем *T* гена *TCF7L2* и ГСД [21, 23]. Два исследования, посвященных изучению *rs4506565*, сообщают об ассоциации между аллелем *T* гена *TCF7L2* и ГСД [23, 24]. В одном из пяти исследований, посвященных *rs7901695*, была обнаружена связь между ГСД и аллелем *T* у американских европеоидов [25], в то время как одно исследование показало, что аллель *C*, а не аллель *T*, был связан с ГСД в большой шведской популяции [24]. Из пяти исследований, посвященных *rs12255372*, два показали связь между аллелем *T* и ГСД [24].

Имеются отдельные исследования, подтверждающие ассоциацию носительства полиморфного аллеля *T* гена *TCF7L2* с риском возникновения ГСД на общей популяции россиян [26].

Работы многих авторов показали, что генетические компоненты определяют значительный вклад в развитие предрасположенности к ПЭ и ПН [27, 28].

Исследования, проведенные с участием близнецов, демонстрируют значимость как генетических, так и эпигенетических средовых факторов в патогенезе ПЭ и ПН [29, 30].

В метаанализе Н.Р. Qi et al. [31], включившем 10 671 участника из 33 исследований, установлено что маркер *Glu298Asp* гена *NOS3* является причиной развития ПЭ (ОШ 1,43, 95% ДИ 1,13–1,82). С другой стороны, метаанализ [32], проведенный на основании результатов исследования 5774 пациенток, подтвердил, что генотип *TT* в локусе 786 гена *NOS3* ассоциирован с повышенным риском развития ПЭ у европеоидов (ОШ 1,0, 95% ДИ 1,14–1,73), тогда как маркер *Glu298Asp* не имеет статистической значимости в развитии данной патологии. Более поздние работы указывают на ассоциацию полиморфизма *Glu298Asp* гена *NOS3* с риском развития ПЭ и гипертензионных расстройств при беременности [33].

В проведенном нами исследовании выявлена ассоциация носительства полиморфного варианта аллеля *T* гена *eNOS* в локусе 894 *G>T* с риском развития перинатальных осложнений ГСД у пациенток после применения программ ВРТ ( $\chi^2=7,411$ , ОШ 1,121, 95% ДИ 1,230–3,658,  $p=0,007$ ). Анализ распределения генотипов показал, что носительство доминантного генотипа *GG* гена *eNOS* в локусе 894 *G>T* ассоциировано с низким риском развития перинатальных осложнений ГСД у пациенток после ВРТ ( $\chi^2=4,026$ , ОШ 0,378, 95% ДИ 0,225–1,081,  $p<0,05$ ).

Снижение активности гена *eNOS* при наличии патологических аллелей является пусковым фактором развития эндотелиальной дисфункции, нарушений липидного и углеводного обмена и, как следствие, развития ПЭ и ПН у беременных с полиморфизмом *TT* *Glu298Asp* (*G894T*) (ОШ 4,52, 95% ДИ 1,18–17,32,  $p<0,05$ ) (частотное распределение 73,7%) [33].

Показана ассоциация ПЭ и ПН с носительством полиморфного варианта гена *VEGF-A*: *-634 G>C* в популяциях европеоидов и монголоидов [31, 34]. В исследовании [35] установлено, что частота генотипов *VEGF -634GC* и *CC* была значительно выше при тяжелой ПЭ по сравнению с умеренной ПЭ, а также по сравнению с контрольной группой.

В обновленном метаанализе X. Wang et al. [36] показана ассоциация между полиморфизмом гена *VEGF-A* и предрасположенностью к ПЭ. Метаанализ включал 23 исследования, в которых приняли участие 2597 пациенток. Установлено, что полиморфизм *-634G/C* гена *VEGF-A* может быть связан с риском развития ПЭ в европейской популяции. Эти данные согласуются с полученными в нашем исследовании результатами о носительстве полиморфных аллелей в локусе *-634G/C* гена *VEGF-A* и в локусе *G894T* гена *eNOS*. Однако в нашем исследовании данная ассоциация впервые выявлена в популяции женщин с беременностью, наступившей в результате ВРТ, осложненной развитием ГСД. В литературе не было представлено подобных данных.

Кроме того, выявленные ассоциации касаются также риска развития ПН и других осложнений беременности, связанных с нарушением процессов инвазии трофобласта и раннего плацентогенеза.

Хорошо известно, что при нарушении плацентации и аномальной инвазии цитотрофобласта, недоразвитии спиральных артерий складываются предпосылки для развития ПЭ и ПН. Ключевую роль в этом состоянии может играть VEGF. Известно, что в культивируемых цитотрофобластах в ответ на гипоксию наблюдалось повышение уровня мРНК и белка VEGF [37]. Кроме того, при ПЭ сообщалось о снижении продукции VEGF циркулирующими Т- и NK-клетками [38].

Несколько исследований показали, что изменение содержания VEGF и уровня экспрессии его рецепторов может влиять на ангиогенез, что приводит к ПН и эндотелиальной дисфункции при ПЭ [39].

Генетические вариации являются хорошо известными факторами риска предрасположенности к ПЭ. Хотя несколько генов были кандидатами на роль маркеров генетической предрасположенности к этому осложнению, не определен генетический паттерн, объясняющий эту корреляцию. Учитывая важность VEGF в ангиогенезе и ремоделировании сосудов, исследование ассоциаций между полиморфизмом генов *VEGF*, *eNOS* и ПЭ, ПН в популяции женщин, чья беременность наступила в результате ВРТ и осложнилась ранним развитием ГСД, представляется весьма актуальным. Необходимы дальнейшие крупномасштабные исследования, чтобы получить конкретные доказательства роли вариантов генов *VEGF* и *eNOS* в патофизиологии ПЭ и ПН у пациенток с ГСД.

Ограничением настоящего исследования является отсутствие анализа информации о рационе и режиме питания беременных, особенностях пищевого поведения, которые являются важными компонентами многофакторных заболеваний, к которым относится ГСД.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поиск генетических детерминант ГСД, ассоциированного с перинатальными осложнениями, важен для определения группы риска данной патологии на этапе подготовки к проведению программ ВРТ и на ранних сроках беременности. Выявление генетических предикторов ГСД, ассоциированного с перинатальными осложнениями, предоставляет возможность реализации профилактических мероприятий, анализа клинических симптомов прогрессирования заболевания и коррекции углеводного обмена для оптимизации перинатальных исходов.



## Литература / References

1. Kawwass J.F., Badell M.L. Maternal and Fetal Risk Associated with Assisted Reproductive Technology. *Obstet Gynecol.* 2018;132(3):763–772. DOI: 10.1097/aog.0000000000002786.
2. Иакашвили С.Н. Особенности течения и исход одноплодной беременности, наступившей после экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбриона, в зависимости от фактора бесплодия. *Современные проблемы науки и образования.* 2017;3. DOI: 10.17513/spno.26486. (Электронный ресурс.) URL: <https://science-education.ru/article/view?id=26486> (дата обращения: 15.01.2024). [Iakashvili S.N. Features of the course and outcome of a singleton pregnancy occurring after in vitro fertilization and embryo transfer, depending on the infertility factor. *Modern problems of science and education.* 2017;3. DOI: 10.17513/spno.26486. (Electronic resource.) URL: <https://science-education.ru/article/view?id=26486> (access date: 15.01.2024) (in Russ.).]
3. Maroufizadeh S., Navid B., Alizadeh A. et al. Risk of gestational diabetes mellitus following assisted reproductive technology: systematic review and meta-analysis of 59 cohort studies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(16):2731–2740. DOI: 10.1080/14767058.2019.1670790.
4. Bosdou J.K., Anagnostis P., Goulis D.G. et al. Risk of gestational diabetes mellitus in women achieving singleton pregnancy spontaneously or after ART: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2020;26(4):514–544. DOI: 10.1093/humupd/dmaa011.
5. Wei W., He Y., Wang X. et al. Gestational Diabetes Mellitus: The Genetic Susceptibility Behind the Disease. *Horm Metab Res.* 2021;53(8):489–498. DOI: 10.1055/a-1546-1652.
6. Metzger B.E., Lowe L.P., Dyer A.R. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *Obstetric Anesthesia Digest.* 2009;29(1):39–40. DOI: 10.1097/01.aoa.0000344706.95925.dc.
7. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». *Сахарный диабет.* 2012;(4):4–10. DOI: 10.14341/2072-0351-5531. [Dedov I.I., Krasnopolskiy V.I., Sukhikh G.T. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes mellitus.* 2012;(4):4–10 (in Russ.).] DOI: 10.14341/2072-0351-5531.
8. McDonald S.M., Strom C., Remchak M.M. et al. The effects of aerobic exercise on markers of maternal metabolism during pregnancy. *Birth Defects Res.* 2021;113(3):227–237. DOI: 10.1002/bdr2.1780.
9. Zheng J., Wang H., Ren M.J. Influence of exercise intervention on gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Endocrinol Invest.* 2017;40(10):1027–1033. DOI: 10.1007/s40618-017-0673-3.
10. He Y., Yang W., Gan L. et al. Silencing HIF-1 $\alpha$  aggravates non-alcoholic fatty liver disease in vitro through inhibiting PPAR- $\alpha$ /ANGPTL4 signaling pathway. *Gastroenterol Hepatol.* 2021;44(5):355–365. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2020.09.014.
11. Ridker P.M., Paré G., Parker A.N. et al. Polymorphism in the CETP gene region, HDL cholesterol, and risk of future myocardial infarction: Genomewide analysis among 18 245 initially healthy women from the Women's Genome Health Study. *Circ Cardiovasc Genet.* 2019;2(1):26–33. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.817304.
12. Sarhangi N., Sharifi F., Hashemian L. et al. PPARG (Pro12Ala) genetic variant and risk of T2DM: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2020;10(1):12764. DOI: 10.1038/s41598-020-69363-7.
13. Yen C.J., Beamer B.A., Negri C. et al. Molecular scanning of the human Peroxisome proliferator activated receptor  $\gamma$  (hPPAR $\gamma$ ) gene in diabetic Caucasians: identification of a Pro12Ala PPAR $\gamma$ 2 missense mutation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;241(2):270–274. DOI: 10.1006/bbrc.1997.7798.
14. Mori H., Ikegami H., Kawaguchi Y. et al. The Pro12  $\rightarrow$  Ala substitution in PPAR- $\gamma$  is associated with resistance to development of diabetes in the general population: Possible involvement in impairment of insulin secretion in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2001;50(4):891–894. DOI: 10.2337/diabetes.50.4.891.
15. Hara K., Okada T., Tobe K. et al. The Pro12Ala polymorphism in PPAR  $\gamma$  2 may confer resistance to type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000;271(1):212–216. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2605.
16. Douglas J.A., Erdos M.R., Watanabe R.M. et al. The peroxisome poliferator-activated receptor- $\gamma$ 2 Pro12Ala variant: Association with type 2 diabetes and trait differences. *Diabetes.* 2001;50(4):886–890. DOI: 10.2337/diabetes.50.4.886.
17. Pinterova D., Cerná M., Kolostová K. et al. The frequency of alleles of the Pro12Ala polymorphism in PPAR  $\gamma$  2 is different between healthy controls and patients with type 2 diabetes. *Folia Biol (Praha).* 2004;50(5):153–156. PMID: 15581066.
18. Doney A., Fischer B., Cecil J.E. et al. Association of the Pro12Ala and C1431T variants of PPAR $\gamma$  and their haplotypes with susceptibility to Type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2004;47(3):555–558. DOI: 10.1007/s00125-003-1323-1.
19. Chistiakov D.A., Potapov V.A., Khodirev D.S. et al. The PPAR $\gamma$  Pro12Ala variant is associated with insulin sensitivity in Russian normoglycaemic and type 2 diabetic subjects. *Diabet Vasc Dis Res.* 2010;7(1):56–62. DOI: 10.1177/1479164109347689.
20. Dias S., Pheiffer C., Abrahams Y. et al. Molecular Biomarkers for Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2018;19(10):2926. DOI: 10.3390/ijms19102926.
21. Franzago M., Fraticelli F., Marchetti D. et al. Nutrigenetic variants and cardio-metabolic risk in women with or without gestational diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;137:64–71. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.01.001.
22. Angebem-Oliveira M.I., Martins B.R., Alberton D. et al. Type 2 diabetes-associated genetic variants of FTO, LEPR, PPAR $\gamma$ , and TCF7L2 in gestational diabetes in a Brazilian population. *Arch Endocrinol Metab.* 2017;61(3):238–248. DOI: 10.1590/2359-399700000258.
23. Ding M., Chavarro J., Olsen S. et al. Genetic variants of gestational diabetes mellitus: A study of 112 SNPs among 8722 women in two independent populations. *Diabetologia.* 2018;61(8):1758–1768. DOI: 10.1007/s00125-018-4637-8.
24. Reyes-Lopez R., Perez-Luque E., Malacara J.M. Metabolic, hormonal characteristics and genetic variants of TCF7L2 associated with development of gestational diabetes mellitus in Mexican women. *Diabetes Metab Res Rev.* 2014;30(8):701–706. DOI: 10.1002/dmrr.2538.
25. Stuebe A., Wise A., Nguyen T. et al. Maternal Genotype and Gestational Diabetes. *Am J Perinatol.* 2013;31(01):69–76. DOI: 10.1055/s-0033-1334451.
26. Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б., Фролухина О.Б., Дерябина Е.Г. Гестационный сахарный диабет — генетические аспекты. *Проблемы репродукции.* 2019;25(6):22–28. DOI: 10.17116/repro20192506122. [Bashmakova N.V., Tretyakova T.B., Frolukhina O.B., Deryabina E.G. Gestational diabetes mellitus — genetic aspects. *Reproduction problems.* 2019;25(6):22–28 (in Russ.).] DOI: 10.17116/repro20192506122.
27. Valenzuela F.J., Pérez-Sepúlveda A., Torres M.J. et al. Pathogenesis of Preeclampsia: The Genetic Component. *J Pregnancy.* 2012;2012:e632732. DOI: 10.1155/2012/632732.
28. Lardoeyt R., Vargas G., Lumpuy J. et al. Contribution of genome-environment interaction to pre-eclampsia in a Havana Maternity Hospital. *MEDICC Review.* 2013;16(3):22–29. DOI: 10.37757/mr2013v15.n3.6.
29. Boyd H., Tahir H., Wohlfahrt J., Melbye M. Associations of personal and family preeclampsia history with the risk of early-, intermediate- and late-onset preeclampsia. *Am J Epidemiol.* 2013;178(11):1611–1619. DOI: 10.1093/aje/kwt189.
30. Nilsson E., Ros H.S., Cnattingius S., Lichtenstein P. The importance of genetic and environmental effects for pre-eclampsia and gestational hypertension: a family study. *BJOG.* 2004;111(3):200–206. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2004.00042x.x.
31. Qi H.P., Fraser W.D., Luo Z.C., Wei S.Q. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and risk of preeclampsia. *Am J Perinatol.* 2013;30(10):795–804. DOI: 10.1055/s-0032-1333406.
32. Dai B., Liu T., Zhang B. et al. The polymorphism for endothelial nitric oxide synthase gene, the level of nitric oxide and the risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Gene.* 2013;519(1):187–193. DOI: 10.1016/j.gene.2013.01.004.
33. Ostafiichuk S.O., Prudnikov P.M., Volosovskiy P.R. et al. Associations of eNOS Glu298asp (G894T) endothelial dysfunction gene polymorphisms with metabolic disorders in pathological pregnancy. *Wiadomości Lekarskie.* 2022;75(5):1362–1369. DOI: 10.36740/wlek202205224.
34. Song C., Xie S., Wang J. Association of angiotensinogen gene polymorphisms and angiogenic factors with preeclampsia in Chinese women. *Gynecol Obstet Invest.* 2013;76(1):64–68. DOI: 10.1159/000352070.
35. Salimi S., Yaghmaei M., Tabatabaei E. et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-634G/C polymorphism was associated with severe pre-eclampsia and lower serum VEGF level. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41(12):1877–1883. DOI: 10.1111/jog.12825.

36. Wang X., Sun T., Chen G., Gao H. Association between Vascular Endothelial Growth Factor Gene Polymorphisms and Pre-Eclampsia Susceptibility: An Updated Meta-Analysis. *Immunol Invest.* 2020;49(1-2):120-133. DOI: 10.1080/08820139.2019.1659812.
37. Gu Y., Lewis D.F., Wang Y. Placental productions and expressions of soluble endoglin, soluble fms-like tyrosine kinase receptor-1, and placental growth factor in normal and preeclamptic pregnancies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(1):260-266. DOI: 10.1210/jc.2007-1550.
38. Molvarec A., Ito M., Shima T. et al. Decreased proportion of peripheral blood vascular endothelial growth factor-expressing T and natural killer cells in preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):567e1-567.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.07.019.
39. Sundrani D.P., Reddy U.S., Joshi A.A. et al. Differential placental methylation and expression of VEGF, FLT-1 and KDR genes in human term and preterm preeclampsia. *Clin Epigenetics.* 2013;5(1):6. DOI: 10.1186/1868-7083-5-6.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Мелкозерова Оксана Александровна** — д.м.н., доцент, заместитель директора по научной работе ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4090-0578.

**Мурзин Александр Викторович** — аспирант, младший научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2035-7317.

**Третьякова Татьяна Борисовна** — к.м.н., старший научный сотрудник, заведующая лабораторией генетики ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-5715-7514.

**Дерябина Елена Геннадьевна** — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения антенатальной охраны плода ФГБУ «НИИ ОММ» Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8955-5085.

**Контактная информация:** Мурзин Александр Викторович, e-mail: exeleris@yandex.ru.

**Источник финансирования:** работа выполнена в рамках государственного задания по научно-исследовательской работе Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 12.09.2023.**

**Поступила после рецензирования 05.10.2023.**

**Принята в печать 30.10.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Oxana A. Melkozerova** — D. Sc. (Med.), Associate Professor, Deputy Director for Science, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health; 1, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4090-0578.

**Alexander V. Murzin** — post-graduate student, Junior Researcher of the Department Antenatal Fetus Protection, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health; 1, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2035-7317.

**Tatiana B. Tretyakova** — C. Sc. (Med.), Senior Researcher, Head of the Laboratory of Genetics; Ural Research Institute for Maternal and Infant Health; 1, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5715-7514.

**Elena G. Deryabina** — D. Sc. (Med.), Leading Researcher of the Department of the Antenatal Fetus Protection, Ural Research Institute for Maternal and Infant Health; 1, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8955-5085.

**Contact information:** Alexandr V. Murzin, e-mail: exeleris@yandex.ru.

**Financial Disclosure:** this work was carried out within the state assignment for research work of the Ministry of Health of the Russian Federation.

**There is no conflict of interest.**

**Received 12.09.2023.**

**Revised 05.10.2023.**

**Accepted 30.10.2023.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-2

# Влияние непрерывного профилактического приема ацетилсалициловой кислоты на гистологическую картину плаценты у беременных группы высокого риска развития задержки роста плода

В.В. Шамугия<sup>1</sup>, П.А. Кузнецов<sup>2</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>2</sup><sup>1</sup>ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ», Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** задержка роста плода (ЗРП) — основная причина перинатальной смертности. В наших руках есть относительно эффективные методы прогнозирования и профилактики этого состояния, тем не менее добиться существенного снижения частоты ЗРП пока не удастся. Единственным эффективным медикаментозным методом профилактики ЗРП является ацетилсалициловая кислота (АСК), но механизм ее действия до конца не ясен.

**Цель исследования:** изучить морфологическую картину плацент у беременных группы высокого риска развития ЗРП по данным раннего пренатального скрининга (РПС) в зависимости от того, принимали они АСК с целью профилактики ЗРП или нет.

**Материал и методы:** исследование проводилось в 2019–2021 гг. На тот момент клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)», разработанные Минздравом России, еще не вступили в силу. В проспективном анализе проведено изучение морфологической картины плацент 125 беременных группы высокого риска развития ЗРП и 554 плацент беременных низкого риска по результатам РПС. Беременные высокого риска ЗРП были разделены на 2 группы: 51 пациентка получала АСК с 14 до 36 нед. беременности, 74 — не получали АСК; группу контроля составили 554 беременные, у которых риск ЗРП по данным первого скрининга был расценен как низкий. Исследование плацент проводили в 3 этапа по стандартной схеме, включающей макроскопический анализ, вырезку материала и гистологический анализ.

**Результаты исследования:** патологические изменения в плаценте (дистрофические нарушения, образование синтициальных узлов, выпадение фибриноида, нарушение созревания ворсинчатого хориона) у пациенток, не получавших АСК, встречались существенно чаще, чем в группе контроля и в подгруппе получавших АСК.

**Заключение:** снижение частоты ЗРП у пациенток, принимающих АСК, обусловлено улучшением гистологической структуры плаценты.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** задержка роста плода, малый для гестационного возраста, плацента, ацетилсалициловая кислота.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Шамугия В.В., Кузнецов П.А., Доброхотова Ю.Э. Влияние непрерывного профилактического приема ацетилсалициловой кислоты на гистологическую картину плаценты у беременных группы высокого риска развития задержки роста плода. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):12–17. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-2.

## Effect of the continuous prophylaxis with acetylsalicylic acid on the placental histological image in pregnant women at high risk of fetal growth restriction

V.V. Shamugiya<sup>1</sup>, P.A. Kuznetsov<sup>2</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>2</sup><sup>1</sup>V.V. Veresaev City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** fetal growth restriction (FGR) is the main cause of perinatal mortality. We have relatively effective methods of predicting and preventing this condition, however, it has not yet been possible to achieve a significant reduction of the FGR incidence. Acetylsalicylic acid (ASA) is the only effective pharmacological method for the prevention of FGR, but the mechanism of its action is still in doubt.

**Aim:** to study the placental morphology in pregnant women at high risk of FGR according to the first trimester screening (FTS), depending on whether female patients took ASA for the FGR prevention or not.

**Patients and Methods:** the study was conducted in 2019–2021. By that time, the clinical recommendations concerning «Insufficient fetal growth requiring the provision of medical care to the mother (fetal growth restriction)», developed by the Ministry of Health of the Russian Federation, had not yet come into effect. In a prospective analysis, the placental morphology of 125 pregnant women at high risk of FGR and 554 placentas of pregnant women at low risk was studied according to the FTS results. Pregnant women at high risk of FGR were divided into 2 groups: 51 female patients received ASA from 14 to 36 weeks pregnant, 74 did not receive ASA; the control group consisted of 554 pregnant women at low risk of FGR according to the FTS. The placenta was examined in 3 stages according to the conventional management scheme, including macroscopic analysis, material incisure and histology.



**Results:** placental pathological changes (dystrophic changes, syncytial knots formation, fibrinoid deposition, disorders of placental villous maturation) in patients who did not receive ASA were significantly more common than in the control group and in the subgroup receiving ASA. **Conclusion:** FGR incidence decrease in patients receiving ASA was due to an improvement in the histological structure of the placenta.

**KEYWORDS:** fetal growth restriction, small for gestational age, placenta, acetylsalicylic acid.

**FOR CITATION:** Shamugiya V.V., Kuznetsov P.A., Dobrokhotova Yu.E. Effect of the continuous prophylaxis with acetylsalicylic acid on the placental histological image in pregnant women at high risk of fetal growth restriction. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(1):12–17 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-2.

## ВВЕДЕНИЕ

Задержка роста плода (ЗРП) — состояние, при котором размеры плода меньше, чем должны быть для данного гестационного возраста (срока беременности). Это означает, что плод не растет с ожидаемой скоростью. ЗРП занимает одно из лидирующих мест в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [1–5]. У беременных с ЗРП значительно повышается риск как антенатальной гибели плода [1, 6], так и неонатальной гибели ребенка [7, 8].

По данным различных авторов, 5–10% всех беременностей протекают с этим патологическим состоянием. Прогнозирование и своевременная профилактика ЗРП являются важнейшими задачами, так как эффективных методов лечения данного патологического состояния не существует. Кроме того, прогнозирование и профилактика ЗРП могут существенно снизить медико-экономические затраты, связанные с лечением и реабилитацией детей [9].

В разных странах до сих пор используются различные критерии постановки диагноза «задержка роста плода» [9]. Согласно клиническим рекомендациям, утвержденным научным советом Минздрава России, в Российской Федерации следует опираться на ультразвуковые и доплерометрические диагностические критерии, предложенные международным консенсусом в рамках протокола Delphi и рекомендованные Международным обществом ультразвука в акушерстве и гинекологии (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, ISUOG) [10, 11]<sup>1</sup>.

В подавляющем большинстве случаев в основе патогенеза ЗРП лежит плацентарная недостаточность, формирование которой предшествует каскад патологических процессов на нескольких уровнях регуляции [12–14]. Часть случаев патологической плацентации можно объяснить нарушением структуры генов, кодирующих регулярные молекулы, или нарушением экспрессии этих генов. Изменения в уровне экспрессии могут быть результатом эпигенетической трансформации [15]. Одним из механизмов регуляции экспрессии генов являются микроРНК — короткие некодирующие последовательности нуклеотидов, которые влияют на работу генов путем РНК-интерференции. Возможно, дальнейшие работы по изучению механизмов эпигенетической трансформации генов факторов роста позволят продвинуться в понимании патогенеза ЗРП.

Известно, что ЗРП существенно увеличивает заболеваемость не только в неонатальном периоде, но и на протяжении всей жизни человека. Дети, которые родились с задержкой роста, во взрослом состоянии чаще страдают ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. Риск повторения ЗРП у женщин при последующей беременности составляет примерно 20% [16–19].

Выделяют раннюю (до 32 нед.) и позднюю (после 32 нед.) ЗРП. Необходимо отметить, что ЗРП часто сочетается с преэклампсией (ПЭ), что также убедительно показывает плацентарную связь между двумя этими состояниями [20]. На сегодняшний день в акушерской практике одним из основных направлений в профилактике ЗРП является расчет и прогнозирование риска ее возникновения при проведении раннего пренатального скрининга (РПС) в сроках 11–13,6 нед. [21]. РПС — это комбинированный масс-скрининг беременных, направленный на раннюю диагностику грубых врожденных пороков развития плода, с расчетом групп риска рождения ребенка с хромосомной патологией, развития ПЭ, ЗРП, преждевременных родов.

При выявлении высокого риска развития ПЭ и ЗРП с профилактической целью рекомендован прием 150 мг ацетилсалициловой кислоты (АСК) в сроки с 12 до 36 нед. [21, 22]. АСК подавляет выработку простагландинов и тромбоксанов за счет необратимой инактивации фермента циклооксигеназы. Тромбоксан является мощным вазоконстриктором и протромботическим антиагрегантом. Длительное применение низких доз АСК необратимо блокирует образование тромбоксана А<sub>2</sub> в тромбоцитах, ингибируя агрегацию тромбоцитов. Были выявлены новые цитопротективные и антиоксидантные механизмы АСК, которые не зависят от ингибирования циклооксигеназы. АСК ацетирует эндотелиальную синтазу оксида азота, что приводит к высвобождению оксида азота из эндотелия сосудов. Кроме того, АСК повышает активность гемоксигеназы 1 в эндотелиальных клетках для катаболизма гема, что приводит к уменьшению окислительного стресса, травм и воспаления. В большинстве исследований применения АСК основное внимание уделялось ПЭ как первичному показателю исхода, а ЗРП включалась только как вторичный исход.

**Цель исследования:** изучение морфологической картины плацент у беременных группы высокого риска развития ЗРП с учетом данных РПС, в зависимости от того, принимали они АСК с целью профилактики ПЭ или нет.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено в период 2019–2021 гг. на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, в отделении пренатальной диагностики филиала ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ»; исследование одобрено этическим комитетом вуза.

В проспективном анализе проведено изучение морфологической картины плацент 125 беременных группы вы-

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода). 2022. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/722\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/722_1) (дата обращения: 01.07.2023).

сокого риска развития ЗРП и 554 плацент беременных низкого риска, определенного по результатам РПС.

Пренатальная диагностика проводилась в соответствии с приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)<sup>2</sup> с использованием программного обеспечения Astraia (Astraia software gmbh, Germany) [23]. Скрининговое УЗИ выполнялось в отделении пренатальной диагностики филиала ГБУЗ «ГКБ им. В.В. Вересаева ДЗМ» на ультразвуковых аппаратах APLIO 500 (Toshiba Medical Systems Corporation, Япония) и GE Healthcare Voluson E6 (GE, США).

Определение в сыворотке крови беременной биохимических маркеров свободной  $\beta$ -субъединицы хорионического гонадотропина человека и протеина А, ассоциированного с беременностью, выполнялось иммуноферментным анализом на анализаторе AutoDELTA (PerkinElmer, США) в лаборатории пренатального биохимического скрининга ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции ДЗМ». Расчет рисков ЗРП и ПЭ в Astraia Obstetrics проведен врачом-экспертом, имеющим действующий сертификат специалиста и лицензию Фонда медицины плода (Fetal Medicine Foundation) на проведение РПС.

По результатам первого скрининга пациентки были разделены на 2 группы: 1-я группа включала 125 пациенток с высоким риском развития ЗРП, 2-я группа (группа контроля) включала стратифицированных по возрасту 554 пациенток с низким риском развития ЗРП согласно скринингу. Пациентки 1-й группы были дополнительно разделены на подгруппы по виду проводимой профилактики — 1А и 1Б. Беременные с высоким риском развития ЗРП подгруппы 1А (n=51) с профилактической целью принимали АСК в дозе 150 мг в непрерывном режиме в вечернее время с 12 до 36 нед. На период проведения исследования клинические рекомендации «Недостаточный рост плода, требующий предоставления медицинской помощи матери (задержка роста плода)» еще не были утверждены научным советом Минздрава, а следовательно, назначение АСК не было обязательным при высоком риске ЗРП по данным первого скрининга. Мотивацией для приема препарата явились наличие рождения ребенка с задержкой роста в предыдущую беременность, а также назначение препарата смежными специалистами и осведомленность беременных о профилактическом действии низких доз АСК. Назначение препарата проводилось по решению врачебной комиссии после подписания пациенткой письменного информированного согласия на прием препарата вне зарегистрированных показаний (off-label). Беременные с высоким риском развития ЗРП подгруппы 1Б (n=74) АСК не принимали.

После родоразрешения была проанализирована морфологическая картина плацент беременных и проведено сравнение между подгруппами 1А и 1Б и группой контроля (2-я группа).

Исследование плацент проводили в 3 этапа по стандартной схеме, предложенной А.П. Миловановым и соавт. [24], включающей макроскопический анализ, вырезку материала и гистологический анализ.

При макроскопическом исследовании последа определялся плодово-плацентарный коэффициент, место при-

крепления пуповины к плаценте. Патология пуповины определялась краевым или оболочечным прикреплением к плаценте.

Для микроскопирования использовали микроскоп МТ 4000 Series Biological Microscope. После определения массы плаценты без оболочек определяли площадь материнской поверхности путем отпечатка плаценты на чистой бумаге и его последующего измерения с помощью прозрачной сантиметровой сетки. По полученным данным — массе плаценты и массе плода — вычисляли плодово-плацентарный коэффициент.

Гистологическим материалом исследования служили 6 кусочков плацентарной ткани (2 из краевой, 2 из парацентральной и 2 из центральной зоны), фиксированных в 10% растворе формалина или в растворе Карнуа в течение двух суток. Далее взятый материал по одному часу фиксировали в четырех порциях изопропилового спирта, затем в течение часа в смеси спирта и толуола и еще в течение часа в трех порциях парафина. После биоматериал помещали в термостат при температуре 64 °С, после снова заливали парафином и разрезали на макропрепараты, которые депарафинировались в толуоле. Для лучшей визуализации окраску проводили гематоксилином и эозином и изучали при увеличении. Проводили полуколичественную оценку степени выраженности структурных показателей плаценты: межворсинчатого фибриноида; псевдоинфарктов; дистрофических нарушений (афункциональные зоны или склеенные ворсины); истинных или ишемических инфарктов; тромбов или межворсинчатых кровоизлияний; нарушения созревания ворсинчатого хориона.

Статистическую обработку материала осуществляли на персональном компьютере с помощью прикладной программы для работы с электронными таблицами Microsoft Excel и пакета Statistica 10 for Windows® 6.0. На этапе первичной статистической обработки для контроля качества исходной информации и проведения необходимых преобразований применялась программа Microsoft Excel. Для проверки соответствия выборки нормальному распределению применяли одновыборочный критерий Колмогорова — Смирнова. Для поиска и отбора признаков использовали критерий Краскела — Уоллиса и критерий Манна — Уитни для несвязанных выборок. Статистическую значимость различий между значениями признаков (р) выявляли для уровней значимости менее 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток в исследуемых группах существенно не различался и составлял  $31,4 \pm 4,7$  года в 1-й группе и  $30,6 \pm 3,9$  года во 2-й группе. При макроскопическом исследовании плацент установлено, что гипоплазия плаценты и патология пуповины встречаются примерно с одинаковой частотой у пациенток высокого и низкого риска развития ЗРП, также не отмечено статистически значимых различий у пациенток, принимавших и не принимавших АСК (табл. 1).

В таблице 2 представлены результаты гистологического исследования плаценты. Наиболее редко встречались дистрофические нарушения последа и нарушения созревания ворсинчатого хориона в плацентах женщин 2-й группы, наиболее часто — в плацентах женщин в подгруппе 1Б.

<sup>2</sup> Приказ Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология». (Электронный ресурс.) URL: <http://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202011130037?ysclid=lr6a4x1xal696837272> (дата обращения: 01.07.2023).

**Таблица 1.** Макроскопическая картина плаценты у пациенток высокого и низкого риска ЗРП, n (%)  
**Table 1.** Gross examination of the placenta in patients with high and low risk of FGR, n (%)

Макрохарактеристика Macrocharacterization	Группа 1 (n=121) / Group 1 (n=121)		Группа 2 (n=554) Group 2 (n=554)
	подгруппа 1А (n=51), ВР ЗРП (АСК+) subgroup 1A (n=51), HR FGR (ASA+)	подгруппа 1Б (n=74), ВР ЗРП (АСК-) subgroup 1B (n=74), HR FGR (ASA-)	
Гипоплазия плаценты / Placental hypoplasia	12 (23,52)	22 (29,73)	108 (19,49)
Патология пуповины / Umbilical cord pathology	8 (15,69)	11 (14,86)	94 (16,97)
Норма / Normal structure	31 (60,78)	41 (57,40)	352 (63,54)

**Примечание.** Здесь и далее: ВР ЗРП — высокий риск задержки роста плода, АСК — ацетилсалициловая кислота.

**Note.** Here and below: HR FGR — high risk of fetal growth restriction, ASA — acetylsalicylic acid, FGR — fetal growth restriction.

**Таблица 2.** Гистологическая картина плаценты, n (%)

**Table 2.** Histopathological examinations of the placenta, n (%)

Нарушение / Disorder	Группа 1 (n=125) / Group 1 (n=125)		Группа 2 (n=554) Group 2 (n=554)
	подгруппа 1А (n=51), ВР ЗРП (АСК+) subgroup 1A (n=51), HR FGR (ASA+)	подгруппа 1Б (n=74), ВР ЗРП (АСК-) subgroup 1B (n=74), HR FGR (ASA-)	
Дистрофические нарушения / Dystrophic changes	15 (29,41)	35 (47,30)*	138 (24,91)
Нарушение созревания ворсинчатого хориона Disorders of placental villous maturation	9 (17,64)	20 (27,03)*	66 (11,91)
Инфаркт / Placental infarction	3 (5,88)	8 (10,81)*	61 (11,01)
Образование синцитиальных узелков Syncytial knots formation	9 (17,65)	33 (44,59)*	74 (13,36)
Выпадение фибриноида / Fibrinoid deposition	10 (19,6)	41 (55,41)*	75 (13,54)

**Примечание.** \* — статистически значимое отличие в сравнении с группой контроля на уровне  $p < 0,001$ .

**Note.** \* — statistically significant difference vs control group ( $p < 0,001$ ).

Показаны статистически значимые различия частоты дистрофических нарушений и нарушений созревания ворсинчатого хориона между подгруппой 1Б и остальными женщинами ( $p < 0,001$ ). Инфаркты плаценты встречались при исследовании плацент женщин контрольной группы и подгруппы 1А с одинаковой частотой, в плацентах же женщин из подгруппы 1Б их было существенно меньше. Частота образования синцитиальных узелков в подгруппе 1Б была существенно выше, чем в контрольной группе и в подгруппе 1А.

Оценка частоты выпадения фибриноида также выявила наличие существенных различий. Самый низкий показатель был зафиксирован в контрольной группе, а самый высокий — в подгруппе 1Б.

Таким образом, мы показали, что непрерывный профилактический прием АСК в дозе 150 мг с 12 до 36 нед. беременности в группе высокого риска ЗРП, определенного по результатам РПС, существенно снижал вероятность развития патологических изменений в плаценте (дистрофические нарушения, образование синцитиальных узелков, выпадение фибриноида, нарушение созревания ворсинчатого хориона), приводящих к развитию и формированию плацентарной недостаточности с последующим отрицательным влиянием на плод. В качестве объяснения профилактического влияния АСК на развитие плацентоассоциированных осложнений (ПЭ, ЗРП и т. д.) предлагается несколько механизмов. Низкие

дозы АСК снижают синтез тромбосана в тромбоцитах, не влияя на выработку простаглицлина в сосудистой стенке. Также благотворное влияние АСК может быть опосредовано подавлением воспалительного ответа, который при плацентарной недостаточности, как правило, более выражен, чем при физиологической беременности.

Большинство специалистов склоняются к тому, что профилактический прием АСК следует начинать не позднее 16 нед. для того, чтобы добиться максимальной эффективности. Нами показано, что своевременно начатая профилактика позволяет предотвратить развитие многих патологических процессов в плаценте и избежать плацентоассоциированных осложнений в данной когорте беременных.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У беременных высокого риска ЗРП, получавших АСК, по сравнению с беременными, не получавшими данное лекарственное средство, реже встречались дистрофические нарушения плаценты, нарушения созревания ворсинчатого хориона, инфаркты хориона, у них отмечалась более низкая частота образования синцитиальных узелков. Таким образом, непрерывный профилактический прием АСК с 12 до 36 нед. беременности существенно снижает вероятность развития патологических изменений в плаценте.



## Литература / References

1. Долгушина В.Ф., Верейна Н.К., Фартунина Ю.В. и др. Клинико-анамнестические особенности, осложнения беременности и исходы родов при синдроме задержки роста плода. Уральский медицинский журнал. 2019;12(180):70–74. DOI: 10.25694/URMJ.2019.12.16. [Dolgushina V.F., Vereina N.K., Fartunina Yu.V. et al. Clinical and anamnestic features, pregnancy complications and birth outcomes in fetal growth restriction syndrome. Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. 2019;12(180):70–74 (in Russ.). DOI: 10.25694/URMJ.2019.12.16.]
2. Клычева О.И., Лазарева Г.А., Хурасева А.Б. Соматическая и гинекологическая патология матери как фактор риска формирования синдрома задержки развития плода. В сборнике: Новейшие научные достижения — 2014: материалы X Международной науч.-практ. конф. София; 2014;26:5–8. [Klycheva O.I., Lazareva G.A., Khuraseva A.B. Somatic and gynecological pathology of the mother as a risk factor for the formation of fetal growth retardation syndrome. In: The latest scientific achievements — 2014: materials of the X International Scientific and Practical Conference. Sofiya; 2014;26:5–8 (in Russ.).]
3. Симанов И.В. Особенности течения беременности при преэклампсии различной степени тяжести на современном этапе. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020;7(1):47–52. DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-47-52. [Simanov I.V. Features of the course of pregnancy at the preeclampsia of varying severity at the present stage. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2020;7(1):47–52 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-47-52.]
4. D'Angelo D.V., Whitehead N., Helms K. et al. Birth outcomes of intended pregnancies among women who used assisted reproductive technology, ovulation stimulation, or no treatment. Fertil Steril. 2011;96(2):314–320.e2. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.073.
5. Nohuz E., Rivière O., Coste K., Vendittelli F. Prenatal identification of small-for-gestational age and risk of neonatal morbidity and stillbirth. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;55(5):621–628. DOI: 10.1002/uog.20282.
6. Долгушина В.Ф., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В. и др. Ранний и поздний синдром задержки роста плода: особенности течения беременности и перинатальные исходы. Вестник СуГМУ. Медицина. 2019;4(42):29–35. DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-29-35.
7. Долгушина В.Ф., Фартунина Ю.В., Надвикова Т.В. et al. Early- and late-onset fetal growth restriction: features of pregnancy and perinatal outcomes. Vestnik SurGU. Meditsina. 2019;4(42):29–35 (in Russ.). DOI: 10.34822/2304-9448-2019-4-29-35.
7. Железова М.Е., Зефирова Т.П., Канюков С.С. Задержка роста плода: современные подходы к диагностике и ведению беременности. Практическая медицина. 2019;17(4):8–14. DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-8-14. [Zhelezova M.E., Zephirova T.P., Kanyukov S.S. Fetal growth retardation: modern approaches to the diagnosis and management of pregnancy. Practical medicine. 2019;17(4):8–14 (in Russ.). DOI: 10.32000/2072-1757-2019-4-8-14.]
8. Powel J.E., Zantow E.W., Bialko M.F. et al. Predictive index for adverse perinatal outcome in pregnancies complicated by fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2023;61(3):367–376. DOI: 10.1002/uog.26044.
9. Воронцова З.А., Жилиева О.Д., Золотарева С.Н., Логачева В.В. Экспериментальное моделирование плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2021;15(1):35–47. (Электронный ресурс.) URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-5.pdf> (дата обращения: 22.12.2023). [Vorontsova Z.A., Zhilyayeva O.D., Zolotareva S.N., Logacheva V.V. Experimental modeling of placental insufficiency and fetal growth restriction syndrome (literature review). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologii. Elektronnoye periodicheskoye izdaniye. 2021;15(1):35–47. (Electronic resource.) URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2021-1/1-5.pdf> (access date: 22.12.2023) (in Russ.).]
10. Lees C.C., Stampalija T., Baschat A. et al. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(2):298–312. DOI: 10.1002/uog.22134.
11. Savchev S., Figueras F., Gratacos E. Survey on the current trends in managing intrauterine growth restriction. Fetal Diagn Ther. 2014;36(2):129–135. DOI: 10.1159/000360419.
12. Зарубина Е.Н., Семенова А.Л., Ильина Н.Д., Горюнова А.Г. Синдром задержки внутриутробного роста плода: современное состояние проблемы. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020;2:134–136. DOI: 10.26269/zq7f-wj23. [Zarubina Ye.N., Semenova A.L., Il'ina N.D., Goryunova A.G. Intrauterine growth restriction syndrome: current state of the problem. Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik. 2020;2:134–136 (in Russ.). DOI: 10.26269/zq7f-wj23.]
13. Ивikh К.А., Коростелева Е.С. Клинико-анамнестическая характеристика женщин с синдромом задержки роста плода. Innova. 2017;3(8):28–30. DOI: 10.21626/innova/2017.3/07. [Ivikh K.A., Korosteleva Ye.S. Clinical and anamnestic characteristics of women with fetal growth restriction syndrome. Innova. 2017;3(8):28–30 (in Russ.). DOI: 10.21626/innova/2017.3/07.]
14. Игнатко И.В., Мирющенко М.М. Прогностические маркеры синдрома задержки роста плода. Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016;18(1):1–4. [Ignatko I.V., Miryushchenko M.M. Prognostic markers of fetal growth restriction syndrome. Zhurnal nauchnykh statey "Zdorov'ye i obrazovaniye v XXI veke". 2016;18(1):1–4 (in Russ.).]
15. Капительный В.А., Рейштан Д.Ю. Преэклампсия: определение, новое в патогенезе, методические рекомендации, лечение и профилактика. Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. 2020;7(1):19–30. DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-19-30. [Kapitilnyy V.A., Reyshtat D.Y. Preeclampsia: definition, new in pathogenesis, guidelines, treatment and prevention. V.F. Snegirev Archives of Obstetrics and Gynecology, Russian journal. 2020;7(1):19–30 (in Russ.). DOI: 10.18821/2313-8726-2020-7-1-19-30.]
16. Стрижаков А.Н., Мирющенко М.М., Игнатко И.В. и др. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска. Акушерство и гинекология. 2017;7:34–44. DOI: 10.18565/aig.2017.7.34-44. [Strizhakov A.N., Miryushchenko M.M., Ignatko I.V. et al. Prediction of fetal growth restriction syndrome in high-risk pregnant women. Obstetrics and gynecology. 2017;7:34–44 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.7.34-44.]
17. Тимохина Е.В., Стрижаков А.Н., Зафириди Н.В. и др. Ранняя задержка роста плода: новый подход к выбору тактики ведения. Акушерство и гинекология. 2021;9:42–49. DOI: 10.18565/aig.2021.9.42-49. [Timokhina Ye.V., Strizhakov A.N., Zafiridi N.V. et al. Early fetal growth restriction: a new approach to the choice of management tactics. Obstetrics and gynecology. 2021;9:42–49 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.9.42-49.]
18. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А., Козлов П.В. Плацентарная недостаточность. Современный взгляд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kuznetsov P.A., Kozlov P.V. Placental insufficiency. Modern look. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).]
19. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Питание во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2017;15:1102–1105. [Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Nutrition during pregnancy. RMJ. 2017;15:1102–1105 (in Russ.).]
20. Доброхотова Ю.Э., Джохадзе Л.С., Кузнецов П.А. и др. Преэклампсия: от истории до сегодняшнего дня. Проблемы репродукции. 2015;21(5):120–126. DOI: 10.17116/repro2015215120-126. [Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kuznetsov P.A. et al. Preeclampsia: from history to the present day. Russian Journal of Human Reproduction. 2015;21(5):120–126 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro2015215120-126.]
21. Третьякова Т.Б., Демченко Н.С., Путилова Н.В., Ажибеков С.А. Анализ межгенных взаимодействий в формировании наследственной предрасположенности к синдрому задержки роста плода. Проблемы репродукции. 2019;25(3):122–128. DOI: 10.17116/repro20192503122. [Tret'yakova T.B., Demchenko N.S., Putilova N.V., Azhibekov S.A. Analysis of intergenic interactions in the formation of hereditary predisposition to fetal growth restriction syndrome. Problemy reproduktiv. 2019;25(3):122–128 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20192503122.]
22. Якубова Д.И. Синдром задержки роста плода с ранней и поздней манифестацией: прогностические маркеры. Глобальные проблемы современности. 2020;1(10-12):27–30. DOI: 10.26787/nydha-2713-2048-2020-1-10-11-12-27-30. [Yakubova D.I. Fetal growth restriction syndrome with early and late manifestation: prognostic markers. Global'nyye problemy sovremennosti. 2020;1(10-12):27–30 (in Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2713-2048-2020-1-10-11-12-27-30.]

23. Chen X.K., Wen S.W., Smith G. et al. Pregnancy-induced hypertension and infant mortality: roles of birthweight centiles and gestational age. *BJOG*. 2007;114(1):24–31. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2006.01177.x.
24. Милованов А.П., Ерофеева Л.М., Александрович Н.В., Золотухина И.А. Структура плаценты человека во II и III триместрах беременности. *Морфология*. 2012;142(5):64–67. [Milovanov A.P., Erofeeva L.M., Aleksandrovich N.V., Zolotukhina I.A. The structure of the human placenta in the second and third trimesters of pregnancy. *Morfologiya*. 2012;142(5):64–67 (in Russ.)].

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**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; ORCID iD 0009-0008-6757-7660.

**Кузнецов Павел Андреевич** — 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; ORCID iD 0000-0003-2492-3910.

**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.

**Контактная информация:** Кузнецов Павел Андреевич, e-mail: poohsmith@mail.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 07.07.2023.**

**Поступила после рецензирования 28.07.2023.**

**Принята в печать 18.08.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Valerian V. Shamugia** — Head of the Department of Antenatal Fetal Protection of the branch of V.V. Veresaev City Clinical Hospital; 22, 800<sup>th</sup> Anniversary of Moscow str., Moscow, 127247, Russian Federation; ORCID iD 0009-0008-6757-7660.

**Pavel A. Kuznetsov** — 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 0000-0003-2492-3910.

**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:** Pavel A. Kuznetsov, e-mail: poohsmith@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 07.07.2023.**

**Revised 28.07.2023.**

**Accepted 18.08.2023.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-3

# Методы коррекции сочетанных форм генитального пролапса лапароскопическим доступом

А.Н. Пяткина, Д.В. Брюнин, Ю.В. Чушков

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

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность комбинированной методики — пектовагинопексии и наиболее распространенной в настоящее время операции — сакровагинопексии при лапароскопическом доступе коррекции генитального пролапса.

**Материал и методы:** в исследование включили 32 пациентки со схожей нозологической формой генитального пролапса. Все обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от методики хирургического лечения. В 1-ю (основную) группу вошли 14 пациенток, у которых был применен комбинированный подход в хирургической коррекции генитального пролапса лапароскопическим доступом с продольно-поперечной фиксацией синтетических имплантатов — комбинированная пектовагинопексия. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 18 пациенток, которым выполнена сакровагинопексия (сакрокольпопексия). Комплексное клинико-инструментальное обследование пациенток проводили до и в течение 24 мес. после операции.

**Результаты исследования:** у пациенток обеих групп интраоперационных осложнений не наблюдалось. Во всех случаях результат проведенного оперативного вмешательства признан положительным как по оценке пациентки, так и по оценке врача-исследователя. Отмечено значительное улучшение показателей, отражающих состояние центрального компартмента (апикальной формы пролапса тазовых органов), а также передней и задней стенок влагалища. У всех пациенток отметили улучшение качества жизни. После операции во всех случаях наблюдали положительную динамику по данным УЗИ органов малого таза. Mesh-ассоциированных осложнений не зарегистрировано. Параметры оценки по Pelvic Organ Prolapse Quantification System при наблюдении через 1, 6, 12 и 24 мес. после операции у пациенток из обеих групп существенно не различались.

**Заключение:** на основании полученных данных у пациенток после комбинированной поперечно-продольной фиксации синтетических имплантатов была достигнута коррекция центрального, заднего и, частично, переднего пролапса. Пектовагинопексия безопасна и сопоставима со считающейся наиболее распространенной в настоящее время операцией — сакровагинопексией, дает положительный эффект в коррекции генитального пролапса, улучшает качество жизни пациенток.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** генитальный пролапс, комбинированный лапароскопический доступ, сетчатые имплантаты, хирургическое лечение генитального пролапса, лапароскопическая сакровагинопексия, лапароскопическая пектопексия, лапароскопическая пектовагинопексия, качество жизни.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Пяткина А.Н., Брюнин Д.В., Чушков Ю.В. Методы коррекции сочетанных форм генитального пролапса лапароскопическим доступом. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):18–25. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-3.

## Laparoscopic correction methods of pelvic organ prolapse

A.N. Pyatkina, D.V. Bryunin, Yu.V. Chushkov

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

## ABSTRACT

**Aim:** to evaluate the efficacy and safety of a combined technique — pectopexy, and the most common — laparoscopic sacrocolpopexy for pelvic organ prolapse correction.

**Patients and Methods:** the study included 32 female patients with a similar nosological form of pelvic organ prolapse. All the subjects were divided into two groups depending on the surgical treatment method. Group 1 (main group) included 14 female patients who had a combined laparoscopic correction of pelvic organ prolapse with transverse and longitudinal fixation of synthetic implants — combined pectopexy. Group 2 (control group) included 18 female patients who underwent sacrocolpopexy. Comprehensive clinical and instrumental examination of female patients was performed before and within 24 months after surgery.

**Results:** there were no intraoperative complications in female patients of both groups. In all cases, the surgical intervention result was recognized as positive both according to the patient assessment and medical researcher assessment. There was a significant improvement in indicators reflecting the central compartment condition (apical prolapse), as well as the anterior and posterior vaginal walls. All female patients showed an improvement in their life quality. The patients also showed positive tendency according to pelvic ultrasound after surgery. No pelvic mesh complications were reported. The parameters of the Pelvic Organ Prolapse Quantification (POP-Q) system assessment did not differ significantly in female patients from both groups 1, 6, 12 and 24 months of follow-up after surgery.

**Conclusion:** based on the obtained follow-up data, correction of central, posterior and partially anterior prolapse was achieved in patients after combined transverse and longitudinal fixation of synthetic implants. Pectopexy is safe and comparable to sacrocolpopexy, which is currently considered the most common surgery, gives a positive effect in correcting pelvic organ prolapse and improves the life quality of female patients.



**KEYWORDS:** genital prolapse, combined laparoscopic surgery, mesh implants, surgical treatment of pelvic organ prolapse, laparoscopic sacrocolpopexy, laparoscopic pectopexy, life quality.

**FOR CITATION:** Pyatkina A.N., Bryunin D.V., Chushkov Yu.V. Laparoscopic correction methods of pelvic organ prolapse. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(1):18–25 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-3.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным литературы частота выявления пролапса тазовых органов у женщин в различных странах составляет до 60% в зависимости от экономического и социального уровня развития стран [1]. Доля пролапса тазовых органов в структуре гинекологических заболеваний в Российской Федерации составляет 39% [2]. В связи с общемировой тенденцией к повышению продолжительности жизни населения количество женщин постменопаузального возраста увеличивается [3]. При плановом осмотре во время диспансеризации у 50% женщин, выполнивших детородную функцию, выявляется пролапс тазовых органов 2–3-й степени, при этом только у 20% отмечаются выраженные клинические симптомы [4, 5]. В дальнейшем за счет развития симптоматического комплекса заболевания возникают функциональные нарушения, которые впоследствии вызывают физические и моральные страдания больных [6].

Пролапс тазовых органов связан с нарушением качества жизни пациенток. В среднем около 10% женщин пожилого возраста переносят операции в связи с наличием генитального пролапса, при этом в 30% случаев в течение нескольких лет после операции высока вероятность рецидива, что требует повторного обращения за медицинской помощью [7]. Хотя хирургическое лечение является наиболее эффективным для коррекции пролапса тазовых органов [8], высокая частота рецидивов диктует необходимость совершенствования методик оперативного лечения генитального пролапса. Целью оперативного лечения выраженного пролапса тазовых органов является восстановление правильной архитектоники органов малого таза при помощи синтетических сетчатых имплантатов и устранение функциональных нарушений органов, вовлеченных в патологический процесс [9].

К настоящему времени с развитием новых малоинвазивных технологий для коррекции генитального пролапса широкое распространение получили операции с лапароскопическим доступом. Лапароскопический доступ представляет собой современный малоинвазивный метод, который позволяет оценить степень и форму генитального пролапса, распространенность сопутствующей патологии органов малого таза, снизить риск повреждения тканей или смежных органов. Новые методики операций позволяют хирургу оперировать в бессосудистой зоне, при этом контролировать и уменьшать объем интраоперационной кровопотери, что снижает риск формирования гематом в раннем послеоперационном периоде. Ввиду отсутствия контакта инструментов со слизистой влагалища исключается развитие трофических осложнений. Кроме того, лапароскопический доступ, по сравнению с абдоминальным, снижает сроки пребывания в стационаре, имеет преимущества в сроках реабилитации и способствует достижению лучшего косметического эффекта [10].

Предложено множество способов хирургического лечения, каждый из которых, наряду с определенными преимуществами, имеет и недостатки. По данным современных источников литературы, среди операций лапа-

роскопическим доступом для коррекции изолированных форм пролапса тазовых органов [11], например апикального, возможно использовать методику лапароскопической пектопексии. При этом виде коррекции генитального пролапса к куполу влагалища или культе шейки матки фиксируется синтетический имплантируемый материал, который располагается в поперечном направлении и фиксируется к гребенчатым связкам с обеих сторон. Данный способ оперативного вмешательства имеет дополнительные преимущества, так как гребенчатые связки являются безопасной зоной и не имеют конфликтных ситуаций со смежными полыми органами и магистральными сосудами, а также крупными нервными сплетениями. Тем не менее данный способ не позволяет корректировать задний и, частично, передний пролапс тазовых органов. Эту методику возможно использовать только после гистерэктомии для формирования точки фиксации и более эргономичного расположения синтетического имплантируемого материала, а также профилактики возможных гиперпластических процессов со стороны органов малого таза.

Помимо этого вмешательства, в последние годы наибольшее распространение получила сакровагинопексия (сакрокольпопексия) [12, 13]. К достоинствам такой операции можно отнести восстановление физиологического направления влагалищной оси и сохранение длины влагалища [14, 15]. При данном виде коррекции пролапса тазовых органов проводится продольная фиксация синтетического имплантата с последующей его установкой в пузырно-влагалищное и ректовагинальное пространства и дальнейшая фиксация конструкции из лоскутов к поперечной пресакральной связке. Данный способ обладает преимуществами при устранении апикального, заднего и, частично, переднего пролапса тазовых органов по сравнению с другими лапароскопическими методиками коррекции генитального пролапса. К возможным недостаткам сакровагинопексии относят технические сложности доступа к передней продольной связке на уровне мыса крестца у женщин с ожирением, а также при наличии спаечного процесса в брюшной полости. При этой методике высока вероятность развития люмбосакрального синдрома из-за риска повреждения надкостницы в момент фиксации имплантата к мысу крестца, с формированием сакроилеита и высокой вероятностью отрыва фиксируемого синтетического имплантата с возникновением рецидива [16].

В связи с этим сложно выделить самую эффективную и безопасную методику оперативного лечения, которая могла бы послужить руководством к действию врача [17]. В связи с этим поиск оптимальных, безопасных, эффективных, воспроизводимых хирургических методик для лечения сочетанных форм генитального пролапса актуален.

**Цель исследования:** оценить эффективность и безопасность комбинированной методики — пектовагинопексии и наиболее распространенной в настоящее время операции — сакровагинопексии при лапароскопическом доступе коррекции генитального пролапса.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось на базе кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) с 2020 по 2023 г. Исследование было одобрено этическим комитетом.

*Критериями включения* в исследование являлись: наличие у пациенток пролапса 2–4-й степени по классификации Pelvic Organ Prolapse Quantification System (POP-Q), в том числе рецидивирующих форм, наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании и проведение операции.

В исследование включили 32 пациентки со схожей нозологической формой генитального пролапса. На амбулаторном этапе нами проведено комплексное клиническое обследование пациенток, изучены жалобы, проведен сбор анамнеза, собраны данные о перенесенных заболеваниях, менструальной и репродуктивной функции. При объективном обследовании оценен тип телосложения, рост и масса тела, рассчитан индекс массы тела.

Для определения качества жизни мы проводили анкетирование — валидированный способ оценки дисфункции тазового дна и качества жизни пациенток по опросникам качества жизни Pelvic Floor Distress Inventory-20 (PFDI-20), Pelvic Floor Impact Questionnaire-7 (PFIQ-7) [18].

Проводили бимануальное влагалищное исследование в покое и при выполнении пробы Вальсальвы — при максимальном натуживании для определения формы и степени опущения внутренних половых органов и их отношения ко входу во влагалище. Выполняли ректальное исследование для определения степени опущения задней стенки влагалища и дифференцировки ректоцеле от энтероцеле. Результаты влагалищного исследования оценивали по классификации POP-Q [19]. Оценку по POP-Q проводили до и после операции.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза проводили для верификации отделов тазового дна, которые вовлечены в пролапс тазовых органов, и оценки сопутствующей патологии (аппарат General Electric Voluson P8, США) [20, 21]. Во время исследования наблюдали за движением органов малого таза в покое, при выполнении пробы Вальсальвы и при сжати промежности.

По результатам комплексного обследования пациентки получили рекомендации о необходимости коррекции генитального пролапса. В ходе нашего исследования с учетом имеющейся экстрагенитальной и генитальной патологии нами составлен план предоперационной подготовки, метода хирургического лечения и ведения послеоперационного периода.

Все обследуемые были разделены на 2 группы в зависимости от методики хирургического лечения. В 1-ю (основную) группу вошли 14 пациенток, у которых был применен комбинированный подход в хирургической коррекции генитального пролапса лапароскопическим доступом с продольно-поперечной фиксацией синтетических имплантатов — комбинированная пектовагинопексия. Во 2-ю (контрольную) группу вошли 18 пациенток, которым выполнена сакровагинопексия (сакрокольпопексия).

Перед госпитализацией проводили клиничко-лабораторное обследование согласно стандартам оказания медицинской помощи, с определением ключевых позиций.

Оперативные вмешательства проводились на хирургической эндоскопической системе фирмы Karl Storz. Синтетический имплантируемый материал: Gynecare Gynemesh Ps и Norabsorbable Prolene Soft Mesh.

Всем пациенткам проводили предоперационную антибиотикопрофилактику за 30 мин до начала операции и профилактику венозных тромбоэмболических осложнений — компрессионный трикотаж вен нижних конечностей.

## ХИРУРГИЧЕСКАЯ ТЕХНИКА

В обеих группах операции проводили под комбинированным эндотрахеальным наркозом. Пациенток укладывали на операционном столе на спину в нижнюю литотомную позицию с максимально разведенными ногами, согнутыми в коленных суставах и уложенными на универсальные подколеники. В мочевого пузырь устанавливали трансуретрально постоянный мочевой катетер Folley 12–16 French с раздуваемой манжетой. Обработывали операционное поле (передняя брюшная стенка, наружные половые органы и влагалище) раствором антисептика. Операционная бригада располагалась традиционно: хирург становился слева от пациентки, первый ассистент управлял лапароскопом и стоял справа от пациентки, второй ассистент располагался между ног пациентки с обеспечением промежностного доступа. В асептических условиях через параумбиликальный прокол иглой Вереща типично накладывали пневмоперитонеум CO<sub>2</sub> (4,5 л). После этого устанавливали центральный троакар 10 мм с внутренним просветом. Мы использовали жесткую оптическую систему 0°. Пациентку переводили в положение Тренделенбурга 30–35° и проводили осмотр брюшной полости и органов малого таза. С целью улучшения экспозиции органов малого таза проводили фиксацию сигмовидной кишки к левой боковой стенке таза.

В 1-й группе пациенткам была выполнена комбинированная пектовагинопексия. Вскрывали брюшину позади-маточного пространства на 1 см от шейки матки; частично острым, частично тупым путем проводили диссекцию ректовагинального пространства до мышц, поднимающих задний проход, и их верхних пучков *mm. iliococcygeus*. Параллельно осуществляли мобилизацию прямой кишки с выборкой ректоцеле. Далее проводили гистерэктомии традиционным методом с удалением придатков и/или маточных труб.

Вдоль культи круглых связок матки паравезикально вскрывали листки брюшины к подвздошно-обтураторной области справа и слева. С обеих сторон выделяли нисходящие ветви лонных костей до гребенчатых связок (*ligamentum pectineale*). Визуализировали анатомические ориентиры с обеих сторон — гребенчатые связки и наружные подвздошные сосуды (*a. femoralis, v. femoralis*), сосуды, огибающие бедренную кость (*a. circumflexae femoralis, v. circumflexae femoralis*).

У всех пациенток группы технический результат обеспечивался за счет комбинированной фиксации купола влагалища или культи шейки матки двумя синтетическими имплантатами к естественным физиологическим поддерживающим элементам малого таза.

Формирование поддерживающей структуры обеспечивали два синтетических лоскута. Первый имплантат, продольной формы, с выступами широким дистальным основанием крепится продольно (рис. 1А), с фиксацией отдельными швами нерассасывающейся нитью к пучкам мышц, поднимающих задний проход, с обеих сторон,





**Рис. 1.** Расположение и фиксация синтетических имплантатов при пектовагинопексии.

*A — расположение синтетических имплантатов в ректовагинальное пространство, B — фиксация синтетических имплантатов к гребенчатым связкам, C — конструкция из имплантатов, соединенных с фиксацией в центральной области*

**Fig. 1.** Position and fixation of synthetic implants during pectopexy.

*A — synthetic implants position in the rectovaginal space, B — synthetic implants fixation to the pectineal ligaments, C — design of implants connected to the fixation in the central area*

а узким проксимальным основанием — к передней стенке культи шейки матки влагалища.

Второй, поперечный, имплантат в виде ленты 4×15 см фиксировали центральной частью также к передней стенке культи влагалища или шейки матки, а концами — к гребенчатым связкам отдельными швами нерассасывающейся нитью (рис. 1B). Причем для обеспечения физиологического положения культи влагалища или шейки матки перед этапом закрепления концов ленты второго имплантата ассистент хирурга трансвагинально фиксировал/приподнимал купол влагалища или шейку матки путем проталкивания в апикальном направлении.

Обращает на себя внимание техника выполнения операции, а именно финальные конструкции и метод установления имплантатов. Согласно нашим наблюдениям конструкция из имплантатов, соединенных с фиксацией в центральной области, образует надежную структуру, а каждый из имплантатов выполняет свою функцию поддержки органов малого таза: как вдоль (1-й имплантат), в области продольной оси сагиттальной плоскости, так и поперек (2-й имплантат), в области поперечной оси (рис. 1C). Такие действия хирурга и предлагаемая фиксация имплантатов способствуют предупреждению их смещения, скручивания и сморщивания, что повышает эффективность вновь сформированного поддерживающего аппарата малого таза, обуславливает улучшение результата операции по ликвидации пролапса и обеспечивает долговременность лечебного эффекта.

Пациенткам 2-й группы операцию проводили следующим образом. Над мысом крестца проводили вывешивание переднего листка париетальной брюшины над промонториумом, прослеживали ход магистральных сосудов (бифуркация аорты) и правого мочеточника, затем рассекали париетальную брюшину до отчетливой визуализации поперечной пресакральной связки. Частично острым, частично тупым путем формировали канал на всем протяжении от мыса крестца вдоль правой крестцово-маточной связки до ректовагинального пространства. Визуализировали анатомические ориентиры — поперечную пресакральную связку и сосуды промонториума (*a. sacrales medialis, v. sacrales medialis*). Вскрывали брюшину позадиматочного пространства, отступая на 1 см вниз от шейки матки; частично острым, частично тупым путем проводили диссекцию ректовагинального пространства до мышц, поднимающих задний проход, и их верхних пучков *mm. iliococcygeus*. Параллельно осуществ-

ляли мобилизацию передней стенки прямой кишки. Далее проводили гистерэктомию традиционным методом с удалением придатков и/или маточных труб.

Из сетчатого материала выкраивали лоскут 6×10 см, который фиксировали нерассасывающейся нитью к мышцам, поднимающим задний проход, с обеих сторон. Дополнительно выкраивали второй лоскут размером 4×10 см, который впоследствии фиксировали к передней стенке культи шейки матки. Лоскуты сшивали между собой и фиксировали к культе шейки матки тремя швами нерассасывающейся нитью. Проксимальную часть переднего сетчатого имплантата фиксировали к мысу крестца отдельным швом нерассасывающейся нитью.

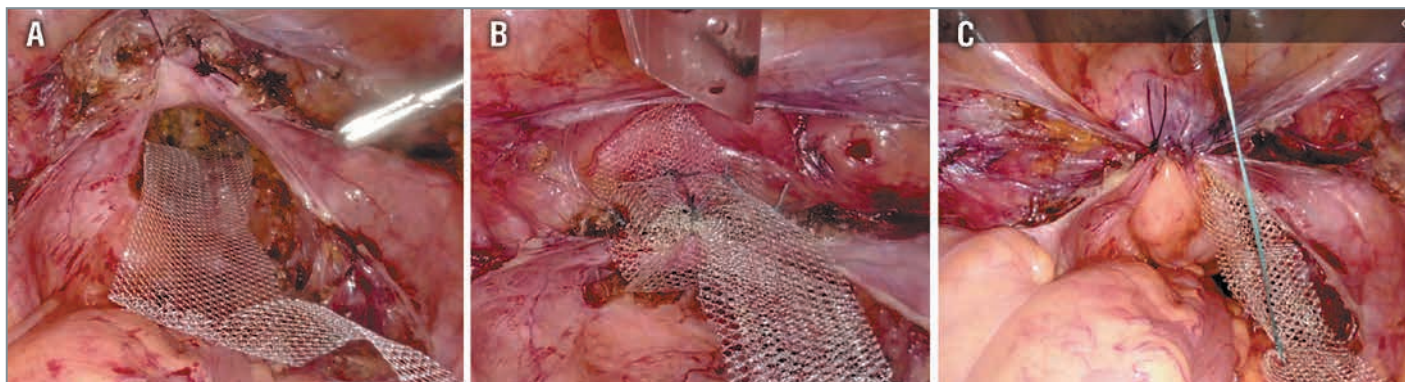
У всех пациенток группы формирование поддерживающей структуры обеспечивали два синтетических лоскута продольной формы. Первый имплантат крепился продольно широким основанием в ректовагинальное пространство (рис. 2A), фиксировался отдельными швами нерассасывающейся нитью к пучкам мышц, поднимающих задний проход, с обеих сторон, а узким проксимальным основанием — к культе влагалища или шейки матки (рис. 2B). Второй имплантат в виде ленты 4×10 см фиксировался центральной частью также к культе влагалища или шейки матки, а проксимальной частью переднего сетчатого имплантата — к пресакральной связке отдельными швами нерассасывающейся нитью (рис. 2C).

Всем пациенткам проводили перитонизацию непрерывным швом нерассасывающейся нитью с погружением всех культи и проленовых лоскутов экстраперитонеально.

В раннем послеоперационном периоде пациентки получали курс антибактериальной, анальгетической и антикоагулянтной, инфузионной и противовоспалительной терапии. Проводили спринцевание влагалища раствором фурациллина. Все пациентки были активизированы в присутствии врача и нагрузку перенесли адекватно в первые сутки после операции. Послеоперационный период протекал без осложнений и в среднем составил 7 сут.

Перед выпиской всем пациенткам было рекомендовано соблюдение лечебно-охранительного режима, диеты и режима питания, ограничение физической нагрузки, ношение компрессионного трикотажа в течение месяца, продолжение противовоспалительной терапии. Были рекомендованы осмотр гинеколога, УЗИ органов малого таза через 1 мес. после операции. Контрольные осмотры проводили через 6, 12 и 24 мес. Для оценки отдаленных результатов лечения





**Рис. 2.** Расположение и фиксация синтетических имплантатов при сакрорагинопексии.

*А — расположение синтетических имплантатов в ректовагинальное пространство, В — фиксация синтетических имплантатов к культи влагалища или шейки матки, С — фиксация синтетических имплантатов к пресакральной связке*

**Fig. 2.** Position and fixation of synthetic implants during sacrocolpopexy.

*A – synthetic implants position in the rectovaginal space, B – synthetic implants fixation vaginal cuff or cervix, C – fixation of synthetic implants to the retrorectal (presacral) ligament*

**Таблица 1.** Частота жалоб, симптомов и признаков генитального пролапса у пациенток до операции, n (%)

**Table 1.** Frequency of complaints, symptoms and signs of pelvic organ prolapse in patients before surgery, n (%)

Параметр / Parameter	1-я группа (n=14) Group 1 (n=14)	2-я группа (n=18) Group 2 (n=18)
Тянущие боли в нижних отделах живота / Tensive pain in the lower abdomen	14 (100)	18 (100)
Дискомфорт, ощущение инородного тела во влагалище / Discomfort, feeling of foreign body in the vagina	9 (64,3)	11 (61,1)
Недержание мочи при напряжении / Stress urinary incontinence	1 (7,14)	1 (5,5)
Странгурия / Stranguria	1 (7,14)	1 (5,5)
Ишурия / Ishuria	1 (7,14)	1 (5,5)

все пациентки заполняли опросники качества жизни. Также во время каждого из осмотров изучали жалобы больных, проводили бимануальное гинекологическое исследование в покое и при натуживании для определения формы и степени опущения (проба Вальсальвы) внутренних половых органов, оценивали данные УЗИ.

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10 (Tibco, США). Применяли стандартные методы статистической обработки данных.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составил  $64,3 \pm 5,3$  года (от 46 до 73 лет). По результатам опроса длительность течения заболевания варьировала от 6 до 11 лет. По возрастному фактору, длительности заболевания, характеру и частоте сопутствующих заболеваний обе группы сопоставимы ( $p > 0,05$ ).

Анализ данных опроса по опросникам качества жизни позволил систематизировать жалобы пациенток и проявления генитального пролапса [18], данные представлены в таблице 1. Среди жалоб, на которые обращали внимание пациентки, наиболее частыми были тянущие боли в нижних отделах живота во время манифестации заболевания и дискомфорт, ощущение инородного тела во влагалище.

Анализ полученных измерений позволил нам систематизировать данные и выделить превалирующую степень пролапса тазовых органов [22].

Наиболее часто у пациенток регистрировали пролапс тазовых органов 3-й степени (7 (50%) и 9 (50%) в 1-й и 2-й группах соответственно), реже — 2-й степени (5 (35,7%) и 6 (33,3%) в 1-й и 2-й группах соответственно), 4-ю степень зарегистрировали у 2 (14,3%) и 3 (16,6%) пациенток из 1-й и 2-й групп соответственно.

При этом у 26 пациенток матка была сохранена (12 пациенток в 1-й и 14 пациенток во 2-й группе); у 6 пациенток было неполное выпадение культи влагалища после гистерэктомии (2 пациентки в 1-й и 4 пациентки во 2-й группе).

Объем интраоперационной кровопотери у пациенток в каждой группе составил от 50 до 100 мл. Интраоперационных осложнений не наблюдалось.

На контрольные осмотры через 1 и 6, 12 и 24 мес. пришли все пациентки. Необходимо отметить, что первичные жалобы пациенток на чувство инородного тела во влагалище более не беспокоили. Во всех случаях результат проведенного оперативного вмешательства признан положительным как по оценке пациентки, так и по оценке врача-исследователя. Отмечалось значительное улучшение показателей, отражающих состояние центрального компартмента (апикальная форма пролапса тазовых органов), а также передней и задней стенок влагалища.

Поскольку генитальный пролапс сопровождается достаточно специфичными жалобами, основным показанием для лечения будет снижение качества жизни, а не медицинские показания. Нами был проведен анализ данных функциональных результатов лечения при помощи анкетирования — данные о физическом и психическом благополучии,

**Таблица 2.** Результаты УЗИ органов малого таза у пациенток обеих групп до и после лечения, мм  
**Table 2.** Ultrasound results in female patients of both groups before and after treatment, mm

Параметр Parameter	1-я группа (n=14) / Group 1 (n=14)		2-я группа (n=18) / Group 2 (n=18)	
	до / before	после / after	до / before	после / after
Высота сухожильного центра промежности / Perineal body length	8,7±0,32	12±0,32	8,3±0,32	11±0,32
Толщина <i>m. puborectalis</i> / Thickness of <i>m. puborectalis</i>	6,3±0,37	11±0,37	4,3±0,37	10±0,37
Диастаз <i>m. bulbocavernosus</i> (медиальных пучков леваторов) Diastasis of <i>m. bulbocavernosus</i> (levator medial fascicles)	12,3±0,3	0,0	13,2±0,3	0,0
Ширина <i>m. bulbocavernosus</i> (мышечных пучков ножек леватора) Width of <i>m. bulbocavernosus</i> (levator muscle bundles)	7,09±0,32	14,3±0,28	8,1±0,32	13,2±0,29

**Таблица 3.** Параметры POP-Q у пациенток 1-й и 2-й групп до и после лечения, см  
**Table 3.** POP-Q parameters in patients of groups 1 and 2 before and after treatment, cm

Параметр Parameter	До операции Before treatment		После операции / After treatment							
			1 мес. / 1 month		6 мес. / 6 months		12 мес. / 12 months		24 мес. / 24 months	
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Aa	0,3±0,9	0,4±0,9	-2,6±0,5	-2,7±0,5	-2,5±0,5	-2,6±0,5	-2,5±0,5	-2,6±0,5	-2,4±0,5	-2,5±0,5
Ba	1,3±0,3	1,4±0,4	-2,7±0,4	-2,8±0,4	-2,6±0,4	-2,7±0,4	-2,6±0,4	-2,7±0,4	-2,5±0,4	-2,6±0,4
Ap	0,4±0,8	0,5±0,8	-2,5±0,5	-2,9±0,5	-2,4±0,5	-2,8±0,5	-2,4±0,5	-2,8±0,5	-2,3±0,5	-2,7±0,5
Bp	1,4±0,5	1,6±0,5	-2,8±0,4	-2,9±0,4	-2,7±0,4	-2,8±0,4	-2,7±0,4	-2,7±0,4	-2,6±0,4	-2,7±0,4
C	2,4±0,4	2,6±0,4	-6,4±0,4	-6,6±0,4	-6,3±0,4	-6,5±0,4	-6,3±0,4	-6,5±0,4	-6,2±0,4	-6,4±0,4
TVL	4,2±0,2	4,2±0,3	8,3±0,2	8,3±0,3	8,2±0,2	8,2±0,3	8,2±0,2	8,2±0,3	8,1±0,2	8,1±0,3

**Примечание.** Aa и Ba — дистальная и проксимальная части передней стенки, Ap и Bp — дистальная и проксимальная части задней стенки, C — шейка, TVL — общая длина влагалища.

**Note.** Aa and Ba, distal and proximal parts of the anterior wall; Ap and Bp, distal and proximal parts of the posterior wall; C, cervix; TVL, total vaginal length.

характере жалоб, социальной и сексуальной активности женщин свидетельствуют об улучшении качества жизни в послеоперационном периоде. В результате анализа данных опросов женщин по валидированным опросникам PFDI-20, PFIQ-7 прослеживалось существенное снижение количества баллов после оперативного вмешательства, что указывало на повышение качества жизни пациенток.

По данным УЗИ органов малого таза, а также по отсутствию mesh-ассоциированных осложнений [23] за время наблюдения, в том числе интраоперационных, можно говорить об эффективности разработанного хирургического способа лечения.

Данные трансперинеального УЗИ органов малого таза представлены в таблице 2 (во всех случаях  $p > 0,05$ ).

По итогам оперативного лечения нами проведен анализ клинико-анатомической эффективности лечения у пациенток обеих групп. Статистически значимой разницы ( $p > 0,05$ ) в результатах осмотра спустя 1, 6, 12 и 24 мес. не получено. Данные представлены в таблице 3.

На основании анализа результатов операций у пациенток 1-й и 2-й групп мы не увидели статистически значимых различий на протяжении всего периода наблюдения. Таким образом, наши данные свидетельствуют о сопоставимой эффективности обоих методов хирургического лечения пролапса тазовых органов. Исходя из результа-

тов наблюдения, можно сделать заключение: у пациенток 1-й группы после комбинированной поперечно-продольной фиксации синтетических имплантатов достигается коррекция центрального, заднего и, частично, переднего пролапса. Формирование туннелей тупым путем в паравагинальной клетчатке в ретциево пространство к гребенчатым связкам не сопровождается кровотечением, так как крупных нервно-сосудистых пучков в данной области нет. Использование двух точек фиксации снижает риск рецидива заболевания и необходимость повторных оперативных вмешательств. Создается конструкция из двух синтетических имплантатов, соединенных в центральной области, которая образует надежную структуру и выполняет одновременно фиксирующую, подвешивающую и поддерживающую функции. В настоящее время наблюдение за пациентками продолжается в динамике, с последующей оценкой на большей выборке результатов. Мы планируем продолжить набор пациенток в исследование для детальной оценки эффективности оперативного лечения. Ввиду отсутствия контакта имплантируемого синтетического материала со слизистой влагалища мы постарались исключить развитие mesh-ассоциированных осложнений. При помощи лапароскопического доступа, по сравнению с абдоминальным, удастся снизить сроки пребывания в стационаре и достигнуть лучшего космети-

ческого эффекта. Создание комплексной системы, включающей оценку анатомического результата, функционального состояния тазового дна и уровня жизни пациентки, сможет стать наиболее объективным инструментом оценки успешности лечения генитального пролапса хирургическим способом. Данные ультразвуковых параметров, а также отсутствие mesh-ассоциированных осложнений за время наблюдения, в том числе интраоперационных, свидетельствуют об эффективности разработанного хирургического способа лечения. К возможным недостаткам сакровагинопексии относят технические сложности доступа к передней продольной связке на уровне мыса крестца у женщин с ожирением, а также при наличии спаечного процесса в брюшной полости. При этой методике высока вероятность развития люмбосакрального синдрома из-за возможного повреждения надкостницы в момент фиксации имплантата к мысу крестца, с формированием сакроилеита, высокой вероятностью отрыва фиксируемого синтетического имплантата и возникновением рецидива.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пектовагинопексия сопоставима со считающейся наиболее распространенной в настоящее время операцией — сакровагинопексией и дает положительный эффект в коррекции генитального пролапса. Обращают на себя внимание восстановление физиологического вектора положения оси влагалища и сохранение длины влагалища в обоих представленных способах оперативного лечения. Предлагаемый способ лечения пациенток с генитальным пролапсом также обеспечивает быструю активацию и надежную реабилитацию по сравнению с уже устоявшейся методикой, что имеет не только медицинское, но и социальное значение, поскольку улучшает качество жизни пациенток.

## Литература / References

- Abhyankar P., Uny I., Semple K. et al. Women's experiences of receiving care for pelvic organ prolapse: a qualitative study. *BMC Womens Health*. 2019;19(1):45. DOI: 10.1186/s12905-019-0741-2.
- Селихова М.С., Ершов Г.В., Ершов А.Г. Проплап тазовых органов — «скрытая эпидемия XXI века». *Успехи геронтологии*. 2021;34(3):431–437. DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.013. [Selikhova M.S., Yershov G.V., Yershov A.G. Pelvic organ prolapse is the "hidden epidemic of the 21<sup>st</sup> century." *Uspekhii gerontologii*. 2021;34(3):431–437 (in Russ.). DOI: 10.34922/AE.2021.34.3.013.
- 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.IBJU.2018.0581.
- Fornier L.B., Beckman E.M., Smith M.D. Symptoms of pelvic organ prolapse in women who lift heavy weights for exercise: a cross-sectional survey. *Int Urogynecol J*. 2020;31(8):1551–1558. DOI: 10.1007/s00192-019-04163-w.
- Gyhagen M., Bullarbo M., Nielsen T.F., Milsom I. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *BJOG*. 2013;120(2):152–160. DOI: 10.1111/1471-0528.12020.
- Collins S., Lewicky-Gaupp C. Pelvic Organ Prolapse. *Gastroenterol Clin North Am*. 2022;51(1):177–193. DOI: 10.1016/j.gtc.2021.10.011.
- Metcalf N.D., Shandley L.M., Young M.R. et al. Pelvic organ prolapse recurrence after apical prolapse repair: does obesity matter? *Int Urogynecol J*. 2022;33(2):275–284. DOI: 10.1007/s00192-021-04806-x.
- De Tairac R., Sentilhes L. Complications of pelvic organ prolapse surgery and methods of prevention. *Int Urogynecol J*. 2013;24(11):1859–1872. DOI: 10.1007/s00192-013-2177-9.
- Паршиков В.В., Миронов А.А., Аникина Е.А. и др. Протезирующая пластика брюшной стенки с применением легких и ультра-легких синтетических и титаносодержащих материалов в условиях высокой бактериальной контаминации (экспериментальное исследование). *Современные технологии в медицине*. 2015;4:64–71. DOI: 10.17691/stm2015.7.4.08.
- [Parshikov V.V., Mironov A.A., Anikina Ye.A. et al. Prosthetic surgery of the abdominal wall using light and ultra-light synthetic and titanium-containing materials under conditions of high bacterial contamination (experimental study). *Sovremennyye tekhnologii v meditsine*. 2015;4:64–71 (in Russ.). DOI: 10.17691/stm2015.7.4.08.
- Перинеология. Под ред. Радзинского В.Е. М.: РУДН; 2010. [Perineology. Radzinsky V.E. M.: RUDN; 2010 (in Russ.).]
- Краснопольская И.В., Попов А.А., Тюрина С.С. и др. Сравнительный анализ применения трансвагинальной сакроспинальной фиксации и лапароскопической сакрокольпопексии в лечении пациенток с генитальным пролапсом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014;14(5):66–70. [Krasnopol'skaya I.V., Popov A.A., Tyurina S.S. et al. Comparative analysis of the use of transvaginal sacrospinal fixation and laparoscopic sacrocolpopexy in the treatment of patients with genital prolapse. *Russian bulletin of obstetrician-gynecologist*. 2014;14(5):66–70 (in Russ.).]
- Veit-Rubin N., Dubuisson J.B., Gayet-Ageron A. et al. Patient satisfaction after laparoscopic lateral suspension with mesh for pelvic organ prolapse: outcome report of a continuous series of 417 patients. *Int Urogynecol J*. 2017;28(11):1685–1693. DOI: 10.1007/s00192-017-3327-2.
- Dubuisson J.B., Dubuisson J., Puigventos J. *Laparoscopic Anatomy of the Pelvic Floor*. Springer; 2020. DOI: 10.1007/978-3-030-35498-5.
- Moroni R.M., Juliato C., Cosson M., Giraudet G. Does sacrocolpopexy present heterogeneity in its surgical technique? A systematic review. *Neurourol Urodyn*. 2018;37(8):2335–2345. DOI: 10.1002/nau.23764.
- Giraudet G., Protat A., Cosson M. The anatomy of the sacral promontory: How to avoid complications of the sacrocolpopexy procedure. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):457.e1–457.e3. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.12.236.
- Васин Р.В., Филимонов В.Б., Васина И.В. Генитальный пролапс: современные аспекты оперативного лечения (обзор литературы). *Экспериментальная и клиническая урология*. 2017;1:104–115. [Vasin R.V., Filimonov V.B., Vasina I.V. Genital prolapse: contemporary aspects of surgical treatment (literature review). *Ekspperimental'naya i klinicheskaya urologiya*. 2017;1:104–115 (in Russ.).]
- Sung V.W., Rardin C.R., Raker C.A. et al. Porcine subintestinal submucosal graft augmentation for rectocele repair: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2012;119(1):125–133. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31823d407e.
- Коршунов М.Ю. Проплап тазовых органов у женщин: персонализированный подход к диагностике, хирургической коррекции и оценке результатов лечения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2017. [Korshunov M.Y. Pelvic organ prolapse in women: a personalized approach to diagnosis, surgical correction and evaluation of treatment results: thesis. SPb.; 2017 (in Russ.).]
- Gyhagen M., Bullarbo M., Nielsen T.F. et al. Prevalence and risk factors for pelvic organ prolapse 20 years after childbirth: a national cohort study in singleton primiparae after vaginal or caesarean delivery. *Br J Obstet Gynaecol*. 2013;120:152–160. DOI: 10.1111/1471-0528.12020.
- Dietz H.P. Pelvic floor ultrasound in prolapse: what's in it for the surgeon? *Int Urogynecol J*. 2011;22(10):1221–1232. DOI: 10.1007/s00192-011-1459-3.
- Fleischer A.C., Harvey S.M., Kurita S.C. Two-/three-dimensional transperineal sonography of complicated tape and mesh implants. *Ultrasound Q*. 2012;28(4):243–249. DOI: 10.1097/RUQ.0b013e3182749585.
- Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.В., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Gynecology: national guidelines. Eds Savelyev G.V., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
- Shek K.L., Dietz H.P. Pelvic floor ultrasonography: an update. *Minerva Ginecol*. 2013;65(1):1–20.



## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Пяткина Алина Николаевна** — аспирантка кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-4260-9661.

**Брюнин Дмитрий Викторович** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0002-5969-4217.

**Чушков Юрий Васильевич** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии № 1 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-8125-1829.

**Контактная информация:** Пяткина Алина Николаевна, e-mail: patkinaalina@gmail.com.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

Статья поступила 03.07.2023.

Поступила после рецензирования 24.07.2023.

Принята в печать 14.08.2023.

## ABOUT THE AUTHORS:

**Alina N. Pyatkina** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4260-9661.

**Dmitry V. Bryunin** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5969-4217.

**Yuri V. Chushkov** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, N.V. Sklifosovskiy Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8125-1829.

**Contact information:** Alina N. Pyatkina, e-mail: patkinaalina@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 03.07.2023.

Revised 24.07.2023.

Accepted 14.08.2023.



XX МОСКОВСКИЙ ГОРОДСКОЙ СЪЕЗД ЭНДОКРИНОЛОГОВ

**ЭНДОКРИНОЛОГИЯ СТОЛИЦЫ**

**29-31 марта 2024**

«КЛАСТЕР ЛОМОНОСОВ», ИНТЦ МГУ «Воробьевы Горы»  
Раменский бульвар, 1



## ПРИ ПОДДЕРЖКЕ



Московская ассоциация  
эндокринологов

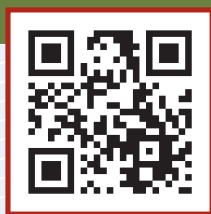


## В ПРОГРАММЕ

- Инновационные схемы лечения пациентов с эндокринными патологиями
- Новые возможности профилактики развития эндокринных патологий и их осложнений
- Современные клинические рекомендации
- Междисциплинарное взаимодействие
- Вопросы организации работы эндокринологической службы

## ПРИГЛАШАЕМ

Эндокринологов, терапевтов,  
кардиологов, нефрологов,  
гематологов, хирургов  
и врачей других специальностей



ПОДРОБНАЯ ИНФОРМАЦИЯ НА САЙТЕ [endo.moscow](http://endo.moscow)

Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Адрес: 127055, Москва, ул. Суцневская, д. 25, корп. 1

Тел./факс: (495) 797-62-92 (многоканальный)

(499) 750-07-27, 750-07-47

E-mail: [info@imfd.ru](mailto:info@imfd.ru) Сайт: [www.imfd.ru](http://www.imfd.ru)



- Министерство здравоохранения РФ
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов
- Российское общество эндометриоза
- Общество репродуктивной медицины и хирургии



# ОЧНО

## 4–7 июня 2024

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»  
Минздрава России

Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

XXXVII Международный конгресс с курсом эндоскопии

# НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

## Руководители конгресса



### Адамян Л.В.

академик РАН, заместитель Директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, главный внештатный специалист по гинекологии Минздрава России, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России.



### Сухих Г.Т.

академик РАН, Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова», заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

## ДОРОГИЕ КОЛЛЕГИ,

**С 04 по 07 июня 2024 года в Москве пройдет XXXVII Международный конгресс «НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ» с курсом эндоскопии**

Традиционно интенсивная программа с участием международных экспертов предоставит уникальную возможность ознакомиться с инновациями в области малоинвазивной и радикальной гинекологической хирургии, фетоскопии, альтернативных технологий лечения доброкачественных и злокачественных гинекологических заболеваний и нарушений репродуктивной функции.

### В рамках научной программы пройдут:

- Пленарные заседания по различным аспектам гинекологии;
- Международный курс по эндоскопической хирургии;
- Мастер-классы под руководством ведущих медицинских экспертов;
- Прямые трансляции из операционных Центра и зарубежных клиник;
- Пленарные заседание по использованию робототехники, искусственного интеллекта и хирургического моделирования с использованием новых технологий визуализации.

**На конгресс приглашены более 60 ведущих зарубежных гинекологов, хирургов, клиницистов, исследователей, репродуктологов и других экспертов:**

M. Abrau (Бразилия), B. Arabin (Германия), T. Anderson (США), Pedro N. Barri (Испания), Pere N. Barri (Испания), Z. Ben-Rafael (Израиль), S. Bettocchi (Италия), J. Bigatti (Китай), R. Campo (Бельгия), J. Carugno (США), V. Cela (Италия), A. Di Giovanni (Италия), G.C. Di Renzo (Италия), A.D. Ebert (Германия), T. Falcone (США), M. Friedman (Израиль), A. Gargiulo (США), A. Genazzani (Италия), J. Gilabert-Estellés (Испания), S.-W. Guo (Китай), J. Hamou (Франция), K. Hiraoka (Япония), K.B. Issacson (США), K. Kawamura (Япония), Ch. Köhler (Германия), Ph. Koninckx (Бельгия), W. Kürker (Германия), T. Lee (США), D. Luciano (США), J. Magrina (США), M. Malzoni (Италия), J. Marescaux (Франция), D. Marin (США), S. Marnitz (Германия), L. Mencaglia (Италия), M. Munro (США), F. Naftolin (США), C. Nezhat (США), M. Nisolle (Бельгия), Yo. Ota (Япония), Ikuko Ota (Япония), P. Patrizio (США), N. Pellicer (Испания), A. Romeo (Италия), Sh. Puntambekar (Индия), V. Senikas (Канада), A. Setubal (Португалия), T. Seckin (США), T. Singer (США), I. Sirota (США), A. Stepanian (США), M. Surrey (США), H. Taylor (США), H.-R. Tinneberg (Германия), R. Tozzi (Италия), N.R. Treff (США), A. Ussia (Италия), D. Valsky (Израиль), A. Vereczkey (Венгрия), A. Vidali (США), A. Watrelot (Франция), A. Wattiez (ОАЭ), M. Winter (США).

В рамках программы по традиции пройдет конкурс молодых ученых, которые представят только собственные оригинальные данные.

**Участие в конгрессе бесплатное, необходима предварительная регистрация.**

**Конгресс будет представлен к получению аккредитации по системе непрерывного медицинского образования.**



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medievent.ru  
 Подробнее на сайте [reproductive-congress.ru/nt](http://reproductive-congress.ru/nt) и [medievent.ru](http://medievent.ru)



DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-4

## Новые подходы в лечении и профилактике анемии беременных

Ю.Э. Доброхотова, В.В. Романовская, М.Р. Нариманова

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

### РЕЗЮМЕ

Железодефицитная анемия является самой распространенной экстрагенитальной патологией беременных. Ее актуальность определяется влиянием на акушерские и перинатальные исходы, так как дефицит железа негативно сказывается на течении беременности и развитии плода. Своевременное выявление, лечение, а также профилактика железодефицитных состояний во время беременности необходимы для снижения рисков развития осложнений. В статье рассмотрены основные вопросы и критерии рациональной диагностики и современные подходы к лечению анемии. Отмечена важность своевременного и полноценного восполнения дефицита железа во избежание развития нейрокогнитивных нарушений у плода. Особое внимание уделено выбору железосодержащих препаратов, преимуществам и недостаткам различных форм железа, ограничивающим их использование у беременных. Отдельно рассмотрена инновационная лекарственная форма — сукросомальное® железо, которое может рассматриваться как эффективное средство терапии данной патологии. Представлены клинические исследования и фармакокинетические характеристики перорального сукросомального железа, с использованием которого необходимый эффект достигается меньшими дозами препарата при отсутствии побочных реакций, что имеет первостепенное значение в период гестации.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** анемия беременных, железодефицитная анемия, дефицит железа, ферропрепараты, сукросомальное железо, сукросома.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Доброхотова Ю.Э., Романовская В.В., Нариманова М.Р. Новые подходы в лечении и профилактике анемии беременных. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):26–34. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-4.

## New methods for the treatment and prevention of anemia during pregnancy

Yu.E. Dobrokhotova, V.V. Romanovskaya, M.R. Narimanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Iron deficiency anemia is the most common extragenital pathology in pregnancy. Its relevance is determined by its impact on obstetric and perinatal outcomes, since iron deficiency negatively affects the course of pregnancy and fetal development. Timely detection, treatment, and prevention of iron deficiency conditions during pregnancy are necessary to reduce the risk of complications. The article discusses the main issues and criteria of rational diagnosis and modern approaches to the anemia treatment. It notes the importance of timely and full correction of iron deficiency to avoid the development of fetal neurocognitive disorders. Special attention is paid to the choice of iron products, the benefits and drawbacks of various forms of iron that limit their use in pregnant women. Separately, an innovative dosage form sucrosomal® iron is viewed, which can be considered as an effective means of treating this pathology. The article also presents the clinical studies and pharmacokinetic characteristics of oral sucrosomal iron, using which the necessary effect is achieved with lower doses in the absence of adverse events, which is of paramount importance during gestation.

**KEYWORDS:** anemia of pregnancy, iron deficiency anemia, iron deficiency, iron preparations, sucrosomal iron, sucrosome.

**FOR CITATION:** Dobrokhotova Yu.E., Romanovskaya V.V., Narimanova M.R. New methods for the treatment and prevention of anemia during pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(1):26–34 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-4.

### ВВЕДЕНИЕ

Анемия беременных является повсеместной проблемой, не теряющей своей актуальности в настоящее время. Физиологические изменения, возникающие во время беременности, приводят к так называемой «дилуционной» анемии: объем плазмы увеличивается при доношенном сроке на 40–50%, однако масса эритроцитов увеличивается в меньшей степени — на 15–20% [1].

Одновременно с процессами гемодилуции во время беременности возрастает потребность в железе в прямой зависимости от срока гестации. В I триместре необходимо примерно 1–2 мг железа в день. Это количество аналогично нормальным потребностям вне беременности. Ко II триместру потребность увеличивается до 4–5 мг/сут из-за необходимости увеличения формирования эритроцитов у матери и плода,

роста плаценты и плода. В III триместре потребность увеличивается примерно до 6 мг/сут [2]. Суммарная потребность в железе при одноплодной беременности составляет около 1000 мг, при этом 300 мг уходит на рост плода и плаценты, 500 мг необходимо для поддержания адекватного уровня материнского гемоглобина, 200 мг перераспределяется между пищеварительным трактом, мочевыделительной системой и кожными покровами. Это количество — 1000 мг — существенно превышает запасы железа у беременных (рис. 1). При сочетании увеличения объема циркулирующей крови и возрастающей потребности в железе во II триместре дефицит железа может проявляться снижением уровня гемоглобина. В III триместре увеличивается расход железа на нужды плода, при этом количество железа, транспортируемого плоду, при анемии матери остается нормальным [4].



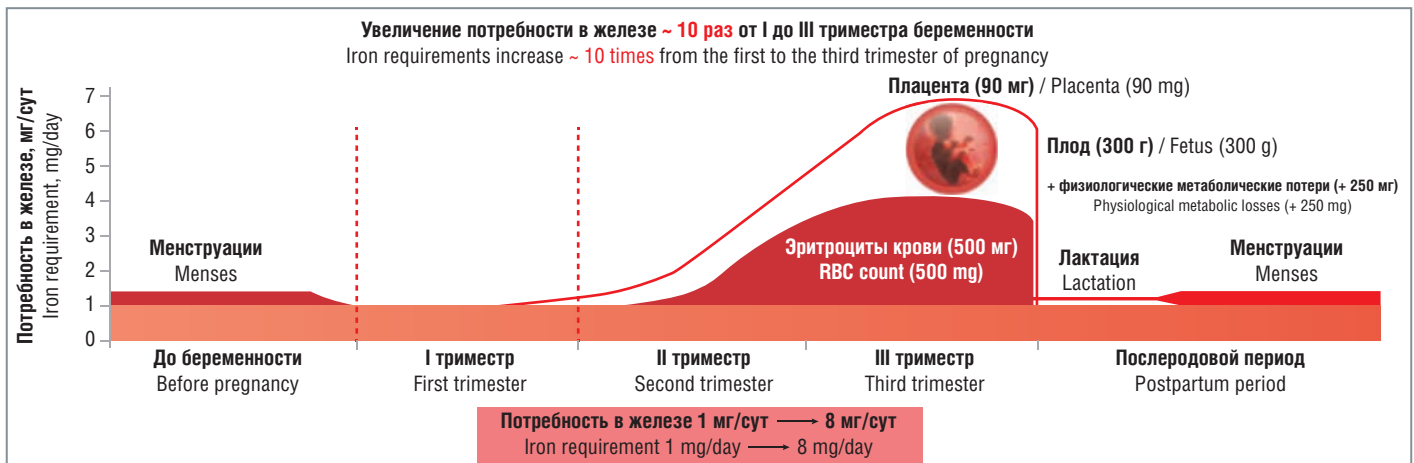


Рис. 1. Потребность в железе во время беременности (адаптировано по [3])

Fig. 1. Iron requirements in pregnancy (adapted from [3])

Второй, наиболее распространенной причиной анемии во время беременности после гемодилиции является дефицит железа. Железодефицитная анемия (ЖДА) занимает одно из ведущих мест в структуре экстрагенитальных заболеваний беременных. Несмотря на организацию профилактических программ в развитых странах, заболеваемость ЖДА не снижается, а, наоборот, имеет тенденцию к увеличению. Частота ЖДА у беременных в мире колеблется от 5,4% в развитых странах до более чем 80% в развивающихся странах. В Российской Федерации ЖДА наблюдается у 6–30% населения. Анемия беременных более чем в 90% случаев является железодефицитной, при этом частота выявления ЖДА зависит от уровня социально-экономического развития региона [5].

К факторам риска развития ЖДА во время беременности можно отнести: увеличение потребности в железе, недостаточное количество железа в рационе, кровопотери в результате предыдущих беременностей и/или менструаций, а также короткий интервал между родами; состояния, которые препятствуют адекватному потреблению железа или ухудшают его всасывание (тошнота и рвота во время беременности, воспалительные заболевания кишечника, бариатрическая хирургия и др.).

Другие причины анемии во время беременности встречаются гораздо реже, это различные гемоглобинопатии, такие как талассемия; серповидно-клеточная анемия, нарушения мембраны эритроцитов, приобретенные анемии (дефицит фолата, витамина В<sub>12</sub>, аутоиммунный гемолиз, гипотиреоз, хронические заболевания почек) и др. [5].

Во время беременности необходимо отличать ЖДА от физиологического снижения уровня железа, а также проводить дифференциальную диагностику с другими причинами анемии, которые могут потребовать терапии.

## АНЕМИЯ БЕРЕМЕННЫХ КАК ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ АКУШЕРСКИХ И ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

Неспособность поддерживать необходимый уровень железа во время беременности может приводить к неблагоприятным акушерским и перинатальным осложнениям. Исследование [6], проведенное в Китае, в котором было

оценено более 18 млн беременностей, выявило, что анемия возникает из-за дефицита железа у 70% беременных, отмечается связь между анемией и неблагоприятными исходами для матери, такими как:

- преждевременная отслойка плаценты (скорректированное отношение шансов (СОШ) 1,36 при легкой анемии, 1,98 — при умеренной анемии, 3,35 — при тяжелой анемии);
- преждевременные роды (СОШ 1,08, 1,18 и 1,36 при легкой, умеренной и тяжелой анемии соответственно);
- послеродовые кровотечения (СОШ 1,45, 3,53 и 15,65 при легкой, умеренной и тяжелой анемии соответственно);
- развитие шока у матери (СОШ 1,50 при умеренной анемии, 14,98 — при тяжелой анемии);
- поступление матерей в отделение интенсивной терапии (СОШ 1,08 при умеренной анемии, 2,88 — при тяжелой анемии).

Исследование ВОЗ [7] документально подтвердило, что тяжелая антенатальная или послеродовая анемия любого типа у матери была связана с повышенным риском материнской смертности (СОШ 2,36).

Была выявлена корреляция: новорожденные от матерей с дефицитом железа подвергаются высокому риску развития дефицита железа при рождении. Вместе с тем развитие отдаленных осложнений у детей показало когортное исследование [8], проведенное в Швеции: риск развития у детей расстройств психоневрологического спектра, таких как синдром дефицита внимания, гиперактивность и умственная отсталость, повышался тогда, когда анемия у беременных была выявлена в первые 30 нед. беременности, по сравнению с выявлением анемии после 30 нед. или отсутствием данной патологии (СОШ 1,4 и 2,2 соответственно).

## ДИАГНОСТИКА АНЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность» всем беременным проводят скрининг на выявление анемии с помощью клинического анализа крови при первом визите пациентки, во II и III триместрах беременности<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Нормальная беременность. 2023. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/669_1) (дата обращения: 15.02.2024).

Нормальный уровень гемоглобина в I триместре составляет  $\geq 110$  г/л, в III триместре —  $\geq 105$  г/л. Для подтверждения латентного дефицита железа может быть рекомендовано определение уровня сывороточного ферритина как наиболее точного показателя содержания железа. При диагностике ЖДА у большинства беременных без сопутствующих заболеваний достаточно проверить уровень ферритина в сыворотке. Если уровень низкий ( $< 30$  нг/мл), этого достаточно для подтверждения диагноза дефицита железа. Пограничные уровни сывороточного ферритина могут находиться в диапазоне от 30 до 40 нг/мл при хронических заболеваниях, таких как сахарный диабет, или, наоборот, выше референтных значений — до 100 нг/мл при хронических заболеваниях почек или аутоиммунных заболеваниях, таких как системная красная волчанка или ревматоидный артрит. Это обусловлено тем, что ферритин является маркером воспалительной реакции. Таким образом, пограничные уровни ферритина должны требовать расширенного исследования, включая ферритин, сывороточное железо, общую железосвязывающую способность сыворотки и расчет коэффициента насыщения трансферрина железом. Коэффициент насыщения трансферрина железом ниже 20% свидетельствует о дефиците железа, независимо от того, низкий или нормальный уровень ферритина. Хотелось бы отметить, что у некоторых пациенток с дефицитом железа уровень ферритина в сыворотке может быть в пределах нормы и для диагностики дефицита железа может потребоваться исследование уровня трансферрина сыворотки крови [9]. Это особенно актуально, если есть заболевания воспалительного генеза, которые могут стать причиной повышения уровня ферритина, поскольку он является маркером воспалительной реакции.

Дискуссионным остается вопрос расширенного обследования на дефицит железа у беременных с нормальными показателями гемоглобина с помощью других клинико-лабораторных показателей. Однако можно рассмотреть необходимость проведения расширенного обследования у лиц высокого риска: с ЖДА в анамнезе, сахарным диабетом, курением, ВИЧ-инфекцией, воспалительным заболеванием кишечника, у повторнородящих (особенно с интервалом между беременностями менее 6 мес.), с маточными кровотечениями в анамнезе, индексом массы тела выше или ниже нормального диапазона, у вегетарианок. В пользу проведения скрининга на дефицит железа говорит выполненное в Канаде ретроспективное исследование [10] с участием 44 552 беременных, прошедших пренатальное тестирование. Ферритин проверяли у 59% женщин, в большинстве случаев в I триместре. Уровень ферритина был низким ( $< 30$  нг/мл) примерно у 53% обследованных, пограничным (от 30 до 44 нг/мл) у 25%, нормальным у 20% и выше референтных

значений примерно у 4%. Тяжелый дефицит железа (ферритин  $< 15$  нг/мл) наблюдался у 24%. Базовый клинический анализ крови был проведен только у 75% пациенток. Из тех, кто сдал анализ на гемоглобин, у 8% была анемия (определяемая как снижение уровня гемоглобина  $< 105$  г/л), и только четверть из тех, кто страдал анемией, прошли тест на содержание ферритина.

Специальная группа профилактических служб США (USPSTF) отметила, что определение сывороточного ферритина может иметь ограниченное применение на поздних сроках беременности, так как его концентрация часто снижается с увеличением гестационного возраста, поскольку запасы железа матери используются для обеспечения железом плацентарного и внутриплодового кровообращения [11].

Наиболее полное клинико-лабораторное обследование отражено в клинических рекомендациях<sup>2</sup>: всем пациенткам с анемическим синдромом с целью диагностики ЖДА рекомендуется, кроме выполнения общего (клинического) анализа крови (с оценкой гематокрита, содержания эритроцитов, уровня ретикулоцитов, с определением размеров эритроцитов и среднего содержания) и средней концентрации гемоглобина в эритроцитах), проводить исследование сывороточных показателей обмена железа — ферритина, трансферрина, железосвязывающей способности сыворотки, железа с определением коэффициента насыщения трансферрина железом для верификации абсолютного дефицита железа.

#### ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

У беременных с анемией проводят диагностический поиск. Детали анализа зависят от анамнеза и данных клинико-лабораторного обследования (табл. 1). Например, в клиническом анализе крови может присутствовать микроцитоз, который, однако, является поздним проявлением дефицита железа и может быть вызван также талассемией. Таким образом, отсутствие микроцитоза не исключает, а наличие микроцитоза не подтверждает дефицита железа.

Примеры отличительных признаков, свидетельствующих не в пользу ЖДА, при проведении дифференциальной диагностики ЖДА:

- выраженный микроцитоз (например, средний объем эритроцитов  $< 80$  фл), что указывает на талассемию;
- макроцитоз (средний объем эритроцитов  $> 100$  фл), указывающий на дефицит витамина  $B_{12}$  или фолиевой кислоты либо ретикулоцитоз вследствие гемолиза;
- другие цитопении, такие как тромбоцитопения или нейтропения;
- аномально высокое количество лейкоцитов или тромбоцитов;

**Таблица 1.** Дифференциальная диагностика ЖДА и анемии хронических заболеваний<sup>2</sup>

**Table 1.** Differential diagnosis of IDA and multifactorial anemia<sup>2</sup>

Показатель Indicator	Норма Norm	ЖДА IDA	Анемия хронических заболеваний Multifactorial anemia
Сывороточное железо, мкмоль/л / Serum iron, $\mu\text{mol/L}$	10,7–32,2	↓	↓ N
Общая железосвязывающая способность сыворотки, мкмоль/л Total iron-binding capacity of serum, $\mu\text{mol/L}$	46–90	↑	N или ↓ / N or ↓
Насыщение трансферрина железом, % / Transferrin saturation with iron	17,8–43,3	↓	N ↓ ↑
Ферритин, нг/мл / Ferritin, ng/mL	11,0–306,8	↓	N ↑

<sup>2</sup> Клинические рекомендации. Железодефицитная анемия. 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/669_1) (дата обращения: 21.01.2024).

- аномальная морфология эритроцитов или лейкоцитов;
- неэффективная терапия анемии и др.

Физиологическая анемия беременности является диагнозом исключения, поэтому необходимо выявлять и устранять другие причины анемии.

## ПРОФИЛАКТИКА ЖДА БЕРЕМЕННЫХ

В Российской Федерации согласно клиническим рекомендациям «Нормальная беременность»<sup>1</sup> не рекомендовано рутинно назначать препараты железа беременным при нормальном уровне гемоглобина. При этом пациенткам группы риска развития латентного железодефицита и ЖДА (у которых невозможно устранить причину развития железодефицитного состояния, соблюдающим вегетарианскую или веганскую диету) рекомендовано назначать профилактические дозы лекарственных препаратов железа. В международной практике регламентируется дополнительное обеспечение беременных железом перорально в суточной дозе 27–30 мг на протяжении всей беременности, чтобы компенсировать повышенную потребность в железе во время беременности, — это считается профилактической дозой и соответствует количеству железа в большинстве железосодержащих витаминов для беременных [1]. Такая профилактика позволяет большинству беременных получать железо из железосодержащих пренатальных витаминов. Женщине с массой тела около 55 кг требуется примерно 1 г дополнительного железа в период от зачатия до родов, что включает 300–350 мг для плода и плаценты, 500 мг для увеличения массы материнских эритроцитов и 250 мг для физиологической кровопотери во время родов и в послеродовом периоде [12]. Добавки и препараты железа соответственно должны превышать эту потребность в 1 г, учитывая, что усваивается лишь некоторая часть поступающего железа. Кохрейновский обзор 2015 г., включающий в себя 61 исследование с участием 43 274 женщин, привел к выводам, что «добавки железа значительно снижают риск материнской анемии и дефицита железа во время беременности; положительное влияние данных добавок на другие исходы для матери и ребенка менее очевидно» [13].

## ЛЕЧЕНИЕ ЖДА БЕРЕМЕННЫХ

Препаратом первой линии у большинства беременных с дефицитом железа, особенно диагностированным в I триместре, служит пероральное железо. Стандартным лечением неосложненного дефицита железа (независимо от уровня гемоглобина) является введение железа в дозах, превышающих те, которые содержатся в витаминах и добавках железа для беременных. Лечение дефицита железа, начатое после постановки диагноза, может быть слишком запоздалым, чтобы предотвратить наступление некоторых неблагоприятных последствий. Лечение и коррекция дефицита железа до III триместра являются идеальным условием, поскольку железозависимый нейрогенез у плода максимален в III триместре и в раннем неонатальном периоде, а дефицит железа в этот период, как было отмечено выше, связан с нарушениями нейрокognитивного развития [14].

Пероральные ферропрепараты в зависимости от химического строения можно разделить на препараты двухвалентного железа ( $Fe^{2+}$ ; органические и неорганические соли железа) и трехвалентного железа ( $Fe^{3+}$ ; железосодержащие комплексы — хелаты, такие как протеин сукциниллат и ги-

дроксид полимальтозный комплекс). На сегодняшний день в Российской Федерации представлены железосодержащие препараты, в которых железо содержится в составе разных композиций. Первая группа имеет ряд серьезных побочных эффектов, особенно это относится к сульфату железа, так как он является сильным раздражителем слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и до 70% тех, кому его назначают, сообщают о выраженных нарушениях в работе ЖКТ. Два масштабных метаанализа пероральной терапии железом во время беременности сообщают о высокой частоте побочных эффектов со стороны ЖКТ, таких как боли в эпигастриальной области, запор, понос, тошнота, рвота, взаимодействие с другими лекарственными препаратами и пищей, выраженный металлический привкус, окрашивание эмали зубов и десен [15].  $Fe^{2+}$  поступает в кровь быстрее, чем  $Fe^{3+}$ , вследствие этого неконтролируемого всасывания перегружается транспортная система железа и в сыворотке появляется большое количество несвязанного железа, что обуславливает развитие оксидативного стресса и увеличение количества побочных эффектов. Также в процессе окисления  $Fe^{2+}$  в  $Fe^{3+}$  образуются свободные радикалы, обладающие повреждающим действием.

Более совершенны препараты второй группы, обладающие высокой усвояемостью и лучшей переносимостью. Неионные соединения железа всасываются путем активной контролируемой абсорбции. В отличие от солей  $Fe^{2+}$ , препараты  $Fe^{3+}$  не имеют прооксидантных свойств и лучше переносятся. Современные препараты  $Fe^{3+}$  имеют следующие свойства и преимущества: высокая безопасность, отсутствие риска передозировки, интоксикации и отравлений; отсутствие потемнения десен и зубов; приятный вкус; лучшая переносимость; высокая комплаентность; отсутствие взаимодействия с другими лекарственными средствами и продуктами питания; наличие антиоксидантных свойств [4]. Однако ввиду низкой биодоступности эффективность препаратов  $Fe^{3+}$  также довольно низкая [4, 16].

Особое внимание следует уделить дозам элементарного железа в составе различных препаратов для лечения ЖДА. Поскольку транспорт железа в энтероцит — процесс насыщаемый, т. е. энтероцит не может принять больше железа, чем способна его ферментативная система, использование больших доз железа в препаратах неоправданно. Неконтролируемый прием железосодержащих препаратов может иметь неблагоприятные последствия, так как хроническая перегрузка железом не менее опасна, чем его дефицит. В связи с этим при выборе терапии железодефицита, особенно у беременных, необходимо оценивать дозу элементарного железа в составе препарата. В Российской Федерации принят диапазон доз от 80 до 300 мг элементарного железа. Представленные в настоящее время на отечественном рынке препараты содержат эти рекомендуемые дозы [4]. Существует тенденция к использованию доз нижнего предела этого диапазона, а также к приему через день в связи с признанием того, что более высокие и более частые дозы могут усиливать побочные эффекты без улучшения усвоения железа. В то же время есть доказательства того, что прием препарата через день приводит к увеличению всасывания перорального железа на фоне лучшей переносимости [17]. Таким образом, варианты улучшения переносимости включают увеличение интервала между приемами, переход на жидкие пероральные формы или внутривенное введение железа (во II или III триместре). Также всасывание железа можно улучшить, если



избегать употребления кофе, чая и молока во время приема железосодержащих добавок и препаратов [18].

Вводить препараты железа внутривенно можно беременным, которые не переносят пероральные препараты железа, у кого тяжелая анемия (особенно на поздних сроках беременности) или недостаточное времени для восполнения запасов железа перорально, а также пациенткам с анатомическими особенностями (состояние после бариатрической хирургии или другие заболевания, которые мешают пероральной абсорбции железа — воспалительные заболевания кишечника, такие как болезнь Крона, язвенный колит), и тем, у кого пероральное железо не способствует эффективному повышению уровня гемоглобина и/или ферритина [12]. Внутривенное введение ферропрепаратов не проводится в I триместре. Некоторые эксперты используют внутривенное введение железа во второй половине беременности из-за опасений, что пероральное введение железа не обеспечит развивающийся плод достаточным количеством железа [12]. И наоборот, нежелание некоторых врачей использовать внутривенные препараты железа основано на опасениях возникновения выраженных аллергических реакций.

Все препараты железа для внутривенного введения обладают одинаковой безопасностью и эффективностью, о чем свидетельствуют различные исследования, включая исследования монопрепаратов и прямое сравнение различных препаратов у беременных и небеременных (табл. 2) [19–21].

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ

Ожидаемым ответом на восполнение дефицита железа являются повышение выработки эритроцитов, которое обычно начинается с ретикулоцитоза примерно через 1 нед. после начала терапии, повышение уровня гемоглобина как минимум на 1 г/дл в течение 2–3 нед. и увеличение уровня сывороточного ферритина обычно в течение 3 нед. Реакция на терапию не зависит от пути введения (перорально или внутривенно) и в основном определяется временем, необходимым для включения железа в предшественники эритроцитов и их созревания до зрелых, циркулирующих эритроцитов. Потенциальными причинами отсутствия ответа могут быть несоблюдение режима лечения, снижение абсорбции, продолжающееся кровотечение или причина анемии, отличная от дефицита железа [1].

У беременных, получающих пероральные препараты железа, проверяют уровень гемоглобина и количество ретикулоцитов через 2–3 нед. после начала терапии. Если ожидаемый ответ наступил и пероральный препарат железа хорошо переносится, его прием можно продолжать на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде [26].

### НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ПЕРОРАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

Многие доступные в настоящее время пероральные препараты железа характеризуются низкой комплаентностью из-за непереносимости, наличия побочных эффектов и противопоказаний. Внутривенное введение препаратов железа инвазивно, может быть болезненно, требует наблюдения за пациентом и сопряжено с риском развития анафилаксии.

Идеальный пероральный препарат железа должен отвечать следующим требованиям:

- ♦ обладать высокой биодоступностью, т. е. терапевтической эффективностью, быть удобным в применении;
- ♦ не вступать во взаимодействие с пищей и лекарствами, минимально влиять на работу ЖКТ и не вызывать или иметь низкую частоту побочных эффектов.

В рамках поиска такого лекарственного средства большой клинический интерес представляет уникальный в своем роде СидерАЛ® Форте — специализированный продукт лечебно-профилактического питания при анемии, инновационный легкоусвояемый источник железа. В отличие от классических препаратов перорального железа он создан на основе сукросомального железа (СЖ). Инновационная сукросомальная технология позволяет быстро и в 100% объеме доставить пирофосфат железа в орган-мишень, избегая типичных побочных эффектов традиционных препаратов солей Fe<sup>2+</sup> и комплексов Fe<sup>3+</sup>.

Сукросомы — микроскопические сферические частицы, пузырьки (диаметром 20–30 нм), заполненные жидкостью. Каждая сукросома состоит из трех слоев: внутреннего, среднего и наружного.

Внутренний слой представлен ядром, которое содержит активное вещество — пирофосфат железа (Fe<sup>3+</sup>), который, имея высокую тропность к трансферрину, обеспечивает полноценную доставку железа всем клеткам организма независимо от регулирующих патологических воспалительных процессов.

**Таблица 2.** Преимущества и недостатки перорального и внутривенного приема препаратов железа [22–25]

**Table 2.** Benefits and drawbacks of taking iron orally versus intravenous administration [22–25]

Форма введения Administration type	Преимущества Benefits	Недостатки Drawbacks
Железо для приема внутрь Oral iron supplement	Эффективно для большинства пациентов; низкий риск серьезных побочных эффектов; очень низкие начальные затраты / Effective for most patients; low risk of severe adverse events; very low initial costs	Часто возникают побочные эффекты со стороны ЖКТ; может быть недостаточным при тяжелой анемии; может потребоваться введение в течение нескольких месяцев; общие затраты могут быть выше / Frequent side effects from the GIT; may be insufficient in severe anemia; administration may take several months; the total costs may be higher
Внутривенное введение железа / Intravenous iron administration	Эффективно для большинства пациентов; более быстрая коррекция анемии и устранение симптомов; возможность введения больших доз (до 1000 мг элементарного железа) за одну инфузию; отсутствие побочных эффектов со стороны ЖКТ / Effective for most patients; faster anemia correction and elimination of symptoms; possibility of administering large doses (up to 1000 mg of elemental iron) in one infusion; no side effects from the GIT	Требуется контролируемая внутривенная инфузия; редкие случаи аллергических или инфузионных реакций; требуются оборудование и персонал для лечения аллергических или инфузионных реакций; первоначальные затраты могут быть выше / Controlled intravenous infusion is required; rare cases of allergic or infusion reactions; equipment and personnel are required to treat allergic or infusion reactions; the initial costs may be higher

*Средний слой* — липосомальный — образован бислоидной липидной мембраной (оболочкой), которая состоит из молекул тех же природных фосфолипидов, что и клеточные мембраны.

*Сукрестор* — оболочка из эфира сахарозы — покрывает липосомальную оболочку снаружи. Присутствие сукрестора позволяет СЖ быть устойчивым к кислой среде желудка и проходить через него в неизменной форме без побочных эффектов, вызванных взаимодействием железа со слизистой оболочкой желудка и кишечника.

Механизмы усвоения липосом были раскрыты в серии экспериментальных и клинических исследований, выполненных в 1970–1980-е годы. Липосомы состоят из природных липидов, поэтому нетоксичны и биodeградируемы. Это «транспортные средства» для доставки лечебных агентов в орган-мишень. До недавнего времени все уникальные свойства СидерАЛ® Форте объясняли липосомальной структурой, не придавая значения сукрестору. Однако в ходе научных исследований было выявлено, что сукрестор имеет большое значение в обеспечении устойчивости липосомы, защищая ее от действия желудочного сока. Тем самым обеспечивается высокая биодоступность наночастицы. Ученые предложили дать новое название липосоме, «обернутой» в сукрестор, — «сукросома». Технология производства СЖ и сам термин «сукросомальное железо» были запатентованы компанией-производителем СидерАЛ® Форте. Основной фармакологической особенностью и преимуществом этой формы является оригинальный механизм всасывания. При поступлении в ЖКТ СЖ не идентифицируется, так как находится в защитном окружении сукросомы. Преодолев желудочный барьер, наносфера достигает тонкого кишечника, где полностью абсорбируется через парацеллюлярные и трансцеллюлярные пути с помощью М-клеток, которые контролируют поступление макромолекулярных комплексов, обладающих чужеродными для организма антигенными свойствами на всем протяжении тонкого кишечника. Они поглощают сукросому путем эндоцитоза, при этом оставляя содержимое наносферы без каких-либо изменений. Затем через базальную мембрану сукросома передается макрофагу, который с лимфой доставляет ее в печень. В клетках печени происходит биodeградация сукросомы и высвобождение  $Fe^{3+}$ , которое депонируется в составе ферритина и используется в дальнейшем для построения гема (в костном мозге). Железо в сукросоме становится более устойчивым в организме, так как изолировано от повреждающих воздействий внешних условий, в частности от разрушения в ЖКТ или взаимодействия с химическими веществами, и, в свою очередь, не оказывает общего токсического действия на организм [27–29].

Запатентованная сукросомальная технология позволяет избежать побочных эффектов, распространенных при приеме препаратов железа: изжоги, раздражения кишечника, расстройства стула (запор, понос), окрашивания слизистой оболочки ротовой полости и эмали зубов.

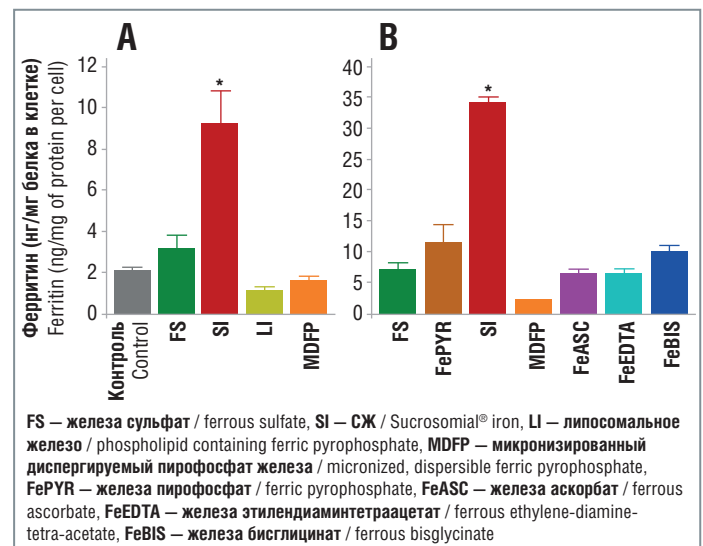
Сукросомальное® железо характеризуется высокой биодоступностью, меньшими побочными эффектами и хорошей переносимостью, что делает его предпочтительным для пациентов с непереносимостью традиционных (двух- и трехвалентных) пероральных или внутривенных форм железа. Так, в экспериментах *in vitro* показано, что введение СЖ увеличивало содержание ферритина в клетках САСО-2 в 3 и 3,5 раза по сравнению с сульфатом железа и фос-

фолипидами, содержащими пирофосфат железа (рис. 2А) [30], а также другими соединениями железа (рис. 2В) [31].

Была доказана эффективность лечения СЖ по сравнению с внутривенным введением железа в популяции больных с хронической болезнью почек и анемией [33]. Также для пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника пероральное введение СЖ эффективно в лечении анемии и улучшении качества жизни. Эти пилотные исследования [34–37] предоставляли фактические данные, подтверждающие терапевтическое применение СЖ для лечения ЖДА.

В исследовании [38] применения СЖ в гинекологической практике продемонстрирована высокая клиническая эффективность препарата у пациенток с обильными менструальными кровотечениями с минимумом побочных эффектов и высокой приверженностью терапии. Следует отметить, что в 2016 г. проведенное в Российской Федерации исследование [39] по применению СЖ в дозе 30 мг у беременных показало также высокую клиническую эффективность в нормализации феррокинетических показателей, улучшении качества жизни беременных и улучшении перинатальных исходов.

Анализ имеющихся данных подтверждает, что пероральный прием СЖ является эффективным вариантом лечения дефицита железа, который лучше переносится, чем пероральные соли железа; также была продемонстрирована эффективность с меньшими рисками у пациентов, обычно получающих препараты железа внутривенно (например, при хронической болезни почек, онкологических заболеваниях, после бариатрической хирургии). Таким образом, СЖ может рассматриваться как средство первой линии, особенно для пациентов с непереносимостью или неэффективностью лечения солями железа, а также как альтернатива внутривенному лечению железом для начальной и/или поддерживающей терапии у различных групп пациентов (табл. 3) [32].



**Рис. 2.** Биодоступность соединений железа при работе с клеточной культурой САСО-2. Пояснения в тексте (адаптировано по [32]).

Данные представлены как среднее  $\pm$  SEM, \* —  $p < 0,001$  при сравнении СЖ с другими соединениями железа

**Fig. 2.** Bioavailability of iron compounds when working with CACO-2 cell culture. Explanations in the text (adapted from [32]).

Data are mean  $\pm$  SEM, \*  $p < 0,001$  SI vs other iron compounds

Таблица 3. Сравнительная характеристика пероральных ферропрепаратов

Table 3. Comparative characteristics of oral iron products

Характеристика Characteristics	Fe <sup>2+</sup>	Fe <sup>3+</sup>	Fe <sup>3+</sup>
	<i>Сульфат, фумарат, глюконат</i> Sulfate, fumarate, gluconate	<i>Гидроксид полимальтоз- ный комплекс / Hydroxide polymaltose complex</i>	<i>Сукросомальное® железо</i> Sucrosomal® iron
Биодоступность Bioavailability	4,6-14,6%	1,7-4,1%	Около 100% / Approx. 100%
	Fe <sup>2+</sup> поступает в кровь быстрее Fe <sup>3+</sup> , вследствие этого неконтролируемого всасывания перегружается транспортная система железа и в сыворотке образуется большое количество несвязанного металла, что ведет к возникновению оксидативно-гостресса и увеличению количества побочных эффектов. Также в процессе окисления Fe <sup>2+</sup> в Fe <sup>3+</sup> образуются свободные радикалы, оказывающие повреждающее действие / Fe <sup>2+</sup> enters the bloodstream faster than Fe <sup>3+</sup> , as a result of this uncontrolled absorption, the iron transport system is overloaded and a large amount of unbound iron is formed in the serum, which leads to oxidative stress and an increase in the side effects number. Also, during the Fe <sup>2+</sup> oxidation, free radicals are formed in Fe <sup>3+</sup> , which have a damaging action	Неионные соединения железа всасываются путем активной контролируемой абсорбции. В отличие от солей Fe <sup>2+</sup> препараты Fe <sup>3+</sup> не имеют прооксидантных свойств и лучше переносятся Non-ionic iron compounds are absorbed by active controlled absorption. Unlike Fe <sup>2+</sup> salts, Fe <sup>3+</sup> products do not have prooxidant properties and are better tolerated	Инновационная сукросомальная технология позволяет быстро и в 100% объеме доставить пиррофосфат железа до органа-мишени, избегая типичных побочных эффектов традиционных препаратов солей Fe <sup>2+</sup> и комплексов Fe <sup>3+</sup> . При поступлении в просвет тонкого кишечника сукросомы, содержащие железо, проникают в М-клетки тонкого кишечника путем эндоцитоза и транспортируются в лимфу. С током лимфы они попадают в печень, где Fe <sup>3+</sup> высвобождается из сукросомальной оболочки и включается в активный метаболизм The innovative sucrosomal technology allows to deliver iron pyrophosphate to the target organ quickly and in full volume, avoiding the typical adverse events of standard products of Fe <sup>2+</sup> salts and Fe <sup>3+</sup> complexes. Upon entry into the small intestine lumen, sucrosomes containing iron penetrate into the small intestine M cells by endocytosis and are transported to the lymph. They enter the liver with the lymph flow, where Fe <sup>3+</sup> is released from the sucrosomal membrane, thus included in active metabolism
Частота побочных эффектов со стороны ЖКТ Frequency of side effects from the GIT	20-35% (металлический привкус во рту, потемнение зубов и десен, диспепсия — тошнота, рвота, запор, диарея) / 20-35% (dysgeusia, tooth and gum discoloration, dyspepsia — nausea, vomiting, constipation, diarrhea)	10-15% (диспепсические реакции) / 10-15% (dyspeptic reactions)	Отсутствуют Absent
Эффективность / Efficacy	Обеспечивают более быстрый эффект в дозах 100-200 мг/сут / Provide a faster effect in doses of 100-200 mg/day	Требует более длительного и высокодозированного лечения (200-300 мг/сут) Require longer and high-dose treatment (200-300 mg / day)	Высокая эффективность. В дозе 30 мг/сут сравнимо с парентеральными формами введения / High efficacy. Parenteral forms of administration at a dose of 30 mg/day
Эффективность при анемии хронических заболеваний Efficacy in multifactorial anemia	Малозффективны. Имеют гепцидин-зависимый механизм доставки железа / Ineffective. Hepcidin-dependent mechanism of iron delivery		Высокоэффективно. Имеет гепцидин-независимый механизм доставки железа / Highly effective. Hepcidin-independent mechanism of iron delivery
Количество приемов Number of dosages	2 р/сут 2 times a day	3 р/сут 3 times a day	1 р/сут Once daily
Взаимодействие с едой и лекарствами Interaction with food and medicines	Всасывание железа ухудшается при одновременном приеме с антацидами и некоторыми продуктами (кофе, чай, яйца и молоко) / Iron absorption worsens when taken simultaneously with antacids and certain products (coffee, tea, eggs and milk)	Не взаимодействует с компонентами пищи Does not interact with food components	Не взаимодействует с компонентами пищи и лекарствами Does not interact with food components and medicines
Приверженность лечению Adherence to treatment	Низкая Low	Средняя Moderate	Высокая High

Кроме того, присутствие в продукте линейки СидерАЛ® — СидерАЛ® Инт. витаминов С и В<sub>12</sub> обеспечивает дополнительное положительное воздействие на организм. Доказано, что витамин В<sub>12</sub> играет важную роль в гемопозе, являясь фактором активации фолиевой кислоты, которая в свою очередь участвует в синтезе ДНК в эритроцитах. Витамин С обладает антиоксидантными свойствами, защищает клетки и ткани от повреждающего действия свободных радикалов, препятствует окислению жирных кислот, увеличивает усвоение железа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анемия во время беременности увеличивает риск развития различных акушерских и перинатальных осложнений. Применение пероральных солей железа для терапии данной патологии связано с побочными эффектами со стороны ЖКТ, что ставит под угрозу соблюдение беременными режима лечения, а внутривенное введение железа, которое противопоказано в I триместре, является более дорогостоящей и логистически сложной альтернативой и небезопасно ввиду риска развития реакции гиперчув-



ствительности. Назначение СидерАЛ® Форте, имеющего уникальные структурные, физико-химические и фармако-кинетические характеристики, высокую клиническую эффективность и, что немаловажно, безопасность с позиции доказательной медицины, играет важную роль в достижении терапевтического эффекта, что позволяет рекомендовать его применение с профилактической и лечебной целью во время беременности и в послеродовом периоде [40]. Прием этого специализированного продукта для лечебно-профилактического питания в клинической практике во время и вне гестации показал хорошую комплаентность и переносимость. ▲

### Литература / References

- Anemia in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 233. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):e55–e64. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004477.
- Breyman C. Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Semin Hematol.* 2015;52(4):339–347. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2015.07.003.
- Bothwell T.H. Iron requirements in pregnancy and strategies to meet them. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(1 Suppl):257S–264S. DOI: 10.1093/ajcn/72.1.257S.
- Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия беременных: профилактика и лечение. РМЖ. *Мать и дитя.* 2018;26(2(1)):59–64. [Dobrokhotova Yu.E., Bakhareva I.V. Iron deficiency anemia of pregnant women: prevention and treatment. RMJ]. 2018;2(1):59–64 (in Russ.).
- Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Анемия беременных. Рациональная профилактика. Докладная база. Актуальные вопросы женского здоровья. 2022;(1):50–56. DOI: 10.46393/2713122X\_2022\_1\_50. [Dobrokhotova Yu.E., Markova E.A. Anemia of pregnant women. Rational prevention. The evidence base. *Topical Issues of Women's Health.* 2022;(1):50–56 (in Russ.). DOI: 10.46393/2713122X\_2022\_1\_50.
- Shi H., Chen L., Wang Y. et al. Severity of Anemia During Pregnancy and Adverse Maternal and Fetal Outcomes. *JAMA Netw Open.* 2022;5(2):e2147046. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.47046.
- Daru J., Zamora J., Fernández-Félix B.M. et al. Risk of maternal mortality in women with severe anaemia during pregnancy and post partum: a multilevel analysis. *Lancet Glob Health.* 2018;6(5):e548–e554. DOI: 10.1016/S2214-109X(18)30078-0.
- Wiegiersma A.M., Dalman C., Lee B.K. et al. Association of Prenatal Maternal Anemia With Neurodevelopmental Disorders. *JAMA Psychiatry.* 2019;76(12):1294–1304. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2019.2309.
- Auerbach M., Abernathy J., Juul S. et al. Prevalence of iron deficiency in first trimester, nonanemic pregnant women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(6):1002–1005. DOI: 10.1080/14767058.2019.1619690.
- Teichman J., Nisenbaum R., Lausman A., Sholzberg M. Suboptimal iron deficiency screening in pregnancy and the impact of socioeconomic status in a high-resource setting. *Blood Adv.* 2021;5(22):4666–4673. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021004352.
- Cantor A.G., Bougatsos C., Dana T. et al. Routine iron supplementation and screening for iron deficiency anemia in pregnancy: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2015;162(8):566–576. DOI: 10.7326/M14-2932.
- Achebe M.M., Gafter-Gvili A. How I treat anemia in pregnancy: iron, cobalamin, and folate. *Blood.* 2017;129(8):940–949. DOI: 10.1182/blood-2016-08-672246.
- Peña-Rosas J.P., De-Regil L.M., Garcia-Casal M.N., Dowswell T. Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;2015(7):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub5.
- MacQueen B.C., Christensen R.D., Ward D.M. et al. The iron status at birth of neonates with risk factors for developing iron deficiency: a pilot study. *J Perinatol.* 2017;37(4):436–440. DOI: 10.1038/jp.2016.234.
- Tolkien Z., Stecher L., Mander A.P. et al. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117383. DOI: 10.1371/journal.pone.0117383.
- Атаджанян А.С., Зайнулина М.С., Малаховская Е.А. Сравнительная эффективность внутривенных и таблетированных препаратов железа у беременных с анемией. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2019;68(2):23–32. DOI: 10.17816/JOWD68223-32. [Atajanyan A.S., Zaynulina M.S., Malakhovskaya E.A. Comparative efficiency of intravenous and oral iron preparations in anemic pregnant women. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2019;68(2):23–32 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD68223-32.
- Мартьянов А.И., Малявин А.Г., Лукина Е.А. и др. Резолюция Совета экспертов «Железодефицитная анемия». *Терапия.* 2023;5:142–147. DOI: 10.18565/therapy.2023.5.142-147. [Martynov A.I., Malyavin A.G., Lukina E.A. et al. Resolution of the Expert council "Iron-deficiency anemia". *Therapy.* 2023;5:142–147 (in Russ.). DOI: 10.18565/therapy.2023.5.142-147.
- Pavord S., Daru J., Prasanna N. et al.; BSH Committee. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol.* 2020;188(6):819–830. DOI: 10.1111/bjh.16221.
- Tariq N., Ayub R., Khan W.U. et al. Parenteral iron therapy in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized controlled trial. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2015;25(3):193–197.
- Sultan P., Bampoe S., Shah R. et al. Oral vs intravenous iron therapy for postpartum anemia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(1):19–29.e3. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.12.016.
- Wesström J. Safety of intravenous iron isomaltoside for iron deficiency and iron deficiency anemia in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2020;301(5):1127–1131. DOI: 10.1007/s00404-020-05509-2.
- Гоззард Д. Когда требуется насыщение высокими дозами внутривенного железа? Оценка новых методов лечения. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение.* 2014;4:105–115. [Gozzard D. When is high-dose intravenous iron repletion needed? Assessing new treatment options. *Obstetrics and gynecology. News, Opinions, Training.* 2014;4:105–115 (in Russ.).
- Тютюнник В.Л. Современные принципы лекарственной терапии железодефицитной анемии у беременных. *Мать и дитя.* 2016;1(4). [Электронный ресурс.] URL: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Sovremennye-principy-lekarstvennoi-terapii-zhelezodeficitnoi-anemii-u-beremennyh.html?ysclid=lsdkxf7a0875543071>. (дата обращения: 21.01.2024). [Tyutyunnik V.L. Modern principles of drug therapy for iron deficiency anemia in pregnant women. *Mat' i ditya.* 2016;1(4). (Electronic resource.) URL: <https://ru.aig-journal.ru/articles/Sovremennye-principy-lekarstvennoi-terapii-zhelezodeficitnoi-anemii-u-beremennyh.html?ysclid=lsdkxf7a0875543071> (in Russ.) (access date: 21.01.2024)].
- Моисеев С.В. Внутривенные препараты железа в лечении железодефицитной анемии. *Фарматека.* 2015;20:78–82. [Moiseev S.V. Intravenous iron supplements in the treatment of iron deficiency anemia. *Pharmateca.* 2015;20:78–82 (in Russ.).
- Liles A.M. Intravenous Versus Oral Iron for Treatment of Iron Deficiency in Non-hemodialysis-dependent Patients With Chronic Kidney Disease. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69(14):1206–1211.
- Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Михайлова О.И., Дубровина Н.В. Оценка эффективности терапии железодефицитной анемии у беременных препаратом Мальтофер. *Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология.* 2017;26:4–10. [Tyutyunnik V.L., Kan N.E., Mikhailova O.I., Dubrovina N.V. Evaluation of Effectiveness of Iron-Deficiency Anemia Therapy during Pregnancy by Maltofer. *Effektivnaya farmakoterapiya. Akusherstvo i ginekologiya.* 2017;26:4–10 (in Russ.).
- Вялов С.С. Эффективность и безопасность липосомального железа в лечении анемии после резекции желудка или кишечника. *Клиническая фармакология и терапия.* 2016;25(4):42–46. [Vyalov S.S. Efficacy and safety of liposomal iron in the treatment of anemia after gastric or intestine resection. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;25(4):42–46 (in Russ.).
- Malhotra J., Garg R., Malhotra N., Agrawal P. Oral Liposomal Iron: A Treatment Proposal for Anemia. *World J Anemia.* 2017;1(4):1–6.
- Кононова И.Н., Карева Е.Н., Доброхотова Ю.Э. Активный метаболит 4-го поколения фолиевой кислоты Quatrefolic® и микроинкапсулированное микроинкапсулированное железо Lipofer®: инновационные подходы в восполнении дефицита фолиевой кислоты и железа у женщин. *Обзор литературы. РМЖ. Мать и дитя.* 2022;5(1):18–27. DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27. [Kononova I.N., Kareva E.N., Dobrokhotova Yu.E. Fourth-generation folic acid active metabolite Quatrefolic® and micronized, microencapsulated iron Lipofer®: innovative approaches for iron and folic acid deficiencies in women (a review). *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2022;5(1):18–27 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-1-18-27.
- Tarantino G., Brilli E., Zambito Y. et al. Sucrosomial® iron: A new highly bioavailable oral iron supplement. *Blood.* 2015;126:4561–4562.
- Brilli E., Romano A., Fabiano A. et al. Sucrosomial® technology is able to promote ferric iron absorption: Pre-clinical and clinical evidences. *Blood.* 2016;128:3618.
- Gómez-Ramírez S., Brilli E., Tarantino G., Muñoz M. Sucrosomial® Iron: A New Generation Iron for Improving Oral Supplementation. *Pharmaceuticals (Basel).* 2018;11(4):97. DOI: 10.3390/ph11040097.
- Visciano B., Nazzaro P., Tarantino G. et al. Liposomal iron: a new proposal for the treatment of anemia in chronic kidney disease. *G Ital Nefrol.* 2013;30(5):gin/30.5.7 (in Italian). PMID: 24402627.
- Орешко Л.С., Соловьёва Е.А. Анемические проявления при синдроме мальабсорбции и их коррекция. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2016;1-2:2–5. [Oreshko L.S., Solovyova E.A. Anemic manifestations of malabsorption syndrome and their correction. *Gastroenterologiya Sankt-Peterburga.* 2016;1-2:2–5 (in Russ.).
- 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. *Клиническая медицина.* 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 sucrosomal 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.

36. Antunes C.V., Chebli L., Ribeiro T. et al. Treatment of Iron Deficiency Anemia With Oral Liposomal Iron in IBD: A Pilot Study Evaluating the Efficacy and Safety. *AJG.* 2019;114:S5–S6. DOI: 10.14309/01.ajg.0000613044.04856.81.

37. Минушкин О.Н., Иванова О.И., Евсиков А.Е. Новые технологии лечения железодефицитных анемий. Эффективная фармакотерапия. 2022;18(42):64–68. DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-64-68.

[Minushkin O.N., Ivanova O.I., Evsikov A.E. New Technologies for the Treatment of Iron Deficiency Anemia. *Effective pharmacotherapy.* 2022;18(42):64–68 (in Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-42-64-68.

38. Кононова И.Н., Доброхотова Ю.Э., Карева Е.Н. и др. 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.

[Kononova I.N., Dobrokhotova Yu.E., Kareva E.N. et al. Evaluation of the sucrosomal 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.

39. Радзинский В.Е., Ордянец И.М., Побединская О.С. Железодефицитная анемия как фактор риска плацентарной недостаточности и перинатальных осложнений. *Акушерство и гинекология.* 2016;12:125–130. DOI: 10.18565/aig.2016.12.125-30.

[Radzinsky V.E., Ordyanets I.M., Pobedinskaya O.S. Iron deficiency anemia is a risk factor for placental insufficiency and perinatal complications. *Obstetrics and Gynecology.* 2016;12:125–130 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2016.12.125-30.

40. Antoine E., Mehedintu C., Mitran M., Diculescu D. Sucrosomial® iron effectiveness in recovering from mild and moderate iron-deficiency anemia in the postpartum period. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2023;23(1):360. DOI: 10.1186/s12884-023-05658-7.

## 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.

**Романовская Валентина Валерьевна** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0413-5431.

**Нариманова Метанат Рафиговна** — 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 0000-0003-0677-2952.

**Контактная информация:** Романовская Валентина Валерьевна, e-mail: valentinaromano2005@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 30.11.2023.**

**Поступила после рецензирования 20.12.2023.**

**Принята в печать 15.01.2024.**

## 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.

**Valentiva V. Romanovskaya** — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0413-5431.

**Metanat R. Narimanova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

**Contact information:** Valentiva V. Romanovskaya, e-mail: valentinaromano2005@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 30.11.2023.**

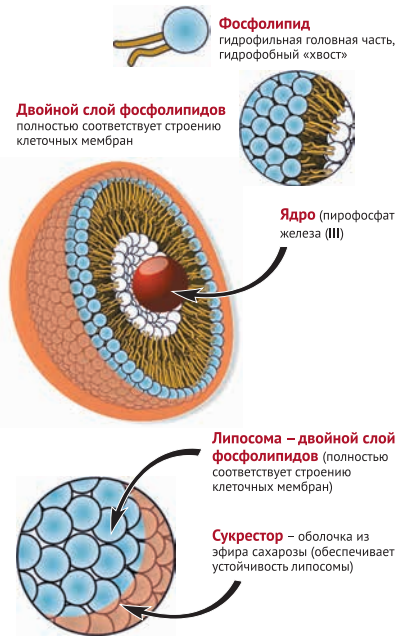
**Revised 20.12.2023.**

**Accepted 15.01.2024.**

**СидерАЛ®**  
**ФОРТЕ** пиррофосфат железа (III)  
 в сукросоме

**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>**

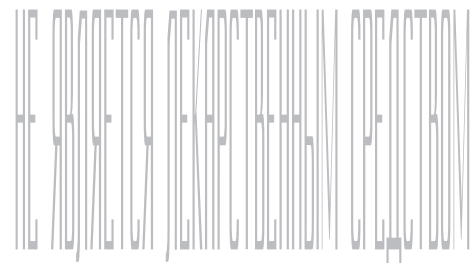
**Уникальные физико-химические  
 и фармакокинетические характеристики  
 сукросомы обеспечивают  
 Сукросомальному® железу<sup>2,3</sup>:**

- 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. Стуклов, Н.Д. Кислый. Учебник по гематологии – 2-е издание – М.: Практическая медицина, 2022, стр. 161.  
 3. Н.И. Стуклов, 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.



DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-5

## Современный взгляд на ведение пациенток с полипами эндометрия

А.С. Хачатрян<sup>1</sup>, Ю.Э. Доброхотова<sup>2</sup>, И.Ю. Ильина<sup>2</sup>, С.Н. Казанцев<sup>2</sup><sup>1</sup>Ереванский государственный медицинский университет, Ереван, Армения<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Доброкачественные пролиферативные процессы эндометрия на сегодняшний день остаются актуальной проблемой в гинекологии. Одним из вариантов пролиферативных процессов эндометрия являются полипы эндометрия (ПЭ), частота встречаемости которых может достигать 25–35%. ПЭ обычно представляют собой доброкачественные образования, но в редких (2–13%) случаях могут приводить к развитию аденокарциномы эндометрия. В обзоре рассмотрены этиология, патогенез, факторы риска, методы диагностики и подходы к лечению ПЭ. В настоящее время общепринятым является мнение о многофакторном происхождении ПЭ. К факторам риска образования ПЭ относят ожирение, артериальную гипертензию, длительный прием препаратов менопаузальной гормональной терапии в циклическом режиме, терапию тамоксифеном. Большинство авторов сходятся в том, что необходимо проведение полипэктомии под контролем гистероскопии в связи с рисками малигнизации. Важным в диагностике ПЭ является проведение гистологического исследования, которое позволяет определить наличие атипии. Однако хирургическое лечение не предотвращает появление рецидивов, что указывает на необходимость поиска патогенетически обоснованных методов профилактики рецидивирования ПЭ. На сегодняшний день является актуальным вопрос выбора тактики ведения пациенток в послеоперационном периоде, направленной на профилактику рецидивирования ПЭ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** полипы эндометрия, гистероскопия, полипэктомия, бесплодие, гормональное лечение, рецидивы полипов эндометрия, рак эндометрия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Хачатрян А.С., Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Казанцев С.Н. Современный взгляд на ведение пациенток с полипами эндометрия. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):35–40. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-5.

## Modern view on the patient management with uterine polyps

A.S. Khachatryan<sup>1</sup>, Yu.E. Dobrokhotova<sup>2</sup>, I.Yu. Ilyina<sup>2</sup>, S.N. Kazantsev<sup>2</sup><sup>1</sup>Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi, Yerevan, Armenia<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

Nowadays, the presence of benign endometrial proliferations remains as an urgent matter in gynecology. Among these proliferations are uterine polyps (UPs), which have an incidence rate ranging from 25 to 35%. While UPs are typically benign, in rare cases (2–13%) they can contribute to the development of endometrial cancer. This review aims to explore the etiology, pathogenesis, risk factors, diagnostic methods, and treatment approaches associated with UPs. Currently, it is widely accepted that UPs have a multifactorial origin. Several risk factors for UPs have been identified, including obesity, hypertension, long-term use of cyclic menopausal hormone therapy, and tamoxifen therapy. Most researchers concur that hysteroscopic polypectomy is crucial due to the potential risk of malignancy. In the diagnosis of UPs, histological examination plays an important role in identifying the presence of atypia. However, it is important to note that surgical intervention does not guarantee the prevention of recurrent cases, highlighting the necessity for the development of pathogenetically justified methods to prevent UP recurrence. As of today, the relevant issue is the choice of patient management tactics in the postoperative period aimed at preventing UPs recurrence.

**KEYWORDS:** uterine polyps, hysteroscopy, polypectomy, infertility, hormonal treatment, uterine polyp recurrence, endometrial cancer.

**FOR CITATION:** Khachatryan A.S., Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu., Kazantsev S.N. Modern view on the patient management with uterine polyps. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(1):35–40 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-5.

### ВВЕДЕНИЕ

Доброкачественные процессы эндометрия на сегодняшний день остаются актуальной проблемой в гинекологии. С одной стороны, это влияние на фертильность, с другой — возмозжные онкологические риски, которые особенно повышаются в периоды менопаузального перехода и постменопаузы. Известно, что рак тела матки за последнее десятилетие значительно чаще стал встречаться и в настоящее время достигает высоких показателей

в структуре онкогинекологических заболеваний в Российской Федерации [1].

Одним из вариантов патологии эндометрия являются полипы эндометрия (ПЭ), которые определяют как доброкачественные очаговые образования эндометрия, состоящие из желез, фиброзированной стромы и кровеносных сосудов<sup>1</sup>.

В связи с высокой частотой встречаемости — 25–35% — они занимают ведущее место в структуре внутриматочной патологии [2].

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Полипы эндометрия. 2023. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/764\\_1](https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/764_1) (дата обращения: 05.11.2023).



## Этиология и патогенез ПЭ

К факторам риска образования ПЭ относят ожирение, артериальную гипертензию, длительный прием препаратов менопаузальной гормональной терапии (МГТ) в циклическом режиме, терапию тамоксифеном [3–5]. ПЭ часто сочетаются с другими гинекологическими заболеваниями (миома матки, эндометриоз). Известно, что в 23–27% случаев ПЭ могут формироваться на фоне имеющегося хронического эндометрита. Данный факт указывает на значимость хронического воспалительного процесса, который может рассматриваться в качестве одного из звеньев патогенеза<sup>1</sup>. Также существует мнение, что формирование ПЭ может быть связано с влиянием эстрогенов. Данное мнение подтверждается результатами исследования, указывающими на то, что при ПЭ отмечается повышенное количество рецепторов эстрогенов (РЭ) в железистых клетках полипа, по сравнению с нормальным эндометрием, и снижение экспрессии рецепторов прогестерона (РП) А и В [6].

Что касается МГТ в циклическом режиме как одного из факторов риска образования ПЭ, то, по мнению Г.Е. Чернухи и соавт. [7], частота формирования ПЭ в большей степени связана с типом и количеством эстрогенов и прогестагена, например, прогестаген с высокой антиэстрогенной активностью может служить профилактикой образования ПЭ.

Помимо этого, роль в развитии ПЭ отводят гену *Bax*, который вызывает апоптоз. Проведенный анализ ПЭ показал повышенное соотношение белков Bcl-2/*Bax*, что может способствовать формированию и росту ПЭ [6, 7].

За последние годы появились результаты исследований, указывающие на роль в формировании ПЭ таких факторов, как гормонезависимая пролиферация, воспаление, сниженный апоптоз, патологический неангиогенез, нарушения иммунного статуса в эндометрии [6, 8–10]. То есть отмечается автономный рост ПЭ за счет повышенной продукции факторов роста, снижения уровня апоптоза [9, 10].

Несмотря на многочисленные исследования, основные причины формирования ПЭ так и остались неизвестными. На сегодняшний день принято придерживаться мнения о многофакторном происхождении ПЭ, с включением генетических, воспалительных, гормональных и ятрогенных причин [11].

## Классификация ПЭ

Полипсы эндометрия могут быть одиночными, множественными, размер их может значительно варьировать от 5 мм до размера полости матки. По клиническому течению ПЭ могут быть бессимптомными, в таких случаях они становятся находкой при проведении УЗИ органов малого таза, а могут приводить к аномальным маточным кровотечениям (АМК), бесплодию и тазовым болям [6]. В классификации опухолей тела матки, разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), ПЭ относят к опухолеподобным заболеваниям без подразделения на какие-либо категории: ПЭ эндометрия и ПЭ с атипией<sup>1</sup> [12]. В соответствии с классификацией ВОЗ (2014) [12] выделяют 5 основных морфологических типов ПЭ: гиперпластические, атрофические, функциональные, смешанные и аденомиоматозные. Существует еще одна классификация, основанная на гистологическом строении, согласно которой выделяют железистые, железисто-фиброзные, фи-

брозные, аденоматозные ПЭ<sup>1</sup> [13, 14]. Кроме того, выделяют редкие формы ПЭ, в структуре которых определяют плоскоклеточную метаплазию, муцинозную, цилиарную, а также гиперпластическую папиллярную пролиферацию [15–18]. ПЭ могут быть доброкачественными или злокачественными, в некоторых случаях могут быть ассоциированы с раком эндометрия.

## Клиническая картина ПЭ

Как уже было сказано, ПЭ могут иметь бессимптомное течение и стать находкой при обследовании у 10–15% женщин в популяции [19]. По мнению разных авторов, такая случайная выявляемость может достигать 62%<sup>1</sup> [20]. ПЭ являются наиболее часто патологической находкой в полости матки и обычно представляют собой доброкачественные образования, но в редких (2–13%) случаях могут приводить к развитию аденокарциномы эндометрия [6].

У части пациенток основной причиной обращения к врачу становятся маточные кровотечения. Среди пациенток с АМК ПЭ обнаруживаются в 7,8–34,9% случаев [21].

Нередко ПЭ сочетаются с гиперплазией эндометрия. Известно, что наличие ПЭ может увеличивать риск развития рака эндометрия, однако частота его развития зависит от размеров и количества ПЭ, наличия или отсутствия сопутствующих факторов риска и может варьировать от 1 до 4,9% [22].

Известно, что АМК увеличивают риск развития злокачественных изменений в ПЭ в 10 раз по сравнению с женщинами с бессимптомным течением ПЭ. Данный вывод был сделан по результатам исследований E. Ferrazzi et al. [23]. J. Wang et al. [24] сообщили, что риск малигнизации ПЭ у женщин с бессимптомным течением определяется размером самого полипа. Так, при ПЭ больше 18 мм риск малигнизации значительно возрастает [6, 11]. Кроме того, риск малигнизации выше у пациенток в постменопаузальном периоде, а частота малигнизации может варьировать, по данным разных авторов, от 1 до 9% [11].

При наличии ПЭ нередко у пациенток имеется бесплодие и привычное невынашивание беременности. Так, у 32% пациенток, участвовавших в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), были обнаружены ПЭ [11]. Одна из причин ненаступления беременности заключается в том, что ПЭ служат механическим препятствием для имплантации, ведут к нарушению рецептивности эндометрия и процессов децидуализации [4, 25]. Известно, что полипэктомия повышает вероятность наступления беременности более чем в 2 раза как при проведении ЭКО, так и в естественном цикле [25, 26].

## Диагностика ПЭ

Ультразвуковое исследование органов малого таза служит первой линией диагностики ПЭ, его лучше проводить в раннюю фолликулярную фазу менструального цикла. При УЗИ ПЭ могут определяться как гиперэхогенные образования с четкими, ровными контурами. Чувствительность УЗИ составляет от 50 до 96%, а специфичность — от 53 до 100% [27, 28]. Дополнительное использование доплерометрии увеличивает вероятность диагностики в связи с тем, что при этом можно выявить сосуд, питающий ПЭ. В данном случае чувствительность метода увеличивается до 91–97%, а специфичность — до 95–100%<sup>1</sup> [29].

У пациенток постменопаузального возраста с АМК и при толщине эндометрия  $\geq 5$  мм повышена вероятность малигнизации эндометрия и требуется проведение дообследования [30, 31].

На наш взгляд, спорным является утверждение, что с целью проведения дифференциальной диагностики между ПЭ и субмукозной миомой матки необходимо проведение соногистерографии, которую некоторые авторы определяют как наиболее точный метод диагностики состояния эндометрия. Однако чувствительность данного метода составляет 90,7–100%, а специфичность — 91,1–100%<sup>1</sup> [28].

«Золотым стандартом» в диагностике ПЭ является проведение гистероскопии с последующим гистологическим исследованием эндометрия, которое служит окончательным методом в диагностике ПЭ и позволяет определить наличие атипии<sup>1</sup>.

## Лечение ПЭ

Несмотря на общепринятое мнение о неэффективности гормонального лечения ПЭ в качестве самостоятельного, некоторые авторы указывают на возможность проведения консервативного лечения у пациенток с ПЭ, включающего гормональную терапию, в частности прогестиновые препараты и комбинированные оральные контрацептивы (КОК) [22]. Результаты исследований указывают на то, что гормональная терапия может привести к регрессии полипов и улучшению клинических симптомов. Однако при наличии ПЭ больших размеров, наличии атипии или при неэффективности гормональной терапии следует рекомендовать пациенткам проведение гистероскопии или полипэктомии [22].

По мнению большинства авторов, для лечения ПЭ не рекомендуется проведение гормональной терапии, включающей прогестагены и КОК, в качестве самостоятельного лечения в пред- и послеоперационном периодах<sup>1</sup>.

Существует мнение, что есть категория пациенток с ПЭ, которые не нуждаются в проведении полипэктомии. При этом на тактику ведения влияют такие характеристики, как отсутствие клинических проявлений ПЭ, отсутствие беременностей в анамнезе, что указывает на низкий риск малигнизации, размер и количество полипов. Так, например, при атрофических ПЭ менее 10 мм в диаметре, при отсутствии клинических проявлений у женщин в постменопаузе возможно наблюдение без проведения инвазивного вмешательства. При наличии малигнизированных полипов и распространенности процесса рекомендовано проведение гистерэктомии. Иногда данная тактика применяется при наличии множественных рецидивирующих ПЭ, но только у женщин в постменопаузе и только после обсуждения тактики с пациенткой [15].

Надо отметить, что на сегодняшний день большинство специалистов склоняются к мнению, что наличие ПЭ является показанием к проведению гистероскопии и полипэктомии в связи с тем, что нередко ПЭ сопровождаются АМК, часто ассоциированы с бесплодием и всегда есть риск малигнизации [2].

Проведение биопсии эндометрия или кюретажа стенок полости матки без визуального контроля с помощью гистероскопии не рекомендуется, так как чувствительность данных манипуляций очень низкая, всего 10%. Выполняемые

вслепую процедуры не позволяют получить адекватные образцы ткани и могут быть причиной диагностических ошибок [11, 25].

Единственным эффективным методом хирургического лечения ПЭ у пациенток всех возрастных групп является гистероскопическая полипэктомия. Кроме того, учитывая частоту сочетания ПЭ с гиперпластическими процессами эндометрия, у пациенток всех возрастных групп очевидна целесообразность исследования окружающего эндометрия [21].

Таким образом, проведение полипэктомии и биопсии эндометрия рекомендуется пациенткам репродуктивного периода с АМК, бесплодием, при наличии факторов риска малигнизации, а также всем женщинам в пери- и постменопаузальном периоде с обязательным проведением гистологического исследования<sup>1</sup> [2, 25, 27, 28]. Результаты исследований указывают на то, что частота наступления беременности увеличивается после выполнения полипэктомии под контролем гистероскопии [32].

Известно, что частота развития рецидивов ПЭ после проведения полипэктомии под контролем гистероскопии составляет  $17,9 \pm 6,3\%$ , поэтому вопрос о необходимости лечения в послеоперационном периоде с целью уменьшения риска развития рецидива ПЭ является актуальным [1, 33].

Много споров ведется вокруг дальнейшей тактики лечения пациенток после полипэктомии под контролем гистероскопии. Большинство специалистов считают, что пациентки, у которых оказались доброкачественные ПЭ, не требуют дополнительных назначений, а только подлежат диспансерному наблюдению с гинекологическим обследованием и УЗИ органов малого таза. Не стоит рутинно после удаления ПЭ назначать прогестагены, КОК, а также проводить антибактериальную терапию с целью снижения риска рецидивов ПЭ<sup>1</sup>. Достаточно проведения внутриматочной резекции при удалении полипа, особенно у женщин в постменопаузальном периоде, так как данная манипуляция является безопасным методом, значительно снижающим риск рецидива внутриматочного полипа [34]. Однако надо отметить, что не всегда есть условия для проведения гистерорезектоскопии, и определен риск проведения данной манипуляции, особенно у пациенток пожилого возраста, присутствует. Мнение специалистов о том, что после удаления ПЭ не требуется назначения дополнительного лечения, основано на том, что большинство полипов состоит из незрелого эндометрия, не отвечающего на гормонотерапию [35]. Однако данный вопрос остается спорным в связи с результатами других многочисленных исследований.

Так, имеется мнение, что после удаления ПЭ целесообразно назначать гормональную терапию для предупреждения рецидивов заболевания. Было показано, что постгистероскопическая гормонотерапия прогестероном оказывает благоприятный клинический эффект при лечении ПЭ, поскольку она может эффективно предотвращать рецидивы ПЭ, устраняя некоторые этиопатогенетические факторы, которые приводят к развитию ПЭ, повышать уровень гемоглобина и уменьшать толщину эндометрия [36]. Например, левоноргестрелсодержащая внутриматочная система (ЛНГ-ВМС), введенная сразу после проведения полипэктомии под контролем гистероскопии, приводит к уменьшению частоты разви-

тия рецидивов ПЭ, на фоне данного лечения отмечается повышение уровня гемоглобина, снижается толщина эндометрия по данным УЗИ органов малого таза [37]. В работе [7] частота рецидивов ПЭ у пациенток, которым не проводили в послеоперационном периоде гормональную терапию, составила 17,1%, а в группе, где пациенткам вводили ЛНГ-ВМС, не было выявлено ни одного случая рецидива ПЭ. При исследовании эндометрия у пациенток в данном наблюдении оказалось, что через 1 год воздействия левоноргестрела (ЛНГ) на эндометрий уровень экспрессии РЭ был в 3 раза ниже, а РП — в 11 раз ниже по сравнению с исходными значениями ( $p < 0,001$ ). По результатам данного исследования был сделан вывод, что локальное воздействие ЛНГ, которое приводит к снижению экспрессии РЭ и РП, подавлению пролиферации железистого компонента эндометрия, предотвращает рецидивы ПЭ [7].

Л.Ю. Багдасарян и соавт. [38] рекомендуют после полипэктомии, проведенной пациенткам репродуктивного возраста, при решении вопроса о тактике их дальнейшего ведения ориентироваться на уровень экспрессии РП. Так, пациенткам, планиующим беременность, с высоким уровнем экспрессии РП целесообразно назначать дидрогестерон 20 мг с 5-го по 25-й день менструального цикла. Пациенткам, не планиующим беременность и имеющим высокий уровень РП, с целью контрацепции и профилактики рецидивов ПЭ необходимо рекомендовать прием КОК. Пациенткам постменопаузального возраста рекомендуется динамическое наблюдение в течение 24 мес., а именно УЗИ с доплерометрией, причем при высокой экспрессии РЭ и РП 1 раз в 6 мес., при низкой — 1 раз в 12 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря совершенствованию применяемых методов, а также результатам, полученным в ходе исследований, изменился взгляд на патогенез ПЭ. Однако, несмотря на многочисленные работы, направленные на выявление причин развития ПЭ и их рецидивирования после полипэктомии, остается много нерешенных вопросов. Большинство авторов сходятся в том, что необходимо проведение полипэктомии под контролем гистероскопии в связи с рисками малигнизации. Но мнения расходятся в отношении необходимости проведения гормональной терапии в послеоперационном периоде с целью уменьшения вероятности развития рецидива ПЭ. В настоящее время единственным рекомендованным методом лечения ПЭ является хирургический, который, к сожалению, не предотвращает появление рецидивов. Это указывает на отсутствие стойкого эффекта хирургического лечения, а также на необходимость поиска патогенетически обоснованных методов профилактики рецидивирования ПЭ.

Таким образом, остается актуальным вопрос выбора тактики ведения пациенток в послеоперационном периоде, направленной на профилактику рецидивирования ПЭ. Необходимо также окончательно решить вопрос о проведении гормональной и антибактериальной терапии в послеоперационном периоде, так как при удалении ПЭ не устраняются те факторы, которые привели к их развитию. Данная тема остается актуальной и требует дальнейшего изучения и поиска новых путей лечения ПЭ.

## Литература / References

1. Клинышкова Т.В., Турчанинов Д.В., Фролова Н.Б. Клинико-эпидемиологические аспекты рака тела матки с позиции профилактики рецидивирования гиперплазии. Акушерство и гинекология. 2020;1:135–140. DOI: 10.18565/aig.2020.1.135-140. [Klinyshkova T.V., Turchaninov D.V., Frolova N.B. Clinical and epidemiological aspects of uterine cancer from the perspective of preventing recurrence of hyperplasia. Obstetrics and gynecology. 2020;1:135–140 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2020.1.135-140.
2. Свиридова Н.И., Максимов С.Н. Анализ распространенности и структуры полипов эндометрия в репродуктивном периоде. Акушерство и гинекология. 2020;S4:193–194. [Sviridova N.I., Maksimov S.N. Analysis of the prevalence and structure of endometrial polyps in the reproductive period. Obstetrics and gynecology. 2020;S4:193–194 (in Russ.)].
3. Nijkang N.P., Anderson L., Markham R., Manconi F. Endometrial polyps: pathogenesis, sequelae and treatment. SAGE Open Med. 2019;7:2050312119848247. DOI: 10.1177/2050312119848247.
4. Tanos V., Berry K.E., Seikkula J. et al. The management of polyps in female reproductive organs. Int J Surg. 2017;43:7–16. DOI: 10.1016/j.ijso.2017.05.012.
5. Jokubkiene L., Sladkevicius P., Valentin L. Transvaginal ultrasound examination of the endometrium in postmenopausal women without vaginal bleeding. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016;48(3):390–396. DOI: 10.1002/uog.15841.
6. Доброхотова Ю.Э., Якубова К.К. Микробиота репродуктивного тракта и гиперпластические процессы эндометрия (обзор литературы). РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;10:14–16. [Dobrohotova Yu.E., Yakubova K.K. Microbiota of the reproductive tract and hyperplastic processes of the endometrium (literature review). RMJ. Medical review. 2018;10:14–16 (in Russ.)].
7. Чернуха Г.Е., Иванов И.А., Думановская М.Р. К вопросу о гормональной чувствительности полипов эндометрия и эффективности применения левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы в качестве метода вторичной профилактики. Акушерство и гинекология. 2020;6:65–71. DOI: 10.18565/aig.2020.6.65-71. [Chernuha G.E., Ivanov I.A., Dumanovskaya M.R. On the issue of hormonal sensitivity of endometrial polyps and the effectiveness of the use of levonorgestrel containing intrauterine system as a method of secondary prevention. Obstetrics and gynecology. 2020;6:65–71 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2020.6.65-71.
8. Демакова Н.А. Молекулярно-генетические характеристики пациенток с гиперплазией и полипами эндометрия. Научный результат. Медицина и фармация. 2018;4(2):26–39. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4. [Demakova N.A. Molecular and genetic characteristics of patients with hyperplasia and endometrial polyps. Research Result. Medicine and Pharmacy. 2018;4(2):26–39 (in Russ.)]. DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-2-0-4.
9. Багдасарян Л.Ю., Пономарев В.В., Карахалис Л.Ю. и др. Факторы, влияющие на развитие полипов эндометрия. Кубанский научный медицинский вестник. 2018;25(2):25–28. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-25-28. [Bagdasaryan L.Yu., Ponomarev V.V., Karakhalis L.Yu. et al. Factors influencing the development of endometrial polyps. Kuban Scientific Medical Bulletin. 2018;25(2):25–28 (in Russ.)]. DOI: 10.25207/1608-6228-2018-25-2-25-28.
10. Пономаренко И.В., Демакова Н.А., Алтухова О.Б. Молекулярные механизмы развития гиперпластических процессов эндометрия. Научные ведомости. Фармация. 2016;19(240):17–22. [Ponomarenko I.V., Demakova N.A., Altuhova O.B. Molecular mechanisms of development of endometrial hyperplastic processes. Nauchnyye vedomosti. Farmatsiya. 2016;19(240):17–22 (in Russ.)].
11. Габидуллина Р.И., Смирнова Г.А., Зарипова А.Ш. и др. Полипы эндометрия: состояние проблемы и предикция. Практическая медицина. 2023;21(2):21–25. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-21-25.



- [Gabidullina R.I., Smirnova G.A., Zaripova A.Sh. et al. Endometrial polyps: the state of the problem and the prediction. Practical medicine. 2023;21(2):21–25 (in Russ.]. DOI: 10.32000/2072-1757-2023-2-21-25.
12. Kurman R.J., Carcanglu M.L., Herrington C.S. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4<sup>th</sup> ed. Lyon: IARC Press; 2014.
13. Кондриков Н.И., Баринаева И.В. Патология матки. Руководство для врачей. М.: Практическая медицина; 2019.
- [Kondrikov N.I., Barinova I.V. Pathology of the uterus. A guide for doctors. M.: Prakticheskaya meditsina; 2019 (in Russ.].
14. Maplica A., Euscher E.D. Biopsy Interpretation of the Uterine Cervix and Corpus. 2<sup>nd</sup> ed. Wolter Kluwer; 2015.
15. Казачков Е.Л., Воропаева Е.Е., Рогозина А.А. Полипы эндометрия: современная морфологическая классификация (обзор литературы). Уральский медицинский журнал. Онкоморфология. 2017;4(148):73–77.
- [Kazachkov E.L., Voropaeva E.E., Rogozina A.A. Endometrial polyps: modern morphological classification (literature review). Ural'skiy meditsinskiy zhurnal. Onkomorfologiya. 2017;4(148):73–77 (in Russ.].
16. Kenny S.L., McCluggage W.G. Adenomyomatous Polyp of the Endometrium. With Prominent Epithelioid Smooth Muscle Differentiation: Report of Two Cases of a Hitherto Undescribed Lesion. Int J Surg Pathol. 2014;22(4):358–363. DOI: 10.1177/1066896913499630.
17. Jeon S.J., Lee J.I., Lee M. et al. Endometrial polyp surveillance in premenopausal breast cancer patients using tamoxifen. Obstet Gynecol Sci. 2017;60(1):26–31. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.1.26.
18. Kutuk M.S., Goksef B.P. A postmenopausal woman developed a giant endometrial polyp during Raloxifene treatment. J Obstet Gynaecol. 2011;31(7):672. DOI: 10.3109/01443615.2011.
19. Clark T.J., Stevenson H. Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated? Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017;40:89–104. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.005.
20. Elfayomy A.K., Soliman B.S. Risk Factors Associated with the Malignant Changes of Symptomatic and Asymptomatic Endometrial Polyps in Premenopausal Women. J Obstet Gynaecol India. 2015;65(3):186–192. DOI: 10.1007/s13224-014-0576-6.
21. Ярин Г.Ю., Люфт Е.В., Вильгельми И.А. Опыт дифференцированного подхода к хирургическому лечению полипов эндометрия. Сибирское медицинское обозрение. 2020;1(121):78–83. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-78-83.
- [Yarin G.Yu., Lyuft E.V., Vil'gel'mi I.A. Experience of a differentiated approach to surgical treatment of endometrial polyps. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2020;1(121):78–83 (in Russ.]. DOI: 10.20333/2500136-2020-1-78-83.
22. Фархан Т., Нвилати А.Э., Аль-Фархан А., Роджер А. Гиперпластические процессы эндометрия, полипы и рак: исследование взаимосвязи и последствий. Norwegian journal of development of the international science. 2023;107:30–33.
- [Farhan T., Nvilati A.E., Al-Farhan A., Rodzher A. Endometrial hyperplastic processes, polyps and cancer: a study of the relationship and consequences. NJD iScience. 2023;107:30–33 (in Russ.].
23. Ferrazzi E., Zupi E., Leone F.P. et al. How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(3):235.e1–235.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2008.09.876.
24. Wang J.H., Zhao J., Lin J. Opportunities and risk factors for premalignant and malignant transformation of endometrial polyps: management strategies. J Minim Invasive Gynecol. 2010;17(1):53–58. DOI: 10.1016/j.jmig.2009.10.012.
25. Vitale S.G., Haimovich S., Laganà A.S. et al. Endometrial polyps. An evidence-based diagnosis and management guide. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;260:70–77. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.017.
26. Munro M.G. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity. Fertil Steril. 2019;111(4):629–640. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.02.008.
27. Sanin-Ramirez D., Carriles I., Graupera B. et al. Two-dimensional transvaginal sonography vs saline contrast sonohysterography for diagnosing endometrial polyps: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020;56(4):506–515. DOI: 10.1002/uog.22161.
28. Vroom A.J., Timmermans A., Bongers M.Y. et al. Diagnostic accuracy of saline contrast sonohysterography in detecting endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019;54(1):28–34. DOI: 10.1002/uog.20229.
29. Cogendez E., Eken M.K., Bakal N. et al. The role of transvaginal power Doppler ultrasound in the differential diagnosis of benign intrauterine focal lesions. J Med Ultrason (2001). 2015;42(4):533–540. DOI: 10.1007/s10396-015-0628-2.
30. Xue H., Shen W.J., Zhang Y. Pathological pattern of endometrial abnormalities in postmenopausal women with bleeding or thickened endometrium. World J Clin Cases. 2022;10(7):2159–2165. DOI: 10.12998/wjcc.v10.i7.2159.
31. Jo H.C., Baek J.C., Park J.E. et al. Clinicopathologic Characteristics and Causes of Postmenopausal Bleeding in Older Patients. Ann Geriatr Med Res. 2018;22(4):189–193. DOI: 10.4235/agmr.18.0042.
32. Bosteels J., van Wessel S., Weyers S. et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD009461. DOI: 10.1002/14651858.
33. Кумарова Н.Н., Ахметкалиева Т.К. Результаты гистероскопических вмешательств в лечении полипов эндометрия. Инновации. Наука. Образование. 2021;30:1449–1452.
- [Kumarova N.N., Ahmetkalieva T.K. Results of hysteroscopic interventions in the treatment of endometrial polyps. Innovatsii. Nauka. Obrazovaniye. 2021;30:1449–1452 (in Russ.].
34. Vahdat M., Mousavi A.S., Kaveh M. et al. Hysteroscopic polypectomy with endometrial resection preventing the recurrence of endometrial polyps: A single-blinded randomized clinical trial. Caspian J Intern Med. 2022;13(2):393–397. DOI: 10.22088/cjim.13.2.393.
35. Макаренко М.В., Говсеев Д.А., Гридчин С.В. и др. Определение уровня экспрессии рецепторов стероидных гормонов в полипах эндометрия у женщин в постменопаузальный период. Здоровье женщины. 2018;1(127):61.
- [Makarenko M.V., Govseyev D.A., Gridchin S.V. et al. Determination of the level of expression of steroid hormone receptors in endometrial polyps in postmenopausal women. Zdorov'ye zhenshchiny. 2018;1(127):61 (in Russ.].
36. Доброхотова Ю.Э., Каранашева А.Х. Аномальные маточные кровотечения репродуктивного и пременопаузального периода: современные алгоритмы обследования и лечения. Актуальные вопросы женского здоровья. 2022;1:8–12. DOI: 10.46393/2713122X\_2022\_1\_8.
- [Dobrokhotova Yu.E., Karanashева A.Kh. Abnormal uterine bleeding of the reproductive and premenopausal period: modern algorithms for examination and treatment. Topical Issues of Women's Health. 2022;1:8–12 (in Russ.]. DOI: 10.46393/2713122X\_2022\_1\_8.
37. Shen Y., Feng W., Yang J., Yi J. Effect of Hysteroscopic Polypectomy Combined with Mirena Placement on Postoperative Adverse Reactions and Recurrence Rate of Endometrial Polyps: Based on a Large-Sample, Single-Center, Retrospective Cohort Study. Biomed Res Int. 2022;2022:1232495. DOI: 10.1155/2022/1232495.
38. Багдасарян Л.Ю., Пономарев В.В., Дряева Л.Г., Карахалис Л.Ю. Морфологические и иммуногистохимические особенности полипов эндометрия в разновозрастных группах. Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. 2020;8(1):30–37. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-11004.
- [Bagdasaryan L.Yu., Ponomarev V.V., Dryaeva L.G., Karakhalis L.Yu. Morphological and immunohistochemical features of endometrial polyps in different ages groups. Obstetrics and Gynecology: News, Opinions, Training. 2020;8(1):30–37 (in Russ.]. DOI: 10.24411/2303-9698-2020-11004.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Хачатрян Азнар Сааковна** — к.м.н., преподаватель кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ЕГМУ им. М. Герацци; 0025; Армения, г. Ереван, ул. Корюна, д. 2; ORCID iD 0009-0000-2767-8995.

**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.

**Ильина Ирина Юрьевна** — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

**Казанцев Сергей Николаевич** — к.м.н., ассистент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4997-7782.

**Контактная информация:** Хачатрян Азнар Сааковна, e-mail: [aznardoc@yahoo.com](mailto:aznardoc@yahoo.com).

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 13.11.2023.

**Поступила после рецензирования** 04.12.2023.

**Принята в печать** 25.12.2023.

**ABOUT THE AUTHORS:**

**Aznar S. Khachatryan** — C. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Yerevan State Medical University after Mkhitar Heratsi; 2, Koryuna str., Yerevan, 0025, Armenia; ORCID iD 0009-0000-2767-8995.

**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.

**Irina Yu. Ilina** — 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 0000-0001-8155-8775.

**Sergei N. Kazantsev** — 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 0000-0002-4997-7782.

**Contact information:** Aznar S. Khachatryan, e-mail: [aznardoc@yahoo.com](mailto:aznardoc@yahoo.com).

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

**There is no conflict of interest.**

**Received** 13.11.2023.

**Revised** 04.12.2023.

**Accepted** 25.12.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-6

# Влияние дроспиренонсодержащего контрацептива на состояние кожи у женщин с регулярным менструальным циклом

Л.В. Сапрыкина, М.Р. Нариманова

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

## РЕЗЮМЕ

**Введение:** комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются одним из наиболее популярных методов контрацепции. Помимо предупреждения беременности, доказаны другие положительные, непротивопоказательные эффекты препаратов. Однако в ряде случаев прием КОК сопровождается появлением *acne vulgaris* (AV) или ухудшением его течения, что может привести к отказу от лечения.

**Цель исследования:** изучить влияние КОК (20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона (ДРСП)) на состояние кожи у молодых женщин с регулярным менструальным циклом.

**Материал и методы:** выполнено проспективное исследование, в которое было включено 18 пациенток репродуктивного возраста (средний возраст  $20,67 \pm 0,46$  года) с регулярным менструальным циклом, обратившихся за консультацией с целью подбора контрацептива. Из них у 11 имелись проявления AV легкой и средней степени тяжести. Пациенткам был рекомендован прием ДРСП-содержащего КОК 1 р/сут перед сном с 1-го дня менструального цикла в течение 28 дней подряд (1 цикл) — всего 6 циклов. До начала лечения, а также через 3 и 6 мес. после начала приема КОК оценивали состояние кожи и показатели опросника о качестве жизни больных с AV (Acne-specific Quality of Life Questionnaire, Acne-QoL).

**Результаты исследования:** количество пациенток без AV или с улучшением через 3 и 6 мес. лечения было 12 (66,67%) и 18 (100%) соответственно. По сравнению с исходным уровнем отмечено статистически значимое снижение показателя Acne-QoL с 68 (63–80) до 40 (36–50) и 5 (10–17) через 3 и 6 мес. соответственно ( $p < 0,05$ ). Отмечалась хорошая переносимость ДРСП-содержащего КОК. Нежелательные явления, самостоятельно нивелировавшиеся и не потребовавшие отмены препарата, были зарегистрированы в двух (11,1%) наблюдениях.

**Заключение:** применение ДРСП-содержащего КОК (20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП) у женщин с регулярным менструальным циклом улучшает состояние кожи (уменьшает количество и выраженность AV) и уменьшает показатель Acne-QoL.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** акне, дроспиренон, этинилэстрадиол, репродуктивный период, регулярный менструальный цикл, *acne vulgaris*, опросник, качество жизни.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Сапрыкина Л.В., Нариманова М.Р. Влияние дроспиренонсодержащего контрацептива на состояние кожи у женщин с регулярным менструальным циклом. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):41–44. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-6.

## Drospirenone-containing contraceptive effect on the skin condition in women with a regular menstrual period

L.V. Saprykina, M.R. Narimanova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Background:** combined oral contraceptives (COCs) are one of the most popular methods of contraception. Apart from pregnancy prevention, it has proven other positive non-contraceptive effects. However, there are cases of *acne vulgaris* (AV) manifestation during COCs intake or its course worsens, which can lead to treatment refusing.

**Aim:** to study the COCs effect (20  $\mu$ g ethinyl estradiol (EE) and 3 mg drospirenone (DRSP)) on the skin condition of young women with a regular menstrual period.

**Patients and Methods:** a prospective study was performed, which included 18 female patients of reproductive age (mean age  $20.67 \pm 0.46$  y.o.) with a regular menstrual period who sought medical advice to select a contraceptive. Of these, 11 had mild to moderate AV manifestations. The female patients were recommended to take DRSP-containing COC once daily before bedtime from the 1<sup>st</sup> day of the menstrual period for 28 straight days (1 period) — a total of 6 periods. Before the treatment initiation, as well as 3 and 6 months after the COCs intake start, the skin condition and indicators of the Acne-specific Quality of Life Questionnaire (Acne-QoL) of female patients with AV were evaluated.

**Results:** the number of female patients without AV or with improvement after 3 and 6 months of treatment was 12 (66.67%) and 18 (100%), respectively. Compared with the baseline, there was a statistically significant decrease in Acne-QoL from 68 (63–80) to 40 (36–50) and 5 (10–17) after 3 and 6 months, respectively ( $p < 0.05$ ). The good tolerability of DRSP-containing COC was also noted. Adverse events that were independently eliminated and did not require drug withdrawal were recorded in two (11.1%) cases.

**Conclusion:** the use of DRSP-containing COC (20  $\mu$ g EE and 3 mg DRSP) in women with a regular menstrual period improves skin condition (reduces the amount and severity of AV) and reduces Acne-QoL.

**KEYWORDS:** acne, drospirenone, ethinyl estradiol, reproductive period, regular menstrual period, *acne vulgaris*, questionnaire, quality of life.

**FOR CITATION:** Saprykina L.V., Narimanova M.R. Drospirenone-containing contraceptive effect on the skin condition in women with a regular menstrual period. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(1):41–44 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-6.



## ВВЕДЕНИЕ

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) являются одним из наиболее популярных методов контрацепции [1]. Помимо предупреждения беременности, доказаны другие положительные, неконтрацептивные эффекты КОК, например профилактика злокачественных заболеваний, уменьшение выраженности дисменореи и т. д. [2, 3]. Использование КОК по показаниям, не связанным с контрацепцией, является использованием off-label. Однако применение препаратов в таких случаях регламентировано рядом клинических рекомендаций, например, руководством по лечению синдрома поликистозных яичников (СПЯ) рекомендовано применение комбинированной гормональной контрацепции у пациенток с нарушениями менструального цикла и клиническими проявлениями гиперандрогемии (гирсутизм и акне (*acne vulgaris*, AV))<sup>1</sup>. Кроме того, применение КОК, содержащих дроспиренон (ДРСП), у пациенток с AV регламентировано клиническими рекомендациями по ведению этой категории пациенток [4].

Применение КОК для нивелирования проявлений гиперандрогемии обосновано тем, что низкие и микродозы этинилэстрадиола (ЭЭ) снижают уровень андрогенов в сыворотке крови за счет повышения уровня глобулина, связывающего половые стероиды, и таким образом уменьшают биодоступность эндогенных андрогенов. Прогестины с антиандрогенной активностью конкурентно ингибируют связывание андрогенов с рецепторами. Таким образом, применение КОК приводит к двойному антагонизму в отношении эффектов эндогенных андрогенов [5].

Несмотря на доказанное положительное влияние КОК на течение AV, у ряда пациенток вызывает опасение возможное появление воспалительных и невоспалительных элементов на фоне применения гормональной контрацепции, что может привести к отказу от использования препаратов [6]. Особенно актуальны эти опасения в связи с данными о появлении AV у пациенток, ранее не имевших проблем с кожей, или об ухудшении течения AV, в том числе при приеме КОК с гестагенами, обладающими антиандрогенной активностью [7]. Кроме того, исследования о положительном влиянии КОК на течение AV, как правило, были выполнены с участием пациенток с СПЯ (с нарушением менструального цикла, гирсутизмом), у которых был ожидаем положительный антиандрогенный эффект приема контрацептивов на состояние кожи [8, 9].

**Цель исследования:** изучить влияние КОК (20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП) на состояние кожи у молодых женщин с регулярным менструальным циклом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России в период с сентября 2022 г. по август 2023 г. выполнено проспективное исследование. В исследование были последовательно включены 18 женщин репродуктивного возраста (от 18 до 25 лет, средний возраст  $20,67 \pm 0,46$  года) с регулярным менструальным циклом, обратившихся за консультацией по поводу контрацепции. Помимо пожеланий высокой надежности контрацептива у пациенток были требования относительно отсутствия отрицательного влияния на мас-

су тела, состояние кожи. Никто из пациенток ранее КОК не принимал.

**Критерии включения:** заинтересованность в контрацепции, регулярный менструальный цикл, отсутствие гирсутизма, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

**Критерии невключения:** наличие противопоказаний к приему КОК, ожирение 1–3-й степени, заинтересованность в беременности в ближайшие 6 мес. после включения в исследование, курение, использование лекарственных препаратов для лечения AV в течение 6 мес. до включения в исследование.

**Критерии исключения:** предстоящие объемные оперативные вмешательства с длительной иммобилизацией; обширная травма; мигрень с очаговой неврологической симптоматикой; диагностика во время приема КОК других заболеваний, являющихся противопоказанием к применению гормональных контрацептивов; решение применять системные антибиотики для лечения AV.

У 11 (61,1%) женщин на момент обращения было AV легкой и средней степени тяжести с длительностью заболевания от 4 до 10 лет. Из них у 9 (82%) пациенток высыпания преимущественно были локализованы на лице (щеки, подбородок, скулы), у 2 (18%) — на лице и лопатках. У 3 (17%) пациенток практически отсутствовала связь течения AV с менструальным циклом, у 8 (73%) элементы AV появлялись или течение заболевания ухудшалось за 3–7 дней до начала менструации. Системную антибиотикотерапию никто из пациенток не применял. Локальную терапию по поводу AV применяли все пациентки ( $n=11$ , 100%), эффект от терапии сохранялся 2–3 мес., последний курс был за 6 и более месяцев до начала приема КОК

Других клинических проявлений гиперандрогемии (алопеция, гирсутизма) у пациенток не было. Исследование уровня гормонов крови не проводили.

Перед началом приема препарата пациентки с AV заполняли опросник о качестве жизни больных с акне (Acne-specific Quality of Life Questionnaire, Acne-QoL)<sup>2</sup>. Опросник предполагает самостоятельную оценку самовосприятия (чувство неловкости, ощущение непривлекательности, неудовлетворенность собственной внешностью и т. д.; 5 вопросов), социального функционирования (знакомство с людьми, общение и т. д.; 4 вопроса), эмоциональной сферы (раздражение респондента из-за необходимости тратить время на чистку и уход за лицом, беспокойство или озабоченность тем, что лекарства действуют недостаточно быстро, что необходимо всегда иметь маскирующее средство под рукой и т. д.; 5 вопросов) и симптомов акне (количество образований, уровень беспокойства, связанного с образованием рубцов, жирность кожи и т. д.; 5 вопросов) по шкале от 0 (минимальная выраженность) до 6 (максимальная выраженность). Максимальная оценка — 114.

Пациенткам был рекомендован прием КОК (Димиа®, «Гедеон Рихтер», Венгрия) 1 р/сут перед сном с 1-го дня менструального цикла в течение 28 дней подряд (1 цикл). Каждая конвалюта КОК содержит 28 таблеток — 24 активные таблетки (20 мкг ЭЭ и 3 мг ДРСП) и 4 таблетки плацебо.

Было проведено 6 последовательных циклов лечения, в течение которых пациентки находились под наблюдением.

<sup>1</sup> Клинические рекомендации. Синдром поликистозных яичников. М.; 2021. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/258_2) (дата обращения: 02.02.2024).

<sup>2</sup> Acne-specific Quality of Life Questionnaire (Acne-QoL). (Electronic resource.) URL: [https://www.anzctr.org.au/AnzctrAttachments/Steps11and12/376709-\(Uploaded-11-01-2019-20-05-40\)-Study-related%20document.pdf](https://www.anzctr.org.au/AnzctrAttachments/Steps11and12/376709-(Uploaded-11-01-2019-20-05-40)-Study-related%20document.pdf) (access date: 02.02.2024).

Переносимость препарата, субъективную оценку состояния кожи, динамику показателей Acne-QoL определяли в ходе визитов на момент включения в исследование и через 3 и 6 циклов.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS Statistica. Количественные показатели Acne-QoL представлены как медиана (Me) и межквартильный интервал (interquartile range, IQR). Для оценки различий показателей Acne-QoL на фоне терапии использовали критерий U Манна — Уитни для малых выборок. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам были даны рекомендации по уходу за кожей (бережное очищение, увлажнение с использованием средств дерматокосметики, исключение комедогенных веществ).

Все женщины хорошо переносили прием КОК Димиа® и завершили шестимесячный курс лечения.

На этапе включения в исследование без AV было 7 пациенток, через 3 мес. применения КОК проявления AV отсутствовали у 8 пациенток (+14,29%), через 6 мес. — у 12 (+71,43%). При этом из 10 пациенток, у которых сохранялись высыпания через 3 мес. после начала терапии, улучшение (уменьшение жирности кожи и выраженности AV) отметили 4 (40%). Через 6 мес. все 6 (100%) оставшихся пациенток с высыпаниями также указали на аналогичную положительную динамику (см. рисунок).

У женщин с регулярным менструальным циклом с AV без других проявлений гиперандрогемии возможной причиной AV выступает периферическая гиперандрогения — гиперчувствительность рецепторов андрогенов, выявленных в себоцитах и кератиноцитах, или гиперактивность ферментов, метаболизирующих андрогены в этих клетках [10].

До 80% женщин (в том числе с нормальным уровнем андрогенов) отмечают ухудшение течения AV — увеличение количества невоспалительных и воспалительных высыпаний — во II фазе цикла. Причем это чаще встречается у молодых женщин (78%), чем у подростков (52,8%). Ухудшение течения обусловлено как влиянием прогестерона на состояние кожи, так и микроотеком кожи (приводящим к сужению устья сально-волосяного фолликула), и, как следствие, нарушением оттока кожного сала. Патогенетически это состояние объясняется стимуляцией эстрогенами и прогестероном ренин-альдостерон-ангиотензиновой системы с последующей задержкой натрия и воды [11].

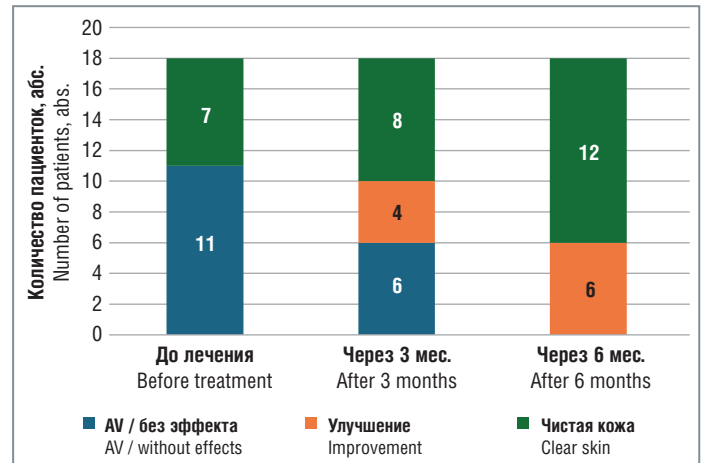


Рисунок. Динамика состояния кожи на фоне приема ДРСП-содержащего КОК

Figure. Skin condition during DRSP-containing COC intake

Лечебный эффект ДРСП-содержащих КОК в отношении AV реализуется как за счет антиандрогенного эффекта ДРСП, так и за счет антиминералокортикоидного действия прогестагена. Последнее свойство ДРСП особенно важно у женщин, отмечающих увеличение выраженности AV во II фазе менструального цикла [12].

Перед началом приема препарата Димиа® медиана показателя Acne-QoL составила 68. При этом основными доменами были оценка самовосприятия и социальное функционирование (см. таблицу). На фоне применения КОК оценка Acne-QoL показала статистически значимое снижение по всем доменам ( $p < 0,05$ ).

Несмотря на то, что оценка по домену «симптомы акне» через 3 мес. уменьшилась на 29,17% ( $p > 0,05$ ), снижение оценки по другим доменам составило 36,0–43,18% ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о том, что даже незначительные улучшения в течении AV приводят к значимому повышению качества жизни [13].

При анализе менструальной функции на фоне приема КОК у всех (100%) пациенток наблюдалась менструально-подобная реакция. Нежелательные явления при применении КОК были кратковременными и редкими, что согласуется с ранее опубликованными данными [14]. Только в 11,11% случаев (2 из 18 пациенток) в течение трех циклов наблюдались нежелательные явления на фоне приема КОК: тошнота ( $n=1$ , 5,6%), нерегулярные кровянистые выделения ( $n=1$ , 5,6%). В конце 6-го месяца лечения нежелательные

Таблица. Динамика оценки по опроснику Acne-QoL на фоне применения КОК, Me (IQR)

Table. Acne-QoL scores during COC intake, Me (IQR)

Характеристика / Characteristics	До лечения / Baseline (n=11)	Через 3 мес. после начала лечения / After 3 months (n=10)	Через 6 мес. после начала лечения / After 6 months (n=6)
Общая оценка Acne-QoL / Total Acne-QoL score	68 (63–80)	40 (36–50)*	15 (10–17)**
Оценка самовосприятия / Self-perception	25 (24–28)	16 (13,5–17)*	5 (4–6)**
Социальное функционирование / Role-Social	22 (18–23)	12,5 (10–15,5)*	4 (4–5)**
Эмоциональная сфера / Role-Emotional	13 (9–17)	7,5 (5,5–8)*	3 (2–3)**
Симптомы акне / Acne Symptoms IQR	12 (9–15)	8,5 (5–9,5)	3 (2–3)**

Примечание. Статистическая значимость различий при  $p < 0,05$ : \* — по сравнению с показателем до лечения, \*\* — по сравнению с показателем через 3 мес. после начала лечения.

Note. \* $p < 0,05$  vs baseline, \*\* $p < 0,05$  vs 3 months after.

явления отсутствовали. Случаев отказа от приема препарата не было.

Учитывая дальнейшую заинтересованность в контрацепции, хорошую переносимость и выраженное положительное влияние на кожу, все пациентки продолжили прием контрацептива.

Преимуществом данной работы является подтверждение положительного влияния на кожу ДРСП-содержащего КОК (Димиа®) у молодых женщин с регулярным менструальным циклом. Причем в отличие от других исследований приводилась оценка как состояния кожи на фоне приема КОК, так и качества жизни [15]. Ограничением исследования было отсутствие контрольной группы и группы сравнения. Как правило, выраженный косметический эффект от применения КОК наступает через 6 мес. приема препаратов, однако мы не проводили анализ времени наступления эффекта в зависимости от степени тяжести AV, длительности течения заболевания и т. д.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты настоящего исследования показывают, что прием микродозированного КОК с ДРСП в режиме 24+4 оказывает положительный косметический эффект у молодых женщин с AV без других признаков гиперандрогенемии с регулярным менструальным циклом. При этом отмечается уменьшение выраженности симптомов AV вплоть до полного исчезновения высыпаний. Улучшение состояния кожи сопровождается статистически значимым снижением показателей по всем доменам Acne-QoL (улучшение оценки самовосприятия, социального функционирования и эмоциональной сферы). При применении микродозированного ДРСП-содержащего КОК нежелательные явления редки, кратковременны и не приводят к отказу от приема препарата. Препарат может быть рекомендован пациенткам молодого возраста, нуждающимся в плановой и надежной контрацепции и в косметическом эффекте. ▲

## Литература / References

- De Molina-Fernandez M.I., Reyes-Martí L., De la Flor-López M. Medication Adherence and Contraceptive Counseling. *Healthcare* (Basel). 2023;11(9):1304. DOI: 10.3390/healthcare11091304.
- Loizzi V., Cerbone M., Arezzo F. et al. Contraception as chemoprevention of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 women. *Hormones* (Athens). 2023. DOI: 10.1007/s42000-023-00519-6. Online ahead of print.
- Schroll J.B., Black A.Y., Farquhar C., Chen I. Combined oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD002120. DOI: 10.1002/14651858.CD002120.pub4.
- Самцов А.Р., Аравийская Е.Р. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных акне. М.; 2013. [Samtcov A.R., Araviyskaya E.R. Federal clinical guidelines for the management of acne. M.; 2013 (in Russ.).]
- Marr J., Huang Z., Wang B. et al. Efficacy and safety of an oral contraceptive containing ethinylestradiol 20 µg/drospirenone 3 mg (24/4 regimen) in three indications in the People's Republic of China: a comparison with international studies. 2015;6:95–104. DOI: 10.2147/OAJC.S83080.
- Fait T., Buryak D., Cirstoiu M.-M. et al. Needs and preferences of women users of oral contraceptives in selected countries in Central and Eastern Europe. *Drugs Context*. 2018;7:212510. DOI: 10.7573/dic.212510.
- Mansour D., Verhoeven C., Sommer W. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing norgestrel acetate and 17β-oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(6):430–443. DOI: 10.3109/13625187.2011.614029.
- Branisteanu D.E., Toader M.P., Porumb E.A. et al. Adult female acne: Clinical and therapeutic particularities (Review). *Exp Ther Med*. 2022;23(2):151. DOI: 10.3892/etm.2021.11074.
- Carmina E., Dreno B., Lucky W.A. et al. Female Adult Acne and Androgen Excess: A Report From the Multidisciplinary Androgen Excess and PCOS Committee. *J Endocr Soc*. 2022;6(3):bvac003. DOI: 10.1210/endo/bvac003.
- Poinas A., Lemoigne M., Naour S.L. et al. FASCE, the benefit of spironolactone for treating acne in women: study protocol for a randomized double-blind trial. *Trials*. 2020;21:571. DOI: 10.1186/s13063-020-04432-w.

11. Kutlu O., Karadag A.S., Wollina U. Adult acne versus adolescent acne: a narrative review with a focus on epidemiology to treatment. *An Bras Dermatol*. 2023;98(1):75–83. DOI: 10.1016/j.abd.2022.01.006.

12. Tan J.K.L., Ediriweera Ch. Efficacy and safety of combined ethinyl estradiol/drospirenone oral contraceptives in the treatment of acne. *Int J Womens Health*. 2009;1:213–221. DOI: 10.2147/ijwh.s3916.

13. Rocha M., Sanudo A., Bagatin E. The effect on acne quality of life of topical azelaic acid 15% gel versus a combined oral contraceptive in adult female acne: A randomized trial. *Dermatoendocrinol*. 2017;9(1):e1361572. DOI: 10.1080/19381980.2017.1361572.

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

[Saprykina L.V., Narimanova M.R., Ibragimova D.M. Effect of drospirenone-containing combined oral contraceptive pills on anthropometric and sonographic characteristics and carbohydrate metabolism parameters in women with polycystic ovary syndrome. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2022;5(2):118–121 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2022-5-2-118-121.

15. Хачатурян А.Р., Мишарина Е.В., Ярмолинская М.И. Эффективность и безопасность применения дроспиренонсодержащего микродозированного комбинированного орального контрацептива при стартовой контрацепции. *Гинекология*. 2018;20(2):9–13. DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.2.9-13.

[Khachatryan A.R., Misharina E.V., Yarmolinskaya M.I. Efficacy and safety of drospirenone-containing microdosage combined oral contraceptive use with starting contraception. *Gynecology*. 2018;20(2):9–13 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696\_2018.2.9-13.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Сапрыкина Людмила Витальевна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

**Нариманова Метанат Рафиговна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

**Контактная информация:** Сапрыкина Людмила Витальевна, e-mail: lioudsap@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.12.2023.**

**Поступила после рецензирования 28.12.2023.**

**Принята в печать 19.01.2024.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Lyudmila V. Saprykina** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

**Metanat R. Narimanova** — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0677-2952.

**Contact information:** Lyudmila V. Saprykina, e-mail: lioudsap@yandex.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 11.12.2023.**

**Revised 28.12.2023.**

**Accepted 19.01.2024.**



DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-7

## Опыт применения органосохраняющего подхода при перекруте придатков матки у девочек-подростков

М.С. Селихова<sup>1</sup>, М.А. Яхонтова<sup>1,2</sup>, Е.С. Зверева<sup>2</sup>, Л.С. Калачева<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия<sup>2</sup>ГУЗ «КБ СМП № 7», Волгоград, Россия

### РЕЗЮМЕ

Перекрут придатков матки — это всегда urgentная и опасная ситуация, требующая хирургического лечения. Перекрут придатков матки в детском и подростковом возрасте встречается чаще, чем у женщин репродуктивного возраста, что обусловлено анатомическими особенностями пубертатного периода. Девочки-подростки — особая группа, требующая максимальной направленности на сохранение репродуктивной функции и овариального резерва. Дискуссионным является выбор оптимального объема хирургического лечения пациенток с перекрутом придатков матки. Если раньше единственным верным решением при перекруте придатков матки являлась аднексэктомия, то на данный момент тактика стала меняться в сторону органосохраняющих операций. С целью оценки эффективности и безопасности выполнения органосохраняющих операций при перекруте придатков матки нами были ретроспективно проанализированы истории болезни 24 пациенток от 3 до 18 лет. Представлены клинические наблюдения трех пациенток, которым проведена деторсия. Во всех случаях операция была выполнена успешно. Органосохраняющая хирургическая тактика при перекруте придатков матки у девочек на современном этапе предпочтительна, так как позволяет сохранить репродуктивный потенциал молодежи, что является приоритетным направлением детской и подростковой гинекологии.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** девочки, острый живот, придатки матки, перекрут, диагностика, органосохраняющая операция, деторсия.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Селихова М.С., Яхонтова М.А., Зверева Е.С., Калачева Л.С. Опыт применения органосохраняющего подхода при перекруте придатков матки у девочек-подростков. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):45–50. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-7.

## Organ-sparing approach for the uterine appendage torsion in female adolescents

M.S. Selikhova<sup>1</sup>, M.A. Yakhontova<sup>1,2</sup>, E.S. Zvereva<sup>2</sup>, L.S. Kalacheva<sup>1</sup><sup>1</sup>Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation<sup>2</sup>Clinical Emergency Hospital No. 7, Volgograd, Russian Federation

### ABSTRACT

Uterine appendage torsion (UAT) is always an urgent and dangerous pathology that requires surgical treatment. UAT in childhood and adolescence is more common than in women of reproductive age, which is due to the anatomical characteristics of the puberty period. Female adolescents are a special group that requires maximum focus on preserving reproductive function and ovarian reserve. The choice of the optimal surgical treatment volume for female patients with UAT is currently debatable. If previously the only correct solution in UAT was an adnexectomy, at the moment the treatment tactics began to change towards organ-preserving surgeries. In order to assess the efficacy and safety of performing organ-preserving surgeries for UAT, we retrospectively analyzed the medical histories of 24 female patients from 3 to 18 years old. The clinical cases of three female patients who underwent detorsion are presented. In all cases, the surgery was performed successfully. At the present stage, organ-preserving surgical tactics for UAT in female adolescents are preferable, since it allows preserving the reproductive potential of young generation, which is a priority area of pediatric and adolescent gynecology.

**KEYWORDS:** female adolescents, acute abdomen, uterine appendages, torsion, diagnosis, organ-preserving surgery, detorsion.

**FOR CITATION:** Selikhova M.S., Yakhontova M.A., Zvereva E.S., Kalacheva L.S. Organ-sparing approach for the uterine appendage torsion in female adolescents. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(1):45–50 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-7.

### ВВЕДЕНИЕ

Перекрут придатков матки — это всегда urgentная и опасная ситуация, требующая хирургического лечения. Частота развития этой патологии, по данным разных авторов, составляет от 2,7 до 7% в структуре острых гинекологических заболеваний [1–3].

Клиническая картина заболевания не имеет специфических проявлений, что затрудняет диагностику [4, 5]. Как правило, наблюдается острое начало в виде рез-

ких болей в животе и рефлекторной рвоты, в большинстве случаев, несмотря на применение обезболивающих средств, происходит усиление болевого синдрома, повторные эпизоды рвоты, пациентка принимает вынужденное положение тела. При объективном обследовании появляются симптомы перитонизма и локальная болезненность на стороне поражения. При этом достоверно чаще диагностируется перекрут правых придатков матки. В ряде случаев могут быть указания на бо-

левой синдром в анамнезе, а на момент осмотра боль может отсутствовать. Клинические проявления во многом определяются степенью перекрута, который может быть неполным (до 360°), полным (360°) или многократным [6]. Таким образом, клиническая картина перекрута придатков матки разнообразна, наиболее часто наблюдаются симптомы раздражения брюшины, защитное напряжение мышц передней брюшной стенки, внезапные боли в нижних отделах живота, тошнота, рвота, дизурические расстройства [7].

Основным методом диагностики является УЗИ с центральным доплеровским картированием [8], при котором определяется увеличенный яичник, на ранних стадиях перекрута отмечается отсутствие венозного кровотока с сохранением артериального. Наличие или отсутствие того или иного кровотока не исключает перекрута, так как яичник кровоснабжается яичниковой и маточной артериями, однако отсутствие признаков интраовариального кровотока при перекруте позволяет сделать уверенный вывод о жизнеспособности яичника [8, 9].

Самым дискуссионным вопросом является выбор оптимального объема хирургического лечения пациенток с перекрутом придатков матки. Если раньше единственным верным решением при перекруте придатков матки являлась аднексэктомия, то на данный момент тактика стала меняться в сторону органосохраняющих операций [1, 2]. Одни авторы считают, что если нет выраженных изменений придатков, то следует проводить деторсию, другие считают необходимым удалять придатки без раскручивания в связи с риском тромбоэмболических осложнений. Современные исследования показали, что тромбоэмболия встречается в 0,2% случаев вне зависимости от проведения деторсии или отказа от нее [3].

При этом некоторые авторы указывают на то, что макроскопические характеристики придатков не всегда позволяют принять объективное решение об их жизнеспособности. Зарубежные исследователи считают необходимым придерживаться органосохраняющей тактики, несмотря на выраженную ишемию придатков, в описанных ими случаях в ходе проведенного хирургического лечения с сохранением органа кровотока в нем по данным эхографического исследования появлялся лишь на 5-е сутки, что еще более убеждает в возможности сохранения измененных придатков [10, 11].

Перекрут придатков матки в детском и подростковом возрасте встречается чаще, чем у женщин репродуктивного возраста, что обусловлено анатомическими особенностями пубертатного периода. Девочки-подростки — это особая группа, требующая максимальной направленности на сохранение репродуктивной функции и овариального резерва [12–14]. Именно в этой группе пациенток следует проводить минимально инвазивное хирургическое лечение в объеме деторсии и сохранения яичника, овариэктомия рекомендована только при некротическом изменении тканей.

В России до настоящего времени отсутствует клинический протокол по ведению девочек-подростков при перекруте придатков матки и вопрос об объеме оперативного лечения принимается врачом самостоятельно. С целью оценки эффективности и безопасности выполнения органосохраняющих операций при перекруте придатков матки нами были ретроспективно проанализированы истории болезни пациенток.

## РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ИСТОРИЙ БОЛЕЗНИ И КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ретроспективно были проанализированы истории болезни 24 девочек в возрасте от 3 до 18 лет, госпитализированных с целью хирургического лечения по поводу перекрута придатков матки в гинекологическое отделение ГУЗ «КБ СМП № 7» г. Волгограда, на базе которого развернуто 10 специализированных коек по детской гинекологии.

При проведении анализа оценивались жалобы, клинические проявления заболевания, время от момента появления жалоб до момента поступления в стационар, данные лабораторного и инструментального обследования, объем выполненного оперативного вмешательства, особенности течения послеоперационного периода. Данные представлены в виде n (%).

### РЕЗУЛЬТАТЫ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛИЗА

За период 2020–2021 гг. в гинекологическое отделение было госпитализировано 32 девочки с острой гинекологической патологией, 24 (75%) из которых поступили по поводу перекрута придатков матки.

Возраст пациенток с верифицированным диагнозом перекрута придатков матки колебался от 3 до 18 лет.

Наибольшее число случаев развития данной патологии было выявлено в возрастной группе от 8 до 12 лет (11 (45,8%)), в возрасте старше 12 лет — 9 (37,5%) случаев. В трех случаях был диагностирован перекрут придатков матки в возрасте 6 лет и в 1 (4,2%) случае — в возрасте 3 лет.

Большинство (17 (70,8%)) девочек проживали в городе, пациентки из сельской местности встречались реже (7 (29,2%)).

Только 9 (37,5%) девочек поступили в стационар в первые 24 ч от начала заболевания. К сожалению, в большинстве случаев имела место поздняя диагностика и госпитализация: в течение 24–48 ч — 7 (29,2%) случаев, через 72 и 96 ч от появления первых жалоб — по 4 (16,7%) случая.

Ведущим симптомом заболевания во всех случаях была боль, при этом постоянная боль была у 9 (37,5%) девочек, периодическая — у 15 (62,5%). Чаще девочки жаловались на боль на стороне поражения придатков, при этом в 2 раза чаще поражались придатки справа (17 (70,8%)), чем слева (7 (29,2%)), что нередко затрудняло дифференциальную диагностику с острым аппендицитом.

Отмечали усиление болей при ходьбе и смене положения тела 5 (20,8%) девочек. В 18 (75%) случаях родители с целью купирования болей самостоятельно использовали обезболивающие препараты (дротаверина гидрохлорид, метамизол натрия, нимесулид и др.), но без значительного эффекта.

При поступлении в стационар субфебрильная температура тела отмечалась почти у каждой второй (45,8%) девочки. На рвоту жаловались 12 (50%) девочек, у 4 из них рвота была многократной. В 8 (33,3%) случаях беспокоила только тошнота.

При проведении объективного обследования у 16 (66,7%) пациенток наблюдались положительные симптомы раздражения брюшины, у 4 (16,7%) они были сомнительными. В 4 (16,7%) случаях признаки острого живота клинически не выявлялись.

Всем пациенткам при поступлении проводилось УЗИ с оценкой кровотока. При УЗИ при поступлении было подтверждено, что правые придатки перекручиваются чаще,

что объясняется анатомическими особенностями, которые создают предпосылки для большей подвижности правых придатков матки. Пораженный яичник всегда был больше по объему.

По данным УЗИ в режиме цветного доплеровского картирования на момент поступления у всех пациенток определялось аваскулярное образование.

Проведенное лабораторное обследование показало наличие в общем анализе крови умеренного (до  $16,8 \times 10^9/\text{л}$ ) нейтрофильного лейкоцитоза у 17 (70,8%) пациенток, повышенная скорость оседания эритроцитов (СОЭ) до 35 мм/ч наблюдалась у 14 (58,3%) девочек, большинство из которых были госпитализированы более чем через 24 ч от начала заболевания.

Хирургическое лечение проводилось всем пациенткам лапароскопическим доступом. У всех девочек обнаружены увеличенные придатки на стороне поражения и изменение их цвета. При этом в 6 случаях обнаружено наличие кистозных образований в структуре перекрученных придатков. Перекрут на  $360^\circ$  был обнаружен у 9 (37,5%) пациенток, на  $180^\circ$  — у 1 (4,2%), перекрут на  $720^\circ$  и многократный перекрут имели по 14 (58,3%) пациенток. У подавляющего большинства (22 (91,6%)) девочек имел место перекрут маточной трубы и яичника, у 2 (8,3%) — изолированный перекрут маточной трубы с параовариальной кистой, без вовлечения яичника.

В связи с поздним обращением за медицинской помощью или в непрофильные медицинские учреждения во время операции было обнаружено, что за длительное время ишемии в придатках возникал некроз с необратимыми деструктивными изменениями. При лапароскопии ткань яичника и маточной трубы имела признаки глубокого некроза с дефектами, легко травмировалась при прикосновении манипулятором, в единичном случае с частичной самоампутацией.

Деторсия придатков с сохранением яичника составила 8 (33,3%) от общего числа оперативных вмешательств. Полностью придатки сохранены у 6 (25%) пациенток, сохранен яичник без маточной трубы у 2 (8,3%) пациенток.

У всех пациенток с деторсией восстановление кровотока в раскрученных придатках (по данным УЗИ) произошло на 1–2-е сутки послеоперационного периода.

Девочки, у которых была выполнена органосохраняющая операция, получали в послеоперационном периоде медикаментозное лечение препаратами из следующих групп: обезболивающие (нестероидные противовоспалительные препараты), гепаринотерапию или низкомолекулярные гепарины в возрастных дозировках, антибиотики.

Ни в одном случае выполнения деторсии придатков матки не возникло осложнений в послеоперационном периоде и не потребовалось релапароскопии.

## Клинические наблюдения пациенток, которым проводилась деторсия

### Клиническое наблюдение 1

Пациентка Г., 6 лет, госпитализирована в гинекологическое отделение в срочном порядке в августе 2020 г., доставлена машиной скорой медицинской помощи.

При поступлении жаловалась на боли в правой подвздошной области, которые возникли внезапно, была рвота.

Объективно: температура  $36,8^\circ\text{C}$ . Язык влажный, обложен белым налетом. Пульс 88 уд/мин, удовлетворительных качеств. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот симме-

тричный, не вздут, при пальпации умеренно болезненный в правой подвздошной области. Симптомы раздражения брюшины отрицательные.

В общем анализе крови лейкоциты  $18,0 \times 10^9/\text{л}$ , палочкоядерные нейтрофилы 7%, гемоглобин 125 г/л. Проведенное обзорное УЗИ брюшной полости патологических и структурных изменений не выявило. Консультирована детским хирургом — острая хирургическая патология исключена.

При УЗИ органов малого таза (ОМТ) выявлено увеличение размеров правого яичника до  $71 \times 50 \times 55$  мм, в его структуре у нижнего полюса анэхогенное образование 43 мм, в паренхиме фолликулы 4–5–6 мм, кровоток при цветовом доплеровском картировании (ЦДК) не регистрируется. Левый яичник  $19 \times 15 \times 16$  мм.

Поставлен клинический диагноз: перекрут правых придатков матки.

В срочном порядке выполнена лапароскопия. Интраоперационно при ревизии брюшной полости обнаружено: петли кишечника, печень, сальник не изменены. Матка  $2 \times 1 \times 2$  см, обычной окраски. Маточная труба слева обычного строения. Левый яичник обычного строения,  $3 \times 4 \times 2$  см, соответствует возрасту. Правый яичник вместе с маточной трубой имеет вид единого конгломерата с однократным нетугим перекрутом. Яичник синюшно-розовый с петехиальными высыпаниями на поверхности, размерами  $7 \times 6 \times 5$  см, маточная труба отечная, розовая, с выраженными фимбриями розового цвета. Выполнена деторсия правых придатков — кровоток восстановился.

Данные УЗИ ОМТ на 2-е сутки послеоперационного периода: размеры правого яичника  $56 \times 50 \times 55$  мм, в его структуре анэхогенное образование 43 мм в диаметре, в его просвете немного взвеси. Кровоток в паренхиме яичника регистрируется, но ослаблен.

Данные УЗИ ОМТ на 6-е сутки послеоперационного периода: правый яичник  $48 \times 42 \times 42$  мм, в его структуре однородное анэхогенное ненапряженное образование  $42 \times 38 \times 38$  мм. При ЦДК кровоток в паренхиме регистрируется, полоса паренхимы от 2 до 5 мм.

В общем анализе крови (ОАК) на 4-е сутки послеоперационного периода: лейкоциты  $4,6 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 129 г/л, СОЭ 4 мм/ч.

В послеоперационном периоде девочка получала антибактериальную терапию, гепаринотерапию под контролем времени свертывания крови, симптоматическую терапию. Течение послеоперационного периода гладкое. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки послеоперационного периода.

### Клиническое наблюдение 2

Пациентка З., 13 лет, госпитализирована в отделение в срочном порядке в январе 2021 г. Девочка доставлена машиной скорой медицинской помощи с жалобами на периодические тянущие боли внизу живота в течение 5 дней, которые усилились, в связи с чем была вызвана скорая помощь.

Менструальная функция: менархе в 10 лет, менструации по 4–5 дней через 28–30 дней, безболезненные, регулярные, умеренные. Госпитализирована на 4-й день менструального цикла.

Срочно выполнен анализ крови: лейкоциты  $7,2 \times 10^9/\text{л}$ , гемоглобин 116 г/л, СОЭ 22 мм/ч. Обзорное УЗИ брюшной полости не выявило структурных изменений. Девочка была



консультирована детским хирургом — острая хирургическая патология исключена.

При проведении УЗИ ОМТ обнаружено: матка 39×28×44 мм, положение обычное, миометрий однородной структуры. Эндометрий толщиной 2–3 мм, пролиферативный, однородный. Правый яичник 45×20×3 мм, в его структуре фолликулы 5–7 мм, количеством 6–7 штук, в паренхиме кровотоков при ЦДК регистрируется. Левый яичник 79×42×51 мм, эхогенность повышена, пестрой структуры за счет гипоехогенных участков диаметром 1–2 мм и одного анэхогенного — диаметром 24 мм. Кровотоков при ЦДК в яичнике отсутствует. Срединно над мочевым пузырем на уровне пупка визуализируется одно ненапряженное однородное анэхогенное образование 125×56×122 мм с ровными, четкими контурами, V=450 мл. Толщина капсулы образования 1,5 мм, аваскулярная. В малом тазу следы свободной жидкости.

Диагноз: образование малого таза больших размеров. Болевой синдром. Перекрут левых придатков матки.

В срочном порядке выполнена лапароскопия.

Интраоперационно обнаружено: матка нормальных размеров, обычной окраски. Правые придатки без особенностей. Придатки слева в едином конгломерате размерами около 12×15 см, с полным однократным негугим перекрутом, представлены синюшно-багровым яичником крупнее нормы и параовариальной кистой диаметром 12 см, на которой распластана маточная труба. Выполнена деторсия левых придатков — кровотоков в яичнике восстановлен. Проведено удаление параовариальной кисты, после чего маточная труба сократилась — розовая, обычной структуры, с выраженными фимбриями.

Данные УЗИ ОМТ на 4-е сутки послеоперационного периода: матка 48×30×44 мм, структура однородная. М-Эхо 6 мм. Правый яичник 27×24 мм, с мелкими фолликулами, ЦДК «+». Левый яичник 55×46×40 мм, в паренхиме кровотоков при ЦДК регистрируется. В его структуре анэхогенное образование 32 мм.

Общий анализ крови на 5-е сутки послеоперационного периода: лейкоциты  $4,1 \times 10^9$ /л, СОЭ 38 мм/ч, гемоглобин 112 г/л.

Послеоперационный период протекал гладко на фоне антибактериальной, антикоагулянтной и симптоматической терапии. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 6-е сутки послеоперационного периода.

### Клиническое наблюдение 3

Пациентка Г., 3 года, госпитализирована в гинекологическое отделение в срочном порядке в октябре 2021 г., самообращение.

При поступлении: жалобы на боли в правой подвздошной области, которые возникли внезапно за 6 дней до госпитализации, тошноту, многократную рвоту.

Объективно: ребенок вялый, сонливый. Температура 36,8 °С. Язык влажный, обложен белым налетом. Пульс 84 уд/мин, удовлетворительных качеств. Тоны сердца ясные, ритмичные. Живот симметричный, не вздут, при пальпации болезненный в нижних отделах. Симптомы раздражения брюшины слабо выражены в нижних отделах живота.

В общем анализе крови: лейкоциты  $14,0 \times 10^9$ /л, палочкоядерные нейтрофилы 7%, гемоглобин 125 г/л. Проведенное обзорное УЗИ брюшной полости — объемное образование левого яичника 45×30 мм, кровотоков не реги-

стрируется. Консультирована детским хирургом — острая хирургическая патология исключена.

Выставлен клинический диагноз: перекрут левых придатков матки.

В срочном порядке выполнена лапароскопия. Интраоперационно обнаружено: при ревизии брюшной полости петли кишечника, печень, сальник не изменены. Матка 2×1×1 см обычной окраски, соответствует возрасту. Маточная труба справа обычного строения. Правый яичник обычного строения, размерами 2,5×3×2 см, соответствует возрасту. Слева к придаткам матки и трубно-маточному углу припаян сальник, спайки разъединены тупым путем. Стали доступны визуализации левые придатки матки. Левый яичник вместе с маточной трубой в виде единого конгломерата размером 7–6 см, черного цвета, с многократным тугим перекрутом на 720°, ножка со странгуляционной бороздой. Придатки легко травмируются инструментами, ткани имbibированы кровью, имеются участки самонадрывов. Выполнена попытка деторсии придатков — ткани расползаются при попытке раскручивания, кровотоков не восстановился. Выполнена аднексэктомия слева.

УЗИ ОМТ (4-е сутки послеоперационного периода): гладкий послеоперационный период.

В ОАК на 4-е сутки послеоперационного периода: лейкоциты  $4,6 \times 10^9$ /л, гемоглобин 129 г/л, СОЭ 4 мм/ч.

В послеоперационном периоде девочка получала симптоматическую терапию. Течение послеоперационного периода гладкое. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии на 4-е сутки послеоперационного периода.

### Обсуждение

Результаты анализа современных данных литературы и собственный опыт ведения пациенток безусловно указывают на целесообразность органосохраняющей тактики при перекруте придатков матки у девочек. При давности перекрута придатков менее 4 сут, даже при макроскопических признаках нарушения кровотока в придатках, предпочтительно выполнять деторсию при условии восстановления кровотока в придатках, в том числе и в послеоперационном периоде (УЗ-мониторинг, оценка клинической картины течения послеоперационного периода).

Вместе с тем данная проблема требует дальнейшего обсуждения. Необходимо регламентировать тактику при выявлении перекрута придатков матки в детском возрасте клиническими рекомендациями, утвержденными Минздравом России, что позволит юридически защитить хирурга при выполнении деторсии, особенно в случае неубедительной интраоперационной картины возобновления кровотока в раскрученных придатках. Необходим алгоритм хирургической помощи при перекруте придатков матки у девочек при наличии объемного образования в малом тазу и отсутствии клиники острого живота, но с эхографическими и анамнестическими данными, косвенно указывающими на возможный перекрут. Дискутабельной остается тактика хирурга при обнаружении функциональной кисты яичника как причины перекрута придатков матки: пункция с аспирацией содержимого, оофоропексия или сочетание этих методов либо ограничение объема операции деторсией придатков с последующим динамическим ультразвуковым и клиническим наблюдением в послеоперационном периоде. Требуют обсуждения вопросы по периоперационному ведению пациенток с данной патологией (доза и длительность применения

антикоагулянтов, антибактериальной терапии), по определению частоты и сроков эхографического контроля. Необходимы разработка алгоритма оценки жизнеспособности придатков матки после деторсии и определение сроков выполнения релaparоскопии при отсутствии кровотока в раскрученных придатках.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты анализа собственных клинических наблюдений и данных литературы безусловно указывают на целесообразность органосохраняющей тактики при перекруте придатков матки у девочек. При давности перекрута придатков менее 4 сут, даже при макроскопических признаках нарушения кровотока в придатках, предпочтительно выполнять деторсию при условии восстановления кровотока в придатках, в том числе и в послеоперационном периоде. Несмотря на ряд нерешенных вопросов, очевидно, что органосохраняющая хирургическая тактика при перекруте придатков матки у девочек на современном этапе предпочтительна, так как позволяет сохранить репродуктивный потенциал молодежи, что является приоритетным направлением детской и подростковой гинекологии.

## Литература / References

- Адамян Л.В., Дьяконова Е.Ю., Сибирская Е.В. и др. Хирургическая тактика при перекруте придатков матки у детей. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014;4:35–41. [Adamyany L.V., Dyakonova E.Yu., Sibirskaya E.V. et al. Surgical approach in cases of adnexal torsion in children. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2014;4:35–41 (in Russ.).]
- Артмук Н.В., Ламонова С.С., Чернова О.О. и др. Доброкачественные новообразования яичников у девочек-подростков: классификация, особенности клинической картины, тактика. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021;17(4):28–38. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-28-38. [Artyumuk N.V., Lamonova S.S., Chernova O.O. et al. Benign ovarian masses in adolescent girls: classification, clinical features, tactics. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2021;17(4):28–38 (in Russ.).] DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-4-28-38.
- Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников у детей и подростков (обзор литературы). Проблемы репродукции. 2016;2:73–77. DOI: 10.17116/rep201622273-77. [Adamyany L.V., Sibirskaya E.V., Bogdanova E.A. et al. Ovarian benign tumors and tumor-like formations of girls and young women (a review). *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;2(2):73–77 (in Russ.).] DOI: 10.17116/rep201622273-77.
- Agarwal P., Agarwal P., Bagdi R. et al. Ovarian preservation in children for adnexal pathology, current trends in laparoscopic management and our experience. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 2014;19(2):65–69. DOI: 10.4103/0971-9261.129594.
- Павленко Н.И., Писклаков А.В., Лубеницкая А.Н., Бардеева К.А. Особенности хронической тазовой боли у девочек подросткового возраста. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2022;18(2):38–47. DOI: 10.33029/1816-2134-2022-18-2-38-47. [Pavlenko N.I., Pisklakov A.V., Lubenitskaya A.N., Bardeeva K.A. Features of chronic pelvic pain in adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2022;18(2):38–47 (in Russ.).] DOI: 10.33029/1816-2134-2022-18-2-38-47.
- Дьяконова Е.Ю., Хроленко П.В., Бекин А.С. Дифференциальная диагностика абдоминального болевого синдрома у девочек. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021;17(91):84–89. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-2-84-89. [Dyakonova E.Yu., Khrolenko P.V., Bekin A.S. Differential diagnosis of abdominal pain syndrome in girls. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2021;17(2):84–89 (in Russ.).] DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-2-84-89.
- Адамян Л.В., Колтунов И.Е., Сибирская Е.В. и др. Особенности дифференциальной диагностики опухолей яичников у девочек. Детская хирургия. 2018;22(4):205–208. DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-4-205-208. [Adamyany L.V., Koltunov I.Ye., Sibirskaya E.V. et al. Features of differential diagnosis of ovarian tumors in girls. *Detskaya khirurgiya*. 2018;22(4):205–208 (in Russ.).] DOI: 10.18821/1560-9510-2018-22-4-205-208.
- Писклаков А.В., Павленко Н.И., Мозговой С.И. и др. Фолликулярная киста яичника больших размеров у девочки-подростка. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2023;19(2):112–118. DOI: 10.33029/1816-2134-2023-19-2-112-118. [Pisklakov A.V., Pavlenko N.I., Mozgovoy S.I. et al. Large follicular ovarian cyst in an adolescent girl. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2023;19(2):112–118 (in Russ.).] DOI: 10.33029/1816-2134-2023-19-2-112-118.
- Батырова З.К., Уварова Е.В., Кумыкова З.Х. и др. Длительно существующее перекручивание придатков матки с некрозом: важность своевременной МРТ-диагностики. Серия клинических случаев. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021;17(3):103–110. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-103-10. [Batyrova Z.K., Uvarova E.V., Kumykova Z.Kh. et al. Long-standing ovarian torsion with necrosis: the importance of timely MRI diagnostics. Clinical cases. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2021;17(3):103–110 (in Russ.).] DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-3-103-10.
- Łuczak J., Baglaj M. Selecting treatment method for ovarian masses in children — 24 years of experience. *J Ovarian Res*. 2017;10(1):59. DOI: 10.1186/s13048-017-0353-0.
- Spinelli C., Buti I., Pucci V. et al. Adnexal torsion in children and adolescents: new trends to conservative surgical. *Gynecol Endocrinol*. 2013;29(1):54–58. DOI: 10.3109/09513590.2012.705377.
- Курмачева Н.А., Басова Т.А., Черненко Ю.В. и др. Состояние репродуктивного здоровья и репродуктивные установки современных девочек-подростков (на примере Саратовской области). Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2023;19(1):5–13. DOI: 10.33029/1816-2134-2023-19-1-5-13. [Kurmacheva N.A., Basova T.A., Chernenkov Yu.V. et al. The state of reproductive health and reproductive attitudes of modern adolescent girls (on the example of the Saratov region). *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2023;19(1):5–13 (in Russ.).] DOI: 10.33029/1816-2134-2023-19-1-5-13.
- Падруль М.М., Кляусова Е.Г., Махмудова С.Э. Характеристика репродуктивного здоровья девочек-подростков г. Перми согласно официальным статистическим данным. Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2021;17(2):15–23. DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-2-15-23. [Padrul M.M., Klyausova E.G., Makhmudova S.E. Characteristics of the reproductive health of adolescent girls in Perm according to official statistics. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2021;17(2):15–23 (in Russ.).] DOI: 10.33029/1816-2134-2021-17-2-15-23.
- Давыдова М.С., Крестова С.Н. Усовершенствование профилактической работы среди девушек-подростков с учетом факторов риска нарушений репродуктивного здоровья. 2020;16(1):16–25. DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-16-25. [Davydova M.S., Krestova S.N. Improvement of the preventive work among adolescent girls taking into account risk factors for reproductive health disorders. *Reproduktivnoe zdorov'e detey i podrostkov*. 2020;16(1):16–25 (in Russ.).] DOI: 10.33029/1816-2134-2020-16-1-16-25.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Селихова Марина Сергеевна** — д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4393-6111.

**Яхонтова Мария Александровна** — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии Института непрерывного медицинского и фармацевтического образования ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; заведующая гинекологическим отделением ГУЗ «КБ СМП № 7»; 400002, Россия, г. Волгоград, ул. Казахская, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9422-0623.

**Зверева Екатерина Сергеевна** — врач гинекологического отделения ГУЗ «КБ СМП № 7»; 400002, Россия, г. Волгоград, ул. Казахская, д. 1.

**Калачева Любовь Сергеевна** — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России; 400131, Россия, г. Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2057-9729.

**Контактная информация:** Селихова Марина Сергеевна, e-mail: selichovamarina@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила** 16.11.2023.

**Поступила после рецензирования** 07.12.2023.

**Принята в печать** 28.12.2023.

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Marina S. Selikhova** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4393-6111.

**Maria A. Yakhontova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology at the Institute of Continuing Medical and Pharmaceutical Education, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; Head of the Department of Gynecology, Clinical Emergency Hospital No. 7; 1, Kazakhskaya str., Volgograd, 400002, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9422-0623.

**Ekaterina S. Zvereva** — doctor of the Department of Gynecology, Clinical Emergency Hospital No. 7; 1, Kazakhskaya str., Volgograd, 400002, Russian Federation.

**Lyubov S. Kalacheva** — postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology, Volgograd State Medical University; 1, Pavshikh Bortsov sq., Volgograd, 400131, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2057-9729.

**Contact information:** Marina S. Selikhova, e-mail: selichovamarina@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** 16.11.2023.

**Revised** 07.12.2023.

**Accepted** 28.12.2023.



DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-8

# Сравнительный анализ заболеваемости ожирением детей, проживающих в Московской области

Т.А. Бокова<sup>1,2</sup>, Е.Е. Шишулина<sup>1</sup>, А.С. Бевз<sup>1</sup>, Д.А. Карташова<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ общей заболеваемости ожирением детей 0–17 лет, проживающих в Московской области (МО), за 2012 и 2022 гг.

**Материал и методы:** выполнено сравнительное описательное эпидемиологическое исследование на основании данных ежегодных отчетных форм Федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» по детскому населению (от 0 до 17 лет включительно) за 2012 и 2022 гг.

**Результаты исследования:** диагноз «ожирение» (код по МКБ-10 — E66) в 2012 г. установлен 13 781 ребенку, из них детей до 14 лет — 9608, подростков 15–17 лет — 4173. В 2022 г. диагноз установлен 19 329 детям, из них дети до 14 лет — 13 386 человек, подростки 15–17 лет — 5943 человека. Общее количество детей с ожирением в 2022 г. по сравнению с 2012 г. увеличилось на 4% (с 11,76 до 12,29 случая на 1000 детского населения), наиболее выраженный прирост отмечается среди подростков 15–17 лет (23%, с 22,48 до 27,74 на 1000 населения), причем в большей степени за счет лиц женского пола. Повышение показателей общей заболеваемости в 2022 г. по сравнению с 2012 г. установлено в 18 городских округах (г. о.) (38%), снижение — в 14 г. о. (30%). В 2012 г. показатель заболеваемости выше среднеобластного уровня (45%) в возрастной группе 0–14 лет был зарегистрирован в 21 г. о., в 15–17 лет — в 23 г. о. (49%), ниже — в 25 (53%) и 24 (51%) г. о. соответственно. В 2022 г. значения выше среднеобластных среди детей как 0–14 лет, так и 15–17 лет отмечались в 18 г. о. (по 38%), а ниже — в 28 (60%) и 29 (61%) г. о. соответственно, при этом в ряде г. о. заболеваемость увеличилась в 2 и более раз. Сравнительные эпидемиологические данные по общей заболеваемости детским ожирением в различных г. о. МО характеризуются неоднородностью и значительным разбросом показателей.

**Заключение:** общая заболеваемость ожирением детского населения в 2022 г. по сравнению с 2012 г. увеличилась в среднем на 4%. Количество г. о., в которых отмечается повышение показателей общей заболеваемости, превысило количество г. о. со снижением данного показателя.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ожирение, дети, подростки, заболеваемость, распространенность, Московская область.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Бокова Т.А., Шишулина Е.Е., Бевз А.С., Карташова Д.А. Сравнительный анализ заболеваемости ожирением детей, проживающих в Московской области. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):51–57. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-8.

## Comparative analysis concerning the prevalence of childhood obesity in the Moscow region

Т.А. Bokova<sup>1,2</sup>, Е.Е. Shishulina<sup>1</sup>, А.С. Bevz<sup>1</sup>, D.A. Kartashova<sup>1</sup><sup>1</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

**Aim:** to conduct a comparative analysis concerning the overall prevalence of obesity in children 0–17 years old living in the Moscow region (MO) for 2012 and 2022.

**Patients and Methods:** a comparative descriptive epidemiological study was conducted based on the data from the annual reporting forms of the Federal Statistical Observation No. 12 "Information on the number of diseases registered in patients residing in the area served by the medical institution" for the child population (from 0 to 17 y.o.) for 2012 and 2022.

**Results:** in 2012, the diagnosis of obesity (ICD-10 code E66 for Overweight and obesity) was established in 13,781 children, including 9,608 children under 14 years old and 4,173 adolescents aged 15–17. In 2022, the diagnosis was established in 19,329 children, including 13,386 children under 14 and 5,943 adolescents aged 15–17. The overall number of children with obesity in 2022 compared to 2012 increased by 4% (from 11.76 to 12.29 cases per 1000 children's population), with the most significant increase observed among adolescents aged 15–17 (23%, from 22.48 to 27.74 per 1000 population), primarily among female patients. An increase in the overall prevalence in 2022 versus 2012 was observed in 18 city districts (38%), and a decrease — in 14 city districts (30%). In 2012, the prevalence rate higher than the average regional level (45%) in the age group of 0–14 y.o. was reported in 21 city districts, in the age group of 15–17 y.o. — in 23 city districts (49%), whereas the lower rate was in 25 (53%) and 24 (51%) city districts, respectively. In 2022, prevalence rates higher than the regional average for children aged 0–14 and 15–17 were observed in 18 city districts (38%), and lower — in 28 (60%) and 29 (61%) city districts, respectively, with a morbidity increase in 2 or more times in some city districts. Comparative epidemiological data on childhood obesity prevalence in different city districts of the MR were characterized by heterogeneity and significant variation in indicators.

**Conclusion:** the overall prevalence of childhood obesity in 2022 versus 2012 has increased on average by 4%. The number of regions with an increase in the overall prevalence of obesity exceeded the number of regions with a decrease in this indicator.

**KEYWORDS:** obesity, children, adolescents, incidence, prevalence, Moscow region.

**FOR CITATION:** Bokova T.A., Shishulina E.E., Bezv A.S., Kartashova D.A. Comparative analysis concerning the prevalence of childhood obesity in the Moscow region. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(1):51–57 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-8.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — это гетерогенная группа наследственных и приобретенных заболеваний, связанных с избыточным накоплением жировой ткани в организме, которое характеризуется многофакторностью причин развития и прогрессирования, в основе чего лежит совокупность взаимодействия и взаимовлияния генетических и негенетических составляющих<sup>1</sup>. Оно является одной из наиболее распространенных эндокринологических проблем детского населения. С 1975 по 2016 г. число людей, страдающих ожирением, во всем мире выросло более чем втрое. Распространенность ожирения среди детей и подростков в возрасте от 5 до 19 лет увеличилась с 1 до 6% (ВОЗ, 2021)<sup>2</sup>.

Современное общество нельзя представить без малоподвижного образа жизни, гаджетов, развитых масс-медиа с пропагандой нездорового питания, а также развитой системы службы доставки. С учетом этих особенностей ведущими факторами, которые влияют на развитие избыточной массы тела, а в дальнейшем и ожирения, являются малоподвижный образ жизни, неправильный распорядок дня, отсутствие режима питания, сна и отдыха, психологические перегрузки, изменения микрофлоры кишечника, семейные традиции. К сожалению, формирование избыточной массы тела с последующим развитием ожирения все чаще отмечается у детей младших возрастных групп, а в дальнейшем распространенность заболевания только увеличивается. Также заболевание может быть причиной повышения тревожности, снижения самооценки и качества жизни в целом, а в отсроченной перспективе способствует утяжелению многих хронических и острых заболеваний. Ожирение у детей, как и у взрослых, протекает на фоне нарушений углеводного, белкового, липидного и пуринового обмена, осложняется сахарным диабетом 2 типа, артериальной гипертензией, жировой болезнью печени, желчнокаменной болезнью, стеатозом поджелудочной железы, синдромом поликистозных яичников, нарушениями со стороны опорно-двигательного аппарата, синдромом апноэ сна, а также развитием метаболического синдрома [1–3].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в разных регионах нашей страны ожирением страдают от 1,2 до 25,3% детей [4]. При этом проблема ожирения является междисциплинарной, она актуальна не только для детских эндокринологов, педиатров, но и для врачей многих смежных специальностей, а в связи с тем, что у большинства пациентов это заболевание сохраняется и во взрослом периоде жизни и протекает на фоне различной коморбидной патологии, оно требует внимания со стороны терапевтов и узких специалистов взрослого звена (эндокринолога, кардиолога, гастроэнтеролога и пр.) [5, 6].

В связи с актуальностью данной проблемы на современном этапе, повсеместным ростом заболеваемости

среди детей представляет интерес анализ распространенности и заболеваемости в различных регионах нашей страны, а оценка региональных закономерностей и динамика эпидемиологических показателей позволят оптимизировать медицинскую помощь детскому населению.

**Цель исследования:** провести сравнительный анализ показателей общей заболеваемости ожирением детей 0–17 лет, проживающих в Московской области (МО), за 2012 и 2022 гг.

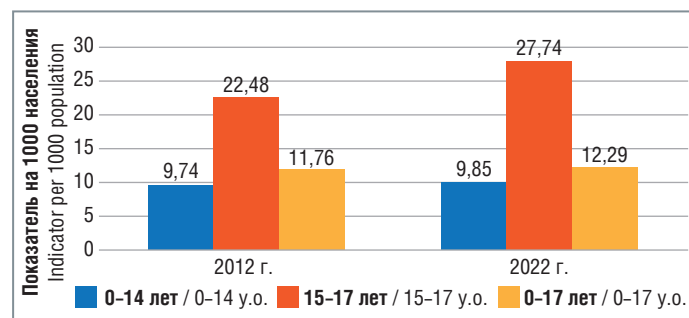
## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На основании официальных данных статистической отчетности выполнено сравнительное описательное эпидемиологическое исследование.

Анализ общей заболеваемости ожирением детей МО проведен на основании данных ежегодных отчетных форм Федерального статистического наблюдения № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания лечебного учреждения» по детскому населению (от 0 до 17 лет включительно) за 2012 и 2022 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Согласно официальным статистическим данным в 2012 г. численность детского населения МО в возрасте 0–17 лет составила 1 172 080 человек, из них в возрасте 0–14 лет — 986 448 (84% от всего детского населения), 15–17 лет — 185 632 (16%). Диагноз «ожирение» (код по МКБ-10 — E66) был зарегистрирован у 13 781 ребенка. В возрасте до 14 лет детей с ожирением было 9608 (70%), подростков 15–17 лет — 4173 (30%). Общая заболеваемость ожирением в 2012 г., заболеваемость среди детей в возрасте от 0 до 14 лет и среди подростков 15–17 лет представлена на рис. 1.



**Рис. 1.** Заболеваемость ожирением детей МО в 2012 и 2022 гг.

**Fig. 1.** Prevalence of obesity in children of the Moscow region in 2012 and 2022

<sup>1</sup> Ожирение у детей. Клинические рекомендации. 2021 г. (Электронный ресурс.) URL: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229\\_2](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/229_2) (дата обращения: 05.10.2023).

<sup>2</sup> Ожирение и избыточный вес. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight/> (дата обращения: 05.10.2023).

В 2022 г. численность детского населения от 0 до 17 лет в МО составила 1 573 224 человека, из них детей 0–14 лет — 1 358 985 (86%), 15–17 лет — 214 239 (14%). Диагноз Е66 — «ожирение» установлен у 19 329 детей, из них детей в возрасте до 14 лет — 13 386 (79%), подростков 15–17 лет — 5943 (31%). Общая заболеваемость ожирением в 2022 г., заболеваемость среди детей 0–14 лет и подростков 15–17 лет также отражена на рис. 1.

Сравнительный гендерный анализ общей заболеваемости ожирением подростков 15–17 лет показал, что в 2012 г. среди больных ожирением преобладали юноши (2190 (52,5%)), девушек было 1983 (47,5%). В 2022 г. юношей с ожирением данного возраста было 2381 (40%) человек, тогда как доля девушек возросла до 60% (3562 человека).

В целом за 10 лет численность детского населения МО увеличилась на 401 144 человека, что составило прирост практически на одну треть (34%) по сравнению с 2012 г. При этом число детей 0–14 лет увеличилось на 38%, а подростков 15–17 лет — на 15%. Возможно, с учетом современных социально-экономических условий, это объясняется в первую очередь активной миграцией населения. Общее количество детей с ожирением в 2022 г. по сравнению с 2012 г. увеличилось на 4% (с 11,76 до 12,29 случая

на 1000 детского населения, наиболее выраженный прирост отмечается среди подростков 15–17 лет (23%, с 22,48 до 27,74 на 1000 населения), причем в большей степени за счет лиц женского пола.

Анализ общей заболеваемости в зависимости от района проживания продемонстрировал неоднородность, а также явный разброс изучаемых показателей (рис. 2).

В 2012 г. городских округов (г. о.), в которых частота детского ожирения составляла  $\geq 15$  случаев на 1000 населения, насчитывалось 12: Домодедово, Дубна, Егорьевск, Истра, Луховицы, Можайский, Мытищи, Орехово-Зуево, Реутов, Рузский, Ступино, Электросталь. Максимальные показатели заболеваемости зарегистрированы в г. о. Можайск (26,09 на 1000 населения), Реутов (22,35 на 1000 населения), Дубна (21,45 на 1000 населения). В 2022 г. количество г. о. с аналогичной частотой заболеваемости увеличилось до 14: Балашиха, Волоколамский, Долгопрудный, Дубна, Егорьевск, Истра, Кашира, Красногорск, Луховицы, Можайский, Павловский Посад, Подольск, Шатура, Электросталь. Максимальные показатели отмечались в Кашире (64,41 на 1000 населения), Дубне (52,47 на 1000 населения), Волоколамске (31,79 на 1000 населения). Низкий уровень заболеваемости (менее 30 случаев на весь г. о.) в 2012 г. зафиксирован в Звенигороде (20), Лотошино (15),

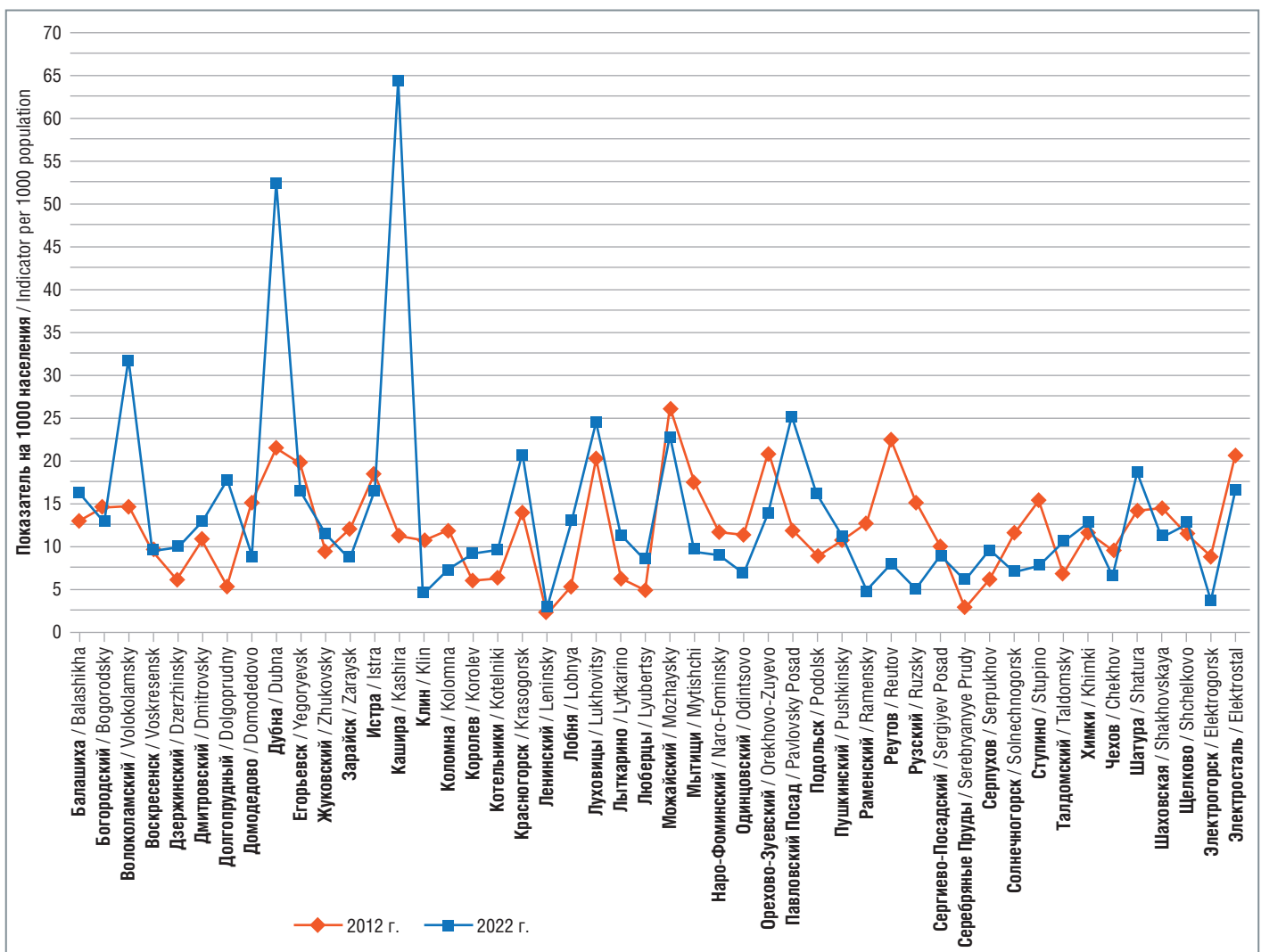


Рис. 2. Сравнительная характеристика заболеваемости ожирением по городским округам МО в 2012 и 2022 гг.

Fig. 2. Comparative characteristics concerning the prevalence of obesity in city districts of the Moscow region in 2012 and 2022



Протвино (24), Серебряных Прудах (12), а в 2022 г. — в Лотошино (25), Протвино (30), Серебряных Прудах (27), Электрогорске (14).

Не представляется возможным оценить показатели заболеваемости в таких г. о., как Бронницы, Власиха, Восход, Звенигород, Ивантеевка, Краснознаменск, Лосино-Петровский, Озеры, Рошаль, Фрязино, Черноголовка, так как официальные статистические данные представлены не в полном объеме.

Проведен сравнительный анализ заболеваемости ожирением в возрастных подгруппах 0–14 и 15–17 лет в зависимости от района регистрации (см. таблицу).

В 2012 г. наибольшее число зарегистрированных случаев заболевания среди детей 0–14 лет отмечалось в г. о. Реутов (22,75 на 1000 населения), Можайск (20,55 на 1000 населения), Электросталь (19,4 на 1000 населения), Ивантеевка (19,3 на 1000 населения), Луховицы (18,84 на 1000 населения), Мытищи (17,27 на 1000 населения), а наименьшее — в г. о. Лотошино (3,34 на 1000 населения), Протвино (3,32 на 1000 населения), Серебряные Пруды (2,42 на 1000 населения), Ленинский (1,48 на 1000 населения). Заболеваемость среди подростков 15–17 лет была наиболее высокой в г. о. Орехово-Зуево (50,21 на 1000 населения), Дубна (45,6 на 1000 населения), Кашира (36,6 на 1000 населения), Рузский (34,77 на 1000 населения), Можайск (33,7 на 1000 населения), низкие показатели представлены в г. о. Долгопрудный (5,06 на 1000 населения), Ленинский (4,75 на 1000 населения), Серебряные Пруды (4,26 на 1000 населения).

В 2022 г. наиболее высокая заболеваемость среди детей 0–14 лет отмечалась в г. о. Кашира (60,98 на 1000 населения), Дубна (34,74 на 1000 населения), Павловский Посад (26,54 на 1000 населения), Волоколамск (25,29 на 1000 населения), наименьшая — в г. о. Раменское (3,5 на 1000 населения), Протвино и Серебряные Пруды (по 2,4 на 1000 населения), Электросталь (2,28 на 1000 населения), Ленинский (1,9 на 1000 населения). По заболеваемости среди подростков 15–17 лет наибольшие показатели имели Дубна (163,93 на 1000 населения), Кашира (82,56 на 1000 населения), Волоколамск (75,58 на 1000 населения), Можайск (55,0 на 1000 населения), Балашиха (50,45 на 1000 населения), Луховицы (50,03 на 1000 населения), наименьшие — Егорьевск (9,01 на 1000 населения), Сергиев Посад (8,54 на 1000 населения), Реутов (8,18 на 1000 населения), Клин (5,82 на 1000 населения).

В целом повышение показателей общей заболеваемости в обеих возрастных подгруппах отмечалось в 18 округах (38%), тогда как снижение показателей — в 14 округах (30%). В 2012 г. показатель заболеваемости детей 0–14 лет выше среднеобластного уровня (45%) был зарегистрирован в 21 г. о., 15–17 лет — в 23 г. о. (49%), тогда как ниже среднеобластного уровня — в 25 (53%) и 24 (51%) округах соответственно. В 2022 г. значения выше среднеобластных среди детей как 0–14 лет, так и 15–17 лет отмечались в 18 г. о. (по 38%), а ниже — в 28 (60%) и 29 (61%) округах соответственно.

Наибольший рост показателей заболеваемости среди детей 0–14 лет отмечался в г. о. Кашира (в 10,6 раза), Долгопрудный (в 5,3 раза), Волоколамск, Дубна и Подольск (в 2 раза), среди подростков 15–17 лет — в Долгопрудном (в 6,3 раза), Дубне (в 3,6 раза), Волоколамске (в 3,4 раза), Ленинском (в 2,9 раза), Балашихе (в 2,8 раза), Кашире (в 2,6 раза). Наиболее значимое снижение заболеваемости

среди детей 0–14 лет отмечалось в Клину (в 2,4 раза), Мытищах (в 2,1 раза), а среди подростков 15–17 лет — в Егорьевске (в 3,7 раза) и Клину (в 3,5 раза).

## ОБСУЖДЕНИЕ

Ожирение является актуальной проблемой современного здравоохранения, принявшей масштабы неинфекционной эпидемии XXI века. Однако данные об истинной распространенности заболевания противоречивы и имеют значительные различия в зависимости от места проживания, пола, возраста, этнической принадлежности. При этом анализ заболеваемости населения, включая и детское, в различных регионах нашей страны и динамики эпидемиологических показателей является чрезвычайно актуальным, так как позволяет оптимизировать тактику лечебно-профилактических мероприятий и снизить риски развития серьезных осложнений.

Результаты проведенного нами исследования, основанного на анализе данных официальной статистики, свидетельствуют о росте заболеваемости ожирением в детском возрасте, что согласуется с данными других авторов. Так, согласно результатам научной работы, проведенной М.А. Ларионовой и соавт. [7], в Республике Удмуртия за 10 лет (2005–2016 гг.) в возрастной группе 0–14 лет данный показатель увеличился с 5,4 до 16,2 на 1000 детского населения, а в группе подростков 15–17 лет — с 7,5 до 45,4 на 1000 детского населения. Ожирение зарегистрировано у 67,1 на 1000 обследованных. Согласно нашим данным, за 10-летний период (2012–2022 гг.) в возрастной группе 0–14 лет общая заболеваемость ожирением выросла с 9,74 до 9,85, а в группе 15–17 лет — с 22,48 до 27,7 на 1000 детского населения, при этом общее количество детей с ожирением увеличилось на 4% (с 11,76 до 12,29 случая на 1000 детского населения), что значительно ниже показателей, представленных в литературе другими авторами. Так, результаты исследования И.Н. Мартыновой и соавт. [8] свидетельствуют о том, что в период 2000–2013 гг. истинная распространенность детского ожирения в г. Ивантеевка МО в группе 0–14 лет составила 44,8 на 1000 детей, что в 4,6 раза выше официальных показателей, в 15–17 лет — 88,9 на 1000 (в 3,8 раза выше). В Самаре распространенность ожирения у детей за последние 15 лет выросла с 3,6 до 13,5% [9]. По данным Б.Б. Рахимова [10], в Республике Узбекистан только за 3 года (с 2012 по 2014 г.) данный показатель увеличился на 30% и составил в среднем 50–66 на 1000 населения. Таким образом, можно сделать вывод, что данные официальной статистики не в полной мере отражают истинные эпидемиологические показатели и заболеваемость детским ожирением значительно выше, что указывает на необходимость совершенствования критериев оценки эпидемиологических показателей в целом.

Важно отметить, что несмотря на то, что через 10 лет количество г. о. в МО с показателями общей заболеваемости ниже общеобластного уровня увеличилось, в трети (38%) г. о. заболеваемость увеличилась, причем в ряде из них — в 2 и более раз. При этом следует учитывать, что отсутствие статистических данных, низкие или, наоборот, высокие показатели заболеваемости могут быть связаны с различными факторами: гипо- или гипердиагностикой, низкой обращаемостью населения за медицинской помощью при данной

**Таблица.** Сравнительный анализ заболеваемости ожирением в возрастных группах 0–14 и 15–17 лет в зависимости от района регистрации

**Table.** Comparative analysis concerning the prevalence of obesity in the age groups 0–14 and 15–17 years, depending on the registration area

Городской округ City District	Показатель на 1000 населения / Indicator per 1000 population			
	2012 г.		2022 г.	
	0–14 лет / 0–14 years	15–17 лет / 15–17 years	0–14 лет / 0–14 years	15–17 лет / 15–17 years
Московская область / Moscow region	9,74	22,48	9,85	27,74
Балашиха / Balashikha	11,77	18,26	11,47	50,45
Богородский / Bogorodsky	12,45	25,42	11,88	18,9
Волоколамский / Volokolamsky	13,04	22,55	25,29	75,58
Воскресенск / Voskresensk	5,44	30,62	7,18	22,02
Дзержинский / Dzerzhinsk	4,80	12,56	7,69	22,39
Дмитровский / Dmitrov	7,80	26,60	7,3	47,73
Долгопрудный / Dolgoprudny	5,32	5,06	15,75	31,86
Домодедово / Domodedovo	15,28	13,59	8,36	14,46
Дубна / Dubna	16,37	45,60	34,74	163,93
Егорьевск / Yegoryevsk	16,56	33,63	17,85	9,01
Жуковский / Zhukovsky	6,33	25,45	10,74	16,35
Зарайск / Zaraysk	10,90	16,63	7,25	15,73
Истра / Istra	15,36	33,43	14,5	28,14
Кашира / Kashira	5,74	36,55	60,98	82,56
Клин / Klin	10,65	20,55	4,4	5,82
Коломна / Kolomna	7,80	32,11	5,68	16,13
Королев / Korolev	4,43	13,92	7,23	21,02
Котельники / Kotelniki	4,47	18,41	8,16	18,17
Красногорск / Krasnogorsk	12,04	24,29	18,57	35,95
Ленинский / Leninsky	1,48	4,79	1,9	14,1
Лобня / Lobnya	4,77	7,67	10,53	29,99
Луховицы / Lukhovitsy	18,84	27,45	19,97	50,03
Лыткарино / Lytkarino	4,40	16,01	7,9	28,47
Люберцы / Lyubertsy	4,19	8,32	6,0	27,4
Можайский / Mozhaysk	20,55	55,70	16,56	55,25
Мытищи / Mytishchi	17,27	18,30	8,27	18,86
Наро-Фоминский / Naro-Fominsk	7,53	22,98	5,83	34,21
Одинцовский / Odintsovo	8,21	26,72	4,81	20,44
Орехово-Зуевский / Orekhovo-Zuyevo	15,08	50,21	8,52	42,07
Павловский Посад / Pavlovsky Posad	10,81	16,70	26,51	17,73
Подольск / Podolsk	6,18	22,98	12,04	43,84
Протвино / Protvino	3,32	8,39	2,04	19,47
Пушкинский / Pushkino	8,51	22,28	8,89	27,21

## Окончание таблицы 1

Table 1 (continued)

Городской округ City District	Показатель на 1000 населения / Indicator per 1000 population			
	2012 г.		2022 г.	
	0–14 лет / 0–14 years	15–17 лет / 15–17 years	0–14 лет / 0–14 years	15–17 лет / 15–17 years
Раменский / Ramenskoe	10,63	22,56	3,5	12,93
Реутов / Reutov	22,75	20,28	7,9	8,18
Рузский / Ruza	11,51	34,77	3,82	12,49
Сергиево-Посадский / Sergiyev Posad	7,79	20,88	8,84	8,54
Серебряные Пруды / Serebryanye Prudy	2,42	4,26	2,41	26,47
Серпухов / Serpukhov	4,75	11,61	8,1	17,66
Солнечногорск / Solnechnogorsk	10,79	14,96	6,34	11,0
Ступино / Stupino	13,21	27,13	6,44	14,15
Талдомский / Taldomsk	4,12	19,56	6,86	30,44
Химки / Khimki	9,57	22,64	10,4	26,75
Шатура / Shatura	11,15	28,75	5,47	13,41
Щелково / Shchelkovo	8,47	33,36	15,05	36,33
Электрогорск / Elektrogorsk	6,86	18,52	10,03	17,41
Электросталь / Elektrostal	19,40	26,32	10,04	31,94

патологии, дефицитом соответствующего кадрового состава, в первую очередь детских эндокринологов, а также с проблемами в оформлении и ведении медицинской документации.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что за 10 лет (с 2012 по 2022 г.) общий прирост детского населения МО значительно увеличился и составил 34%, что с учетом показателей рождаемости за этот же период в большей степени обусловлено активной миграцией населения. Показатель общей заболеваемости ожирением детского населения МО вырос на 4% (с 11,76 до 12,29 случая на 1000 детского населения), причем наиболее выраженный прирост (23%) установлен среди подростков 15–17 лет и в большей степени за счет лиц женского пола. В целом полученные сравнительные эпидемиологические данные по общей заболеваемости детским ожирением в различных районах МО характеризуются неоднородностью, значительным разбросом показателей и свидетельствуют о том, что данная проблема является актуальной и требует дальнейшей исследовательской работы по изучению истинной распространенности заболевания у детей в зависимости от возраста, пола, района проживания, а также влияния наследуемых и ненаследуемых, медицинских и социально-экономических факторов на основные характеристики заболевания. Это позволит оптимизировать методы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий в целях предупреждения серьезных осложнений, повышения качества жизни населения и снижения экономических затрат в регионе.

## Литература / References

1. Бокова Т.А., Карташова Д.А., Бевз А.С., Бокова О.А. Метаболический синдром у детей: алгоритмы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6):19–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-19-26.
2. Кыткова О.Ю., Антонюк М.В., Кантур Т.А. и др. Распространенность и биомаркеры метаболического синдрома. Ожирение и метаболизм. 2021;18(3):302–312. DOI: 10.14341/omet12704.
3. Панасенко Л.М., Нефедова Ж.В., Карцева Т.В., Черепанова М.И. Роль ожирения в развитии метаболического синдрома у детей. Рос вестн перинатол и педиатр. 2020;65(2):125–132. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-2-125-132.
4. Грицинская В.Л., Новикова В.П., Хавкин А.И. К вопросу об эпидемиологии ожирения у детей и подростков (систематический обзор и метаанализ научных публикаций за 15-летний период). Вопросы практической педиатрии. 2022;17(2):126–135. DOI: 10.20953/1817-7646-2022-2-126-135.
5. Ogdan C.L., Fryar C.D., Martin C.B. et al. Trends in Obesity Prevalence by Race and Hispanic Origin-1999-2000 to 2017-2018. JAMA. 2020;324(12):1208–1210. DOI: 10.1001/jama.2020.14590.



6. Малявская С.И., Лебедев А.В. Метаболический портрет детей с ожирением. Рос вестн перинатол и педиатр. 2015;6:73–81. [Malyavskaya S.I., Lebedev A.V. The metabolic portrait of obese children. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR. 2015;6(6):73–81 (in Russ.).]
7. Ларионова М.А., Коваленко Т.В. Эпидемиологические особенности ожирения у детей и подростков в Удмуртской Республике. Ожирение и метаболизм. 2019;16(1):47–54. DOI: 10.14341/omet9612. [Larionova M.A., Kovalenko T.V. Epidemiological features of obesity in children and adolescents in the Udmurt Republic. Obesity and metabolism. 2019;16(1):47–54 (in Russ.). DOI: 10.14341/omet9612.]
8. Мартынова И.Н., Винярская И.В., Терлецкая Р.Н. и др. Вопросы истинной заболеваемости и распространенности ожирения среди детей и подростков. Российский педиатрический журнал. 2016;19(1):23–28. DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-23-28. [Martynova I.N., Vinyarskaya I.V., Terletskaia R.N. et al. Questions of true incidence and prevalence of obesity in children and adolescents. Rossiiskiy PEDIATRICHESKIY Zhurnal. 2016;19(1):23–28 (in Russ.). DOI: 10.18821/1560-9561-2016-19(1)-23-28.]
9. Скворцова О.В., Мигачева Н.Б., Михайлова Е.Г., Каткова Л.И. Оценка распространенности избытка массы тела и ожирения среди детей школьного возраста в г. Самаре. Медицинский вестник Юга России. 2022;13(4):106–113. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113. [Skvortsova O.V., Migacheva N.B., Mikhaylova E.G., Katkova L.I. Assessment of the prevalence of overweight and obesity among school-age children in Samara. Medical Herald of the South of Russia. 2022;13(4):106–113 (in Russ.). DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-4-106-113.]
10. Рахимов Б.Б. Особенности заболеваемости детей и подростков Республики Узбекистан, страдающих ожирением. Гигиена и санитария. 2017;96(3):274–277. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-274-277. [Rakhimov B.B. Features of the morbidity in obese children and adolescents of the Republic of Uzbekistan. Gigiena i Sanitariia. 2017;96(3):274–277 (in Russ.). DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-3-274-277.]

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Бокова Татьяна Алексеевна** — д.м.н., доцент, руководитель отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117513, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6428-7424.

**Шишулина Елена Евгеньевна** — младший научный сотрудник отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-4858-8240.

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

**Карташова Дарья Александровна** — младший научный сотрудник отделения педиатрии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-0005-7352.

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

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 11.10.2023.**

**Поступила после рецензирования 08.11.2023.**

**Принята в печать 29.11.2023.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Tatyana A. Bokova** — Dr. Sc. (Med.), Assistant Professor, Head of the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; Professor of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6428-7424.

**Elena E. Shishulina** — Junior Researcher of the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4858-8240.

**Anna S. Bevez** — Junior Researcher of the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4954-4872.

**Darya A. Kartashova** — Junior Researcher of the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0005-7352.

**Contact information:** Tatyana A. Bokova, e-mail: bta2304@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 11.10.2023.**

**Revised 08.11.2023.**

**Accepted 29.11.2023.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-9

## Роль тромбоцитов в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей (обзор литературы)

Е.М. Толстова<sup>1</sup>, М.В. Беседина<sup>1</sup>, О.В. Зайцева<sup>1</sup>, С.Р. Кузина<sup>1</sup>, Э.Э. Локшина<sup>1</sup>, Д.В. Хаспеков<sup>2</sup>, И.В. Турищев<sup>2</sup>, Т.Ю. Беляева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>2</sup>ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

Взаимодействие систем иммунитета и гемостаза в настоящее время является предметом научного интереса. В последнее десятилетие получены новые данные об их синергическом действии при различных заболеваниях, позволившие ввести понятие «иммунотромбоз». Факторы воспаления и тромбообразования способны к взаимной активации и усилению. Особая роль в этих процессах принадлежит тромбоцитам, которые относят к клеточным эффекторам антимикробной защиты хозяина. Эти клетки одними из первых реагируют на патоген при его попадании в кровоток. Активация тромбоцитов обеспечивает прямое уничтожение патогенов, привлечение иммунных клеток, образование первичных тромбов для предотвращения распространения инфекции, запуск работы системы свертывания. Однако при продолжающейся активации микротромбообразование может стать неконтролируемым и необратимым. Дисфункция тромбоцитов может быть связана с гиперергическим ответом организма на инфекцию и тяжелым течением заболевания. Сопутствующее повреждение эндотелия потенцирует гиперкоагуляционную и воспалительную реакцию, увеличивая риск системных воспалительных процессов. В обзоре рассматриваются современные данные о роли тромбоцитов в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей, в том числе деструктивного характера.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гемостаз, тромбоциты, иммунитет, воспаление, пневмония, дети, нейтрофильные внеклеточные ловушки, микротромбообразование.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Толстова Е.М., Беседина М.В., Зайцева О.В., Кузина С.Р., Локшина Э.Э., Хаспеков Д.В., Турищев И.В., Беляева Т.Ю. Роль тромбоцитов в патогенезе инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей (обзор литературы). *РМЖ. Мать и дитя*. 2024;7(1):58–63. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-9.

## Platelets in the pathogenesis of infectious and inflammatory pulmonary diseases in children (literature review)

E.M. Tolstova<sup>1</sup>, M.V. Besedina<sup>1</sup>, O.V. Zaytseva<sup>1</sup>, S.R. Kuzina<sup>1</sup>, E.E. Lokshina<sup>1</sup>, D.V. Haspekov<sup>2</sup>, I.V. Turishchev<sup>2</sup>, T.Yu. Belyaeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Russian University of Medicine, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

### ABSTRACT

At present, a subject of scientific interest is the interaction of immune systems and hemostasis. New data on their synergistic effect in various diseases have been obtained in the last decade, which allowed to introduce the concept of "immunothrombosis". Inflammation and thrombosis factors are capable of mutual activation and enhancement. A special role in these processes belongs to platelets, which are classified as cellular effectors of antimicrobial host defence. These cells are among the first to react to the pathogen when it enters the bloodstream. Platelet activation ensures the direct eradication of pathogens, the immune cells involvement, the formation of primary thrombi to prevent the spread of infection, and the coagulation system process start. However, microthrombosis can become uncontrollable and irreversible during continued activation. Platelet dysfunction may be associated with a hyperergic inflammatory response of the body and a severe disease course. Concomitant endothelial dysfunction intensifies hypercoagulation and inflammatory response, increasing the risk of systemic inflammatory processes. The review examines current data on the platelet role in the pathogenesis of infectious and inflammatory pulmonary diseases in children, including destructive ones.

**KEYWORDS:** hemostasis, platelets, immunity, inflammation, pneumonia, children, neutrophil extracellular traps, microthrombosis.

**FOR CITATION:** Tolstova E.M., Besedina M.V., Zaytseva O.V., Kuzina S.R., Lokshina E.E., Haspekov D.V., Turishchev I.V., Belyaeva T.Yu. Platelets in the pathogenesis of infectious and inflammatory pulmonary diseases in children (literature review). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2024;7(1):58–63 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-9.

В последнее десятилетие появляется все больше информации о взаимодействии иммунной системы и системы гемостаза при развитии различных заболеваний. Молекулы воспаления и тромбообразования способны к взаимной активации и усилению. Например, интерлейкин 1 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  стимулируют

синтез тканевого фактора, потенцируя прокоагулянтную активность эндотелия, мобилизуют на его поверхности фактор фон Виллебранда [1]. Нейтрофилы образуют внеклеточные ловушки, способные активировать коагуляционный каскад. Тромбин является ярким провоспалительным агентом [2]. На основании этих и других доказательств вза-

имеет гемостаз и воспаление можно рассматривать как компоненты интегрированной системы ответа хозяина на травму и инфекцию [3]. В этой системе важная роль отводится тромбоцитам — безъядерным клеточным фрагментам, которые долгое время относили исключительно к первичному гемостазу. Однако благодаря накопленным за последнее время сведениям сегодня не вызывает сомнений, что тромбоциты — неотъемлемый элемент иммунной регуляции воспалительного ответа.

Структурная организация тромбоцитов сложна, а функции чрезвычайно разнообразны. Не имея ядра, тромбоциты в то же время экспрессируют большое количество мембранных рецепторов и содержат цитоплазматическую мРНК для синтеза ограниченного числа белков. Они содержат митохондрии, лизосомы и пероксисомы, а также множество внутриклеточных иммунных медиаторов в гранулах и везикулах [4]. Рецепторы и белки позволяют тромбоцитам взаимодействовать с лейкоцитами и эндотелиальными клетками как с помощью контактно-зависимых механизмов, так и через секретируемые иммунные медиаторы.  $\alpha$ -Гранулы экспрессируют рецепторы для взаимодействия с эндотелием и поддержания его гемокоагуляционного состояния, высвобождают большое число разнообразных медиаторов, участвующих в гемостазе, регуляции сосудистого тонуса, ангио- и лимфангиогенезе. За счет выделения микрочастиц осуществляется транспорт белков, цитокинов и других веществ. Посредством этих реакций тромбоциты могут системно модулировать иммунный ответ в местах своей активации [5]. Липидные метаболиты поддерживают репарацию и регенерацию тканей. Поверхность тромбоцитов является плацдармом для коагуляционных реакций.

Однако особый интерес представляет активно изучаемая в настоящее время их роль в организации и регуляции воспалительных процессов и иммунных реакций [6]. Являясь клеточными эффекторами врожденного иммунитета, они способны распознавать патогенные микроорганизмы и выделять в ответ различные иммунорегуляторные цитокины и хемокины [7, 8].

В физиологических условиях тромбоциты являются важным фактором поддержания гомеостаза легких. Они способствуют целостности базального барьера альвеолярных капилляров, который избирательно ограничивает перенос воды, белков и эритроцитов за пределы сосудов [9]. Тромбоциты содержат факторы, стабилизирующие эндотелиальный барьер (сфингозин-1-фосфат, ангиопоэтин 1 и др.), участвуют в процессах восстановления легочных сосудов, способствуют гемостатической и противовоспалительной защите здорового легкого. В то же время экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о том, что тромбоциты нередко могут быть факторами повреждения при различных легочных заболеваниях и синдромах. Активация тромбоцитов может быть ключевым патофизиологическим механизмом повреждения тканей хозяина при сепсисе, эндокардите, а также осложненном течении пневмонии [9–11].

Пневмонии относятся к числу наиболее распространенных инфекционных заболеваний в педиатрии [12]. По данным разных авторов, в 0,8–7% случаев внебольничная пневмония у детей осложняется деструкцией участков легких, механизмы развития которой до настоящего времени точно не определены. Деструктивная (некротизирующая) пневмония чаще встречается у иммунокомпетентных детей с неотягощенным анамнезом. Известно, что в осно-

ве деструкции при этом лежит тромботическая окклюзия внутрилегочных сосудов. К активации коагуляционного каскада приводят цитокиноопосредованные воспалительные реакции в условиях цитотоксического действия бактериальных токсинов [13, 14].

Исследования разных авторов свидетельствуют об активации тромбоцитарного звена гемостаза у детей с внебольничной пневмонией, подтверждая участие тромбоцитов в иммунной защите [15]. Так, тромбоцитопения является независимым предиктором смертности при внебольничной пневмонии у детей до 5 лет [16]. Скорее всего, смертность при внебольничной пневмонии связана с генерализацией инфекции и системным воспалительным ответом, когда снижение числа тромбоцитов становится одной из характеристик сепсиса в результате их потребления [17]. При внебольничных пневмониях тромбоцитопению, наблюдаемую в начале заболевания, довольно быстро сменяет увеличение абсолютного числа тромбоцитов — реактивный тромбоцитоз, выраженность которого у детей коррелирует с тяжестью течения пневмонии [18]. A. Vaguah et al. [19] провели наблюдательное исследование 298 госпитализированных детей в возрасте от 2 мес. до 5 лет с диагнозом «внебольничная пневмония». Уровень тромбоцитов был нормальным в 68,1%, высоким — в 8,05% и низким — в 23,8% случаев. Авторы отметили значительную связь между аномальным количеством тромбоцитов и осложнениями ( $p < 0,001$ ). Тромбоцитоз был связан с респираторными осложнениями ( $p < 0,001$ ), а тромбоцитопения — с системными осложнениями и смертностью ( $p < 0,001$ ). Количество тромбоцитов положительно коррелировало со временем выздоровления ( $r = 0,14$ ,  $p = 0,03$ ).

S. Fan et al. [20] предложили рассматривать динамику количества тромбоцитов при пневмониях у детей в качестве критерия дифференциальной диагностики бактериального и вирусного процесса. Они показали, что через 72 ч после госпитализации число тромбоцитов в динамике при бактериальной инфекции значительно увеличивается, а при вирусной природе заболевания остается на прежнем уровне [20]. Таким образом, снижение числа тромбоцитов в начале заболевания и динамика изменения их числа по мере развития патологического процесса при пневмониях у детей свидетельствуют о вовлечении тромбоцитов в воспалительные реакции при этом заболевании. Следует отметить, что степень вовлечения тромбоцитарного звена в патологический процесс при пневмониях не зависит от этиологии, что подтверждает универсальность тромбоцитарной активации при бактериальном воспалении [21].

Благодаря своему небольшому размеру тромбоциты в просвете сосудов оттесняются током крови к периферии, постоянно «мониторируя» состояние эндотелия [22]. При попадании инфекционного агента в кровоток эти клеточные фрагменты одними из первых могут реагировать на вторжение. При тяжелом течении пневмонии преодоление микробами эпителиального барьера и попадание их в кровоток с последующей реакцией тромбоцитов неизбежно. Антимикробные свойства тромбоцитов заключаются в подавлении инфекционного процесса посредством активации тромбообразования для ограничения распространения и репликации некоторых патогенов. Тромбоциты содержат, выделяют и в некоторых случаях экспрессируют на поверхности пептиды, белки и хемокины, обладающие мощной антимикробной активностью. Среди них бактерицидные белки тромбоцитов (PMPs) и ки-



ноцидины — древние иммунные эффекторные молекулы, обладающие антибактериальной и противогрибковой активностью, потенцирующие действие некоторых антибиотиков. Тромбоциты экспрессируют  $\beta$ -дефенсин 1, который ингибирует рост *Staphylococcus aureus in vitro*, усиливают антимикробную функцию макрофагов в отношении *S. aureus*, а также запускает развертывание нейтрофильных внеклеточных ловушек (НВЛ) [23]. Высвобождаемый богатый гистицином гликопротеин (HRG) способствует захвату *Staphylococcus pyogenes* в тромбы *in vitro* и в инфицированные участки *in vivo* у мышей [24].

Активация при взаимодействии с микробами происходит посредством рецепторов  $\alpha$ IIb $\beta$ 3, GPIIb/IIIa, TLRs, Fc-рецептора, DC-SIGN, а также рецепторов комплемента [25]. Экспериментально была продемонстрирована роль ряда тромбоцитарных факторов в выживании мышей при инфицировании различными патогенами [26, 27].  $\alpha$ -Гемолизин, один из критических факторов вирулентности *S. aureus*, вызывает образование тромбоцитарно-нейтрофильных агрегатов, что играет важную роль в повреждении альвеолярных капилляров при деструктивной пневмонии из-за последующей активации коагуляции. Факторы адгезии *S. aureus* — A и B, SdrE и Spa — способны активировать агрегацию тромбоцитов [28]. *Streptococcus pneumoniae* также способствует агрегации и активации тромбоцитов благодаря прямому воздействию адгезина и пневмолизина [29]. Следует учитывать, что взаимодействие бактериальных патогенов с тромбоцитами потенциально опасно, так как может способствовать распространению патогенов, как описано для *S. pyogenes* в экспериментах с мышами [30]. *S. pneumoniae*, *S. aureus*, а также *S. pyogenes* являются основными возбудителями деструктивных пневмоний у детей [14, 31].

Активирующим фактором для тромбоцитов также выступает гипоксия [32]. Тромбоциты взаимодействуют не только с бактериями, но и с вирусами. Так, некоторые вирусы напрямую взаимодействуют с тромбоцитами и мегакариоцитами, модулируя их функции, а вирус-обусловленные иммунные реакции прямо или косвенно способствуют активации тромбоцитов [33]. В то же время существуют доказательства реализации деструктивной пневмонии у детей именно в условиях вирусно-бактериальных взаимодействий [34]. Возможно, в развитии патологического процесса имеют значение множественные влияния вирусов на организм хозяина, в том числе и тромбоцитарная активация.

Как было отмечено выше, тромбоциты регулируют и контролируют состояние эндотелия. Одним из доказательств важности полноценной их функции для сосудов является повышенная проницаемость при некоторых формах тромбоцитопений [35]. В то же время эндотелий сосудов легких — участник патогенеза при пневмониях. Известно, что детерминанты вирулентности *S. pneumoniae*, например цитотоксический порообразующий токсин (пневмолизин), попадая в кровоток, вызывает выраженные воспалительные реакции, повреждает эндотелиоциты. Это в свою очередь приводит к активации тромбоцитов и запуску коагуляционного каскада. Исходом патологического процесса при таком воздействии является диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) [36]. Эндотелиит сосудов рассматривается как иммунновоспалительный ответ хозяина на непосредственное действие патогена. Тромбоцитарно-эндотелиальные взаимодей-

ствия с исходом в тромбообразование — фактор, определяющий микрососудистую недостаточность, нарушение перфузии, тканевой гипоксии с последующей органной недостаточностью [37]. Одним из результатов таких патологических реакций могут быть деструктивные изменения при внебольничных пневмониях у детей.

Одновременно тромбоциты взаимодействуют и с нейтрофилами, стимулируя формирование последними НВЛ — нитей ДНК, связанных с гистонами, гранулярными ферментами (эластаза, катепсин G и др.) и катионными белками. Образование НВЛ (нетоз) — уникальный путь клеточной смерти. НВЛ захватывают, иммобилизуют и в некоторых экспериментальных условиях убивают патогены *in vitro*, включая микроорганизмы, вызывающие пневмонию. Предполагается, что НВЛ захватывают и удерживают патогены в легочных капиллярах и других микрососудах при бактериемии [38]. Однако ферменты — компоненты НВЛ способны повреждать и эндотелиальные клетки, провоцируя адгезию тромбоцитов с последующим тромбообразованием. Роль нетоза в патогенезе деструктивных пневмоний в настоящее время изучается. Показана локальная активность этого процесса: НВЛ обнаружены в жидкости бронхоальвеолярного лаважа и плевральной жидкости у детей с деструктивными пневмониями [39].

Провоцируемое воспалительными процессами микрососудистое тромбообразование описывают терминами «иммунотромбоз», «тромбовоспаление», подчеркивая тесную связь между процессами воспаления и гемостаза [40]. Иммунотромбоз является специфическим физиологическим компонентом системы врожденного иммунитета. В этом процессе патогены захватываются и уничтожаются локально в микроциркуляторном русле. Однако дисрегуляция иммуногемостатических механизмов чревата повреждением собственных тканей, что лежит в основе развития сепсиса и септического шока [41]. Запускаемая цитотоксическими эффектами бактерий системная гиперреактивность тромбоцитов приводит к чрезмерному плохо контролируемому нетозу и образованию внутрисосудистых микротромбов с риском распространенного микрососудистого тромбоза и дисфункции органов [42].

Для острого периода внебольничной пневмонии характерно гиперкоагуляционное состояние, о чем свидетельствует повышение уровня D-димера, растворимых комплексов фибрин-мономера, а также маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелин 1, липопротеин). Причем изменения коагулологического статуса сохраняются и после выписки из стационара. Выраженность эндотелиальной и коагуляционной дисфункции зависит от тяжести течения пневмонии, объема поражения легких, степени выраженности синдрома системной воспалительной реакции [43]. При тяжелом течении пневмонии существует риск чрезмерной выработки тромбина на фоне сверхэкспрессии тканевого фактора, что совместно с активацией тромбоцитарного звена может привести к развитию синдрома ДВС [44].

В период пандемии COVID-19 активно изучался внутрисосудистый иммунитет. В том числе было выявлено значительное увеличение количества легочных и циркулирующих мегакариоцитов (МК) — предшественников тромбоцитов, на основании чего было высказано предположение об усилении локального тромбопоэза во время инфекции [45]. МК — крупные клетки, развивающиеся из гемопоэтических стволовых клеток и локализуемые в костном мозге, однако недавно в легких были

обнаружены резидентные МК, где из них вырабатывается более 10 млн тромбоцитов в час. Следовательно, в легких образуется около 50% общего пула тромбоцитов [10]. Ядра МК в легких более многочисленны у пациентов с сепсисом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и злокачественными опухолями. Предполагается, что МК также являются иммунными клетками. Так, на их поверхности экспрессируются Толл-подобные рецепторы (Toll-like receptors, TLR) 1, 2, 3, 4, 6, Fcγ-рецептор, лиганд CD40 [46]. Экспрессия TLRs свидетельствует о возможности распознавания воспалительных и патогенных сигналов иммунными эффекторными клетками [47]. МК вырабатывают ряд цитокинов и растворимых медиаторов, которые воздействуют на иммунные клетки. Часть из этих медиаторов, включая PF4/CXCL4, TGFβ, IL-8 и CXCL1, хранятся в α-гранулах [48]. Они способны высвободить содержимое своих гранул в среду костного мозга, хотя механизмы, регулирующие это высвобождение, до настоящего времени не определены. Посредством цитокинов в костном мозге МК в том числе регулируют созревание и выход нейтрофилов [49].

Локализация МК в легких объясняет возможность их участия в развитии легочных заболеваний, в том числе внебольничных пневмоний, которые могут сопровождаться изменением количественного содержания тромбоцитов в периферической крови. МК участвуют в презентации антигенов, но также могут играть и негативную роль, потенцируя воспаление. Кроме того, МК содержат различные факторы роста, связанные с фиброзом [46].

Тромбоциты функционируют в сосудистом русле, однако их эффекты реализуются и в интерстициальном пространстве. Это достигается благодаря выделению тромбоцитами микрочастиц, которые переносят связанные с мембраной сигнальные молекулы и молекулы адгезии и представляют собой специализированный механизм внутрисосудистой и внесосудистой клеточно-клеточной коммуникации [50]. В экспериментах *in vitro* показано, что МК также выделяют микрочастицы [51]. Легочные МК, в дополнение к тромбоцитам, могут быть источниками альвеолярных или системных микрочастиц при воспалении и тромбозе.

Таким образом, тромбоциты и МК являются эффекторными клетками иммунной системы, участвуют в реакциях врожденного иммунитета при различных заболеваниях, в том числе при внебольничной пневмонии. При этом активация тромбоцитов является частью ответа острой фазы при повреждении тканей и инфекции. Функции тромбоцитов включают ограничение роста патогенов локально в микроциркуляторном русле за счет тромбообразования и вторичной активации коагуляционного каскада. Неконтролируемая активация тромбоцитов может привести к воспалению и тромботическим событиям.

В основе осложненного течения внебольничных пневмоний у детей лежит дисрегуляция иммунного ответа. Первоначально защитные реакции в виде агрегации тромбоцитов, активации коагуляционного звена, выброса НВЛ становятся повреждающими факторами. Вторичный эндотелиит потенцирует продолжающуюся активацию тромбоцитов, работу свертывающей системы и нетоз. Дальнейшее неконтролируемое тромбообразование лежит в основе некроза участков легких.

Роль тромбоцитов как участников работы иммунной системы доказана многочисленными исследованиями.

Дисфункция тромбоцитов может быть связана с особенностями ответа организма на инфекцию и тяжелым течением заболевания. Усиленная активация тромбоцитов, в свою очередь, способствует дисрегуляции воспалительного и иммунного ответа при тяжелом течении пневмонии, имеет значение для развития сепсиса и полиорганной недостаточности. Оценка функции тромбоцитов во время инфекции становится все более актуальной в качестве клинического и исследовательского инструмента, а особенности тромбоцитарных реакций у детей еще предстоит изучить. В будущем одним из подходов к контролю над инфекционно-воспалительным процессом может стать модуляция активности тромбоцитов.

#### Литература / References

- Burzynski L.C., Humphry M., Pyrrillou K. et al. The Coagulation and Immune Systems Are Directly Linked through the Activation of Interleukin-1α by Thrombin. *Immunity*. 2019;50(4):1033–1042.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.003.
- Conway E.M. Thrombin: Coagulation's master regulator of innate immunity. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1785–1789. DOI: 10.1111/jth.14586.
- Middleton E.A., Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets in Pulmonary Immune Responses and Inflammatory Lung Diseases. *Physiol Rev*. 2016;96(4):1211–1259. DOI: 10.1152/physrev.00038.2015.
- Ali R.A., Wuescher L.M., Worth R.G. Platelets: essential components of the immune system. *Curr Trends Immunol*. 2015;16:65–78. PMID: 27818580.
- Gomez-Casado C., Villaseñor A., Rodriguez-Nogales A. et al. Understanding Platelets in Infectious and Allergic Lung Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7):1730. DOI: 10.3390/ijms20071730.
- Серебряная Н.Б., Якуцени П.П., Клишко Н.Н. Роль тромбоцитов в патогенезе бактериальных инфекций. *Журнал инфектологии*. 2017;9(4):5–13. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13.
- [Serebryannaya N.B., Yakutseni P.P., Klimko N.N. Role of platelets in the pathogenesis of bacterial infections. *Journal Infectology*. 2017;9(4):5–13 (in Russ.)]. DOI: 10.22625/2072-6732-2017-9-4-5-13.
- Morrell C.N., Aggrey A.A., Chapman L.M., Modjeski K.L. Emerging roles for platelets as immune and inflammatory cells. *Blood*. 2014;123(18):2759–2767. DOI: 10.1182/blood-2013-11-462432.
- Павлов О.В., Чепанов С.В., Селютин А.В., Сельков С.А. Тромбоцитарно-лейкоцитарные взаимодействия: иммунорегуляторная роль и патофизиологическое значение. *Медицинская иммунология*. 2022;24(5):871–888. DOI: 10.15789/1563-0625-PLI-2511.
- [Pavlov O.V., Chepanov S.V., Selutin A.V., Selkov S.A. Platelet-leukocyte interactions: immunoregulatory role and pathophysiological relevance. *Medical Immunology (Russia)*. 2022;24(5):871–888 (in Russ.)]. DOI: 10.15789/1563-0625-PLI-2511.
- Weyrich A.S., Zimmerman G.A. Platelets in lung biology. *Annu Rev Physiol*. 2013;75:569–591. DOI: 10.1146/annurev-physiol-030212-183752.
- Lefrancais E., Ortiz-Munoz G., Caudrillier A. et al. The lung is a site of platelet biogenesis and a reservoir for haematopoietic progenitors. *Nature*. 2017;544:105–109. DOI: 10.1038/nature21706.
- O'Sullivan B.P., Kerrigan S.W. Platelets, Inflammation and Respiratory Disease. In: Kerrigan S.W., Moran N., eds. *The Non-Thrombotic Role of Platelets in Health and Disease* [Internet]. InTech; 2015. DOI: 10.5772/60569.
- Малахов А.Б., Зинкевич А.П., Алискандиев А.М. и др. Внебольничная пневмония у детей: алгоритмы диагностики и антибактериальной терапии. *Практическая пульмонология*. 2019;2:18–26.
- [Malakhov A.B., Zinkevich A.P., Aliskandiev A.M. et al. Community-Acquired Pneumonia in Children: Diagnostic Algorithms and Antibiotic Therapy. *Practical pulmonology* 2019;2:18–26 (in Russ.)].
- Chatha N., Fortin D., Bosma K.J. Management of necrotizing pneumonia and pulmonary gangrene: a case series and review of the literature. *Can Respir J*. 2014;21:239–245. DOI: 10.1155/2014/864159.
- Masters I.B., Isles A.F., Grimwood K. Necrotizing pneumonia: an emerging problem in children? *Pneumonia (Nathan)*. 2017;9:11. DOI: 10.1186/s41479-017-0035-0.



15. Козырев Е.А., Бабаченко И.В., Орлов А.В. и др. Тромбоцитарные показатели при внебольничной пневмонии у детей с респираторными инфекциями. Журнал инфектологии. 2022;14(1):60–68. DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-60-68. [Kozyrev E.A., Babachenko I.V., Orlov A.V. et al. Platelet variables in community-acquired pneumonia in children with respiratory infections. Journal Infectology. 2022;14(1):60–68 (in Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2022-14-1-60-68.]
16. Jain A., Awasthi N., Awasthi S. Low platelet counts predict mortality in severe community acquired pneumonia in children under 5 years of age: a hospital based observational study. Clin Epidemiol Glob Health. 2018;6(4):188–191. DOI: 10.1016/j.cegh.2018.02.007.
17. Sayed S.Z., Mahmoud M.M., Moness H.M. et al. Admission platelet count and indices as predictors of outcome in children with severe sepsis: a prospective hospital-based study. BMC Pediatr. 2020;20:387. DOI: 10.1186/s12887-020-02278-4.
18. Choudhury J., Rath D. Thrombocytosis in Under-Five Children with Lower Respiratory Tract Infection. Arch Pediatr Infect Dis. 2018;6(1):e61605. DOI: 10.5812/pedinfec.61605.
19. Baruah A., Paul N. Abnormal platelet count as a prognostic indicator in community-acquired pneumonia in children. Indian J Child Health. 2021;8(2):84–88. DOI: 10.32677/IJCH.2021.v08.i02.005.
20. Fan C., Mao Y., Liu J. et al. Dynamics of platelet parameters in children with severe community-acquired pneumonia between viral and bacterial infections. Transl Pediatr. 2024;13(1):52–62. DOI: 10.21037/tp-23-441.
21. Luo Y., Wang Y. Clinical Characteristics of Necrotizing Pneumonia Caused by Different Pathogens. Infect Drug Resist. 2023;16:3777–3786. DOI: 10.2147/IDR.S419294.
22. Пантелеев М.А., Свешникова А.Н. Тромбоциты и гемостаз. Онкогематология. 2014;2:65–73. DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73. [Panteleev M.A., Sveshnikova A.N. Platelets and hemostasis. Oncohematology. 2014;9(2):65–73 (in Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2014-9-2-65-73.]
23. Ali R.A., Wuescher L.M., Dona K.R., Worth R.G. Platelets Mediate Host Defense against Staphylococcus aureus through Direct Bactericidal Activity and by Enhancing Macrophage Activities. J Immunol. 2017;198(1):344–351. DOI: 10.4049/jimmunol.1601178.
24. Shannon O., Rydengård V., Schmidtchen A. et al. Histidine-rich glycoprotein promotes bacterial entrapment in clots and decreases mortality in a mouse model of sepsis. Blood. 2010;116(13):2365–2372. DOI: 10.1182/blood-2010-02-271858.
25. Hamzeh-Cognasse H., Damien P., Chabert A. et al. Platelets and infections — complex interactions with bacteria. Front Immunol. 2015;6:82. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00082.
26. Loria G.D., Romagnoli P.A., Moseley N.B. et al. Platelets support a protective immune response to LCMV by preventing splenic necrosis. Blood. 2013;121(6):940–950. DOI: 10.1182/blood-2011-08-376822.
27. Koupenova M., Vitseva O., MacKay C.R. et al. Platelet-TLR7 mediates host survival and platelet count during viral infection in the absence of platelet-dependent thrombosis. Blood. 2014;124(5):791–802. DOI: 10.1182/blood-2013-11-536003.
28. Chen Y., Li L., Wang C. et al. Necrotizing Pneumonia in Children: Early Recognition and Management. J Clin Med. 2023;12(6):2256. DOI: 10.3390/jcm12062256.
29. Jahn K., Kohler T.P., Swiatek L.S. et al. Platelets, Bacterial Adhesins and the Pneumococcus. Cells. 2022;11(7):1121. DOI: 10.3390/cells11071121.
30. Kahn F., Hurley S., Shannon O. Platelets promote bacterial dissemination in a mouse model of streptococcal sepsis. Microbes Infect. 2013;15(10–11):669–676. DOI: 10.1016/j.micinf.2013.05.003.
31. Елькина М.А., Яцышина С.Б., Беседина М.В. и др. ПЦР-РВ — важный инструмент в решении проблемы деструктивной пневмонии у детей. В кн.: Материалы VIII Национального конгресса бактериологов, Москва, 27–28 сентября 2023 г. М.: Династия. 2023:47–48. [Elkina M.A., Yatsyshina S.B., Besedina M.V. et al. RT-PCR is an important tool in solving the problem of destructive pneumonia in children. In the book: Materials of the VIII National Congress of Bacteriologists, Moscow, September 27–28, 2023. M.: Dynasty. 2023:47–48 (in Russ.).]
32. Delaney C., Davison-Castillo P., Allawzi A. et al. Platelet activation contributes to hypoxia-induced inflammation. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2021;320(3):L413–L421. DOI: 10.1152/ajplung.00519.2020.
33. Schrottmaier W.C., Schmuckenschlager A., Pirabe A., Assinger A. Platelets in Viral Infections — Brave Soldiers or Trojan Horses. Front Immunol. 2022;13:856713. DOI: 10.3389/fimmu.2022.856713.
34. Guidi R., Osimani P., Azzari C. et al. Severe necrotizing pneumonia complicating influenza A (H1N1): the role of immunologic interaction. Int J Immunopathol Pharmacol. 2011;24(4):1093–1197. DOI: 10.1177/039463201102400429.
35. Серебряная Н.Б., Шанин С.Н., Фомичева Е.Е., Якуцени П.П. Тромбоциты как активаторы и регуляторы воспалительных и иммунных реакций. Часть I. Основные характеристики тромбоцитов как воспалительных клеток. Медицинская иммунология. 2018;20(6):785–796. DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796. [Serebryanaya N.B., Shanin S.N., Fomicheva E.E., Yakutseni P.P. Blood platelets as activators and regulators of inflammatory and immune reactions. Part I. Basic characteristics of platelets as inflammatory cells. Medical Immunology (Russia). 2018;20(6):785–796 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-2018-6-785-796.]
36. Kopenhagen A., Ramming I., Camp B. et al. Streptococcus pneumoniae Affects Endothelial Cell Migration in Microfluidic Circulation. Front Microbiol. 2022;13:852036. DOI: 10.3389/fmicb.2022.852036.
37. Hattori Y., Hattori K., Machida T., Matsuda N. Vascular endotheliitis associated with infections: Its pathogenetic role and therapeutic implication. Biochem Pharmacol. 2022;197:114909. DOI: 10.1016/j.bcp.2022.114909.
38. Andrews R.K., Arthur J.F., Gardiner E. Neutrophil extracellular traps (NETs) and the role of platelets in infection. Thromb Haemost. 2014;112(4):659–665. DOI: 10.1160/TH-14-05-0455.
39. Кузина С.Р., Толстова Е.М., Зайцева О.В. Определение нейтрофильных внеклеточных ловушек при деструктивных пневмониях у детей. Тезисы XXII Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием, 20–22 сентября 2023 года, г. Москва. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2023;68(4):399–402. [Kuzina S.R., Tolstova E.M., Zaitseva O.V. Determination of neutrophil extracellular traps in destructive pneumonia in children. Abstracts of the XXII Russian Congress "Innovative technologies in pediatrics and pediatric surgery" with international participation, September 20–22, 2023, Moscow. Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics. 2023;68(4):399–402 (in Russ.).]
40. Engelmann B., Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. Nat Rev Immunol. 2013;13(1):34–45. DOI: 10.1038/nri3345.
41. Anderson R., Feldman C. Review manuscript: Mechanisms of platelet activation by the pneumococcus and the role of platelets in community-acquired pneumonia. J Infect. 2017;75(6):473–485. DOI: 10.1016/j.jinf.2017.09.013.
42. Luo Y., Wang Y. Clinical Characteristics of Necrotizing Pneumonia Caused by Different Pathogens. Infect Drug Resist. 2023;16:3777–3786. DOI: 10.2147/IDR.S419294.
43. Бедило Н.В. Эндотелиальная и гемореологическая дисфункция при внебольничной пневмонии: дис. ... канд. мед. наук: Архангельск; 2016. [Bedilo N.V. Endothelial and hemoreological dysfunction in community-acquired pneumonia: thesis. Arkhangelsk; 2016 (in Russ.).]
44. Papageorgiou C., Jourdi G., Adjambri E. et al. Disseminated Intravascular Coagulation: An Update on Pathogenesis, Diagnosis, and Therapeutic Strategies. Clin Appl Thromb Hemost. 2018;24(9\_suppl):8S–28S. DOI: 10.1177/1076029618806424.
45. Gelon L., Fromont L., Lefrançois E. Occurrence and role of lung megakaryocytes in infection and inflammation. Front Immunol. 2022;13:1029223. DOI: 10.3389/fimmu.2022.1029223.
46. Cunin P., Nigrovic P.A. Megakaryocytes as immune cells. J Leukoc Biol. 2019;105(6):1111–1121. DOI: 10.1002/JLB.MR0718-261RR.
47. Clemetson K.J., Clemetson J.M. Platelet receptors. In: Michelson A.D., ed. Platelets. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier. 2013:169–194.
48. Huang D.Y., Wang G.M., Ke Z.R. et al. Megakaryocytes in pulmonary diseases. Life Sci. 2022;301:120602. DOI: 10.1016/j.lfs.2022.120602.
49. Kohler A., De Filippo K., Hasenberg M. et al. G-CSF-mediated thrombopoietin release triggers neutrophil motility and mobilization from bone marrow via induction of Cxcr2 ligands. Blood. 2011;117(16):4349–4357. DOI: 10.1182/blood-2010-09-308387.



50. Nieuwland R., van der Pol E., Gardiner C., Sturk A. Platelet-derived microparticles. In: Michelson A.D., ed. Platelets. 3<sup>rd</sup> ed. Amsterdam: Elsevier. 2013:453–467.

51. Italiano J.E. Jr., Mairuhu A.T., Flaumenhaft R. Clinical relevance of microparticles from platelets and megakaryocytes. *Curr Opin Hematol.* 2010;17(6):578–584. DOI: 10.1097/MOH.0b013e32833e77ee.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Толстова Евгения Михайловна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-8340-3064.

**Беседина Марина Валерьевна** — к.м.н., доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0003-1160-7855.

**Зайцева Ольга Витальевна** — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0003-3426-3426.

**Кузина Софья Романовна** — аспирант кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0002-8565-266X.

**Локшина Эвелина Эдуардовна** — к.м.н., профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России; 127006, Россия, г. Москва, ул. Долгоруковская, д. 4; ORCID iD 0000-0001-6006-7846.

**Хаспеков Дмитрий Викторович** — к.м.н., заведующий торакальным хирургическим отделением ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0002-6808-7670.

**Турищев Илья Владимирович** — заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0002-5277-9808.

**Беляева Татьяна Юрьевна** — заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0002-5277-9808.

**Контактная информация:** Толстова Евгения Михайловна, e-mail: tepec@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 07.12.2023.**

**Поступила после рецензирования 28.12.2023.**

**Принята в печать 24.01.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Evgeniya M. Tolstova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8340-3064.

**Marina V. Besedina** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1160-7855.

**Olga V. Zaytseva** — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3426-3426.

**Sofya R. Kuzina** — postgraduate student of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8565-266X.

**Evelina E. Lokshina** — C. Sc. (Med.), Professor of the Department of Pediatrics, Russian University of Medicine; 4, Dolgorukovskaya str., Moscow, 127006, Russia; ORCID iD 0000-0001-6006-7846.

**Dmitry V. Haspekov** — C. Sc. (Med.), Head of the Thoracic Surgical Department, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6808-7670.

**Ilya V. Turishchev** — Head of the Intensive Care Unit, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5277-9808.

**Tatiana Yu. Belyaeva** — Deputy Chief Doctor for Clinical Care, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5277-9808.

**Contact information:** Evgeniya M. Tolstova, e-mail: tepec@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 07.12.2023.**

**Revised 28.12.2023.**

**Accepted 24.01.2024.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-10

## Тактика ведения и принципы нутритивной терапии недоношенных детей на педиатрическом участке

Л.А. Федорова

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

### РЕЗЮМЕ

Совершенствование перинатальной службы и неонатальных технологий привело к повышению выживаемости недоношенных детей, в том числе с очень низкой (менее 1500 г) и экстремально низкой (менее 1000 г) массой тела при рождении. В то же время у недоношенных новорожденных в неонатальном периоде формируются полиорганная патология и ряд хронических заболеваний, ухудшающих качество жизни в будущем. Такие болезни недоношенных, как бронхолегочная дисплазия, церебральная ишемия, внутримозговые кровоизлияния, ретинопатия недоношенных, нарушения слуха, сопровождаются ранними и отдаленными осложнениями и требуют многопрофильной специализированной помощи на всех этапах развития ребенка. Риск инвалидизации у глубоко недоношенных младенцев достигает 50% и во многом зависит не только от лечебных мероприятий в неонатальном периоде, но и от лечебно-реабилитационной помощи в грудном возрасте и периоде раннего детства. Ведение недоношенных детей после выписки из стационара на педиатрическом участке — важнейший этап выхаживания, продолжающийся после двух стационарных этапов (отделение реанимации и отделение патологии недоношенных).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** недоношенные дети, экстремально низкая масса тела при рождении, очень низкая масса тела при рождении, внутримозговые кровоизлияния, перивентрикулярная лейкомаляция, бронхолегочная дисплазия, церебральный паралич, нутритивная терапия, пресмеси, педиатрический участок, этап амбулаторного наблюдения.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Федорова Л.А. Тактика ведения и принципы нутритивной терапии недоношенных детей на педиатрическом участке. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):64–70. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-10.

## Patient management and principles of nutritional therapy in premature infants at the pediatric department

L.A. Fedorova

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

### ABSTRACT

The advancement of perinatal care and neonatal technologies has led to an increase in the premature infant survival rate, including those with very low (birth weight less than 1500 g) and extremely low birth weight (birth weight less than 1000 g). At the same time, multiple organ dysfunction syndrome and a number of chronic diseases, that worsen the future life quality, form in premature infants in the neonatal period. Such diseases in premature infants as bronchopulmonary dysplasia, cerebral ischemia, intraventricular hemorrhages, retinopathy of prematurity, hearing disorders are accompanied by early and long-term complications and require multidisciplinary specialized care at all stages of child development. The disability risk in extremely premature infants reaches 50% and largely depends not only on therapeutic measures in the neonatal period but also on medical and rehabilitation care in infancy. The premature infant management after hospital discharge at the pediatric department is the most important stage of nursing, which continues after two in-patient stages (Intensive Care Unit and Department of Pathology of Premature Infants).

**KEYWORDS:** premature infants, extremely low birth weight, very low birth weight, intraventricular hemorrhages, periventricular leukomalacia, bronchopulmonary dysplasia, cerebral palsy, nutritional therapy, formula for premature infants, pediatric department, outpatient follow-up stage.

**FOR CITATION:** Fedorova L.A. Patient management and principles of nutritional therapy in premature infants at the pediatric department. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(1):64–70 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-10.

### ВВЕДЕНИЕ

Совершенствование перинатальной службы и неонатальных технологий привело к повышению выживаемости недоношенных детей, в том числе с очень низкой массой тела (ОНМТ) (менее 1500 г) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) (менее 1000 г) при рождении. Уровень смертности недоношенных новорожденных, родившихся с массой тела 1000 г и более в 2013–2019 гг., снизился в 2,1 раза (с 21,0 на 1000 родившихся живыми недоношенных в 2013 г. до 10,1 в 2019 г.). Среди детей с ЭНМТ за эти годы смертность снизилась с 258 до 135,8

на 1000 родившихся живыми недоношенных [1]. Однако повышение выживаемости преждевременно родившихся младенцев сопровождается высокой заболеваемостью как в неонатальном периоде, так и в последующих возрастных периодах жизни. Такие болезни недоношенных, как бронхолегочная дисплазия (БЛД), гипоксические поражения центральной нервной системы (ЦНС), ретинопатия недоношенных, поражения слухового анализатора, опасны ранними и отдаленными осложнениями, зачастую приводящими к инвалидизации ребенка. По данным Национального института США, в группе недоношенных детей,

рожденных на сроках 22–26 нед. в период 2013–2018 гг., к 2-летнему возрасту в 8,4% случаев развился детский церебральный паралич (ДЦП), в 1,5% — имела двусторонняя слепота, в 2,5% — слуховые потери с потребностью в кохлеарной имплантации, 15% детей нуждались в специальных мобильных средствах передвижения [2].

Риск развития ДЦП увеличивается по мере снижения гестационного возраста с 1% у младенцев, рожденных на 34-й неделе, до 20% недоношенных детей с гестацией  $\leq 26$  нед. К школьному возрасту у детей с ЭНМТ регистрируется задержка умственного развития в 4–36% случаев [3].

В работе Y. Kono et al. [4] продемонстрировано, что благодаря совершенствованию неонатальных технологий удалось улучшить результаты выхаживания в период с 2003 по 2012 г.: в группе детей с гестацией 22–25 нед. к 3-летнему возрасту частота ДЦП снизилась с 15,9 до 9,5%, частота слепоты — с 4,8 до 1,3%, однако частота когнитивных нарушений сохранилась высокой (увеличилась с 36,5 до 37,9%). Значимой для прогноза является патология легких, характерная для недоношенных детей. Формирование БЛД в неонатальном периоде сопровождается высоким риском развития хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), облитерирующего бронхоолита, бронхиальной астмы (БА). Наиболее «опасным» возрастом для обострения респираторной патологии являются первые 2 года жизни ребенка, что требует особого сопровождения таких детей на участке [5]. Таким образом, недоношенные дети образуют группу высокого риска формирования хронических заболеваний, дефицитных состояний и требуют мультидисциплинарной помощи на всех этапах развития. Ведение недоношенных детей в амбулаторно-поликлиническом звене — важнейший этап выхаживания, продолжающийся после двух стационарных этапов (отделение реанимации и отделение патологии недоношенных) [5–8].

Основные задачи сопровождения недоношенных детей на педиатрическом участке включают оказание многопрофильной и высококвалифицированной помощи, контроль состояния здоровья в динамике, проведение своевременных реабилитационных мероприятий. Комплексная система мероприятий на амбулаторном этапе выхаживания направлена на снижение степени тяжести и профилактику осложнений «особых» болезней недоношенных, а также предотвращение инвалидности и детской смертности.

## «ОСОБЫЕ» БОЛЕЗНИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Болезни недоношенных детей, обусловленные функциональной и морфологической незрелостью, объединены едиными механизмами несовершенства процессов адаптации к условиям гипоксии, оксидативным стрессом, недостаточностью запасов нутриентов и повышенной потребностью в них. Помимо этого, каждое патологическое состояние, затрагивающее какую-либо одну систему организма, неизбежно вовлекает и другие системы, оказывая влияние на клиническую картину, прогноз и качество жизни ребенка. Так, у недоношенных детей с хронической патологией легких достоверно чаще отмечаются задержка роста и дефицит массы тела как в остром, так и в отдаленном периодах жизни, нарушения психомоторного развития, позоиндуцированные деформации. В этой группе пациентов формируется специфическая неврологическая симптоматика в виде экстрапирамидных движений по типу дискинезий, что связа-

но со снижением числа астроцитов в головке хвостатого ядра, бледных шарах, таламусе [9]. В работе A.M. Malavolti et al. [10] проведенные исследования головного мозга недоношенных детей с БЛД с помощью МРТ и фракционной анизотропии продемонстрировали снижение объема белого вещества головного мозга, нарушения созревания мозжечка и мозолистого тела. В долгосрочном плане (метаанализ, включивший 7752 ребенка в возрасте 10–18 лет, рожденных с ОНМТ и ЭНМТ, и 5155 детей, служивших контролем) выявлено, что БЛД в 65% случаев ассоциировалась со снижением когнитивного развития [11]. Доказано, что БЛД является одним из самых прогностически неблагоприятных факторов для неврологического и функционального исхода у глубоко недоношенных детей [2, 3, 9–12]. Кроме того, дети с хроническими заболеваниями легких с частотой до 30–65% имеют значительный дефицит массы тела, связанный с повышенными затратами на работу дыхания, рост и созревание легких, двигательную активность. Поэтому нутритивные потребности у таких пациентов могут достигать 130–140 ккал/кг в сутки, что может потребовать высококалорийной нутритивной поддержки в течение достаточно длительного периода времени [5, 12–15].

Неврологическая патология и ее последствия, специфичные для недоношенных детей, также сопровождаются выраженным дефицитом массы тела, связанным с незрелостью клеток головного мозга, нарушенным их созреванием в условиях нутритивной недостаточности. Доказано, что адекватная энтеральная нагрузка, особенно в неонатальном периоде, способствует созреванию базальных ядер, физиологической миелинизации белого вещества головного мозга (сходной с тканью доношенного ребенка), увеличению объема мозговой ткани [16]. При формировании тяжелых неврологических моторных дефицитов до 90% детей имеют значительное снижение массо-ростовых показателей, обусловленное нарушением пищевого поведения и выраженными энергозатратами на двигательную активность [17, 18].

Таким образом, «особые» болезни недоношенных, часто сочетающиеся у одного и того же ребенка, необходимо рассматривать в комплексе, учитывая соматическую и неврологическую патологию, нутритивный статус, в совокупности определяющие возможность восстановительного лечения и реабилитационный потенциал.

Среди болезней недоношенных наиболее значимыми для прогноза, качества жизни, возникновения urgentных ситуаций являются такие патологии, как БЛД и поражения головного мозга, представленные внутрижелудочковыми кровоизлияниями (ВЖК) и перивентрикулярной лейкомаляцией (ПВЛ), требующие динамического наблюдения на педиатрическом участке, своевременной профилактики возможных осложнений и внедрения реабилитационных программ.

## БРОНХОЛЕГОЧНАЯ ДИСПАЗИЯ

Бронхолегочная дисплазия — хроническое диффузное паренхиматозное заболевание морфологически незрелых легких, развивающееся у недоношенных новорожденных. БЛД диагностируется на основании характерных рентгенологических изменений и потребности в кислородотерапии в возрасте 28 сут жизни и/или 36 нед. постконцептуального возраста (ПКВ). Заболеваемость БЛД среди детей с ЭНМТ составляет 35–80%, с ОНМТ — 7–30% [12]. У детей с БЛД, особенно тяжелой формы, повышен риск развития таких



осложнений, как острый бронхолит, эпизоды бронхиальной обструкции, хроническая дыхательная недостаточность (ХДН), БА, ХОБЛ. Тревожными симптомами, требующими госпитализации в стационар, являются: нарастание дыхательной недостаточности (сатурация кислорода менее 95%), симптомы интоксикации и дегидратации, нарастание кислородозависимости [12].

После выписки из стационара тактика ведения детей с БЛД предусматривает дифференцированный подход в зависимости от тяжести заболевания. Пациенты со среднетяжелой и тяжелой формой БЛД осматриваются пульмонологом 1 раз в 3–4 мес. на первом году жизни, далее — по показаниям. Динамическое наблюдение пульмонологом необходимо также при наличии признаков ХДН, подозрении на развитие БА [19, 20]. При развитии легочной гипертензии может потребоваться проведение ЭКГ с определением давления в легочной артерии. Рентгенография и КТ органов грудной клетки проводится по показаниям. Регресс дыхательных нарушений обычно происходит после 2 лет, однако сохраняется риск рецидивов бронхиальной обструкции, тяжелого течения бронхолитов, повышен риск развития БА [5, 12, 20, 21].

При наблюдении за ребенком с диагнозом БЛД на участке следует помнить, что заражение любой респираторной инфекцией протекает с нарастанием дыхательной недостаточности и бронхообструктивного синдрома, что требует госпитализации в стационар. Поскольку наиболее часто заболевание вызвано риновирусом, необходимо обеспечить иммунопрофилактику рино-синцитиальновирусной (РСВ) инфекции. Детям с БЛД в возрасте до 2 лет показана пассивная иммунопрофилактика РСВ-инфекции с помощью препарата моноклональных антител к F-протеину РСВ — паливизумаба [5, 20, 22].

Вследствие хронической гипоксемии пациенты с БЛД отстают в физическом развитии вплоть до формирования тяжелой белково-энергетической недостаточности. Однако «выздоровления» при этой болезни незрелых легких можно достичь только при условии адекватного процесса роста легких. Поэтому одним из условий для улучшения респираторного исхода является полноценное питание. В зависимости от степени тяжести БЛД энергетическая нагрузка может варьировать в пределах 120–150 ккал в сутки при одновременном обеспечении адекватным количеством белка (от 3,5 г/кг в сутки). Важным нутритивным компонентом питания ребенка являются жиры, обеспечивающие энергетическую поддержку незаменимые жирные кислоты, а также жирорастворимые витамины. Потребность в жировом компоненте для недоношенных детей при энтеральном питании составляет 4,8–6,6 г/кг жиров в сутки. При вскармливании грудным молоком для адекватного обеспечения нутриентами детей с БЛД необходимо использовать обогатитель грудного молока. Фортификация грудного молока проводится до 52 нед. ПКВ, но при необходимости может быть значительно продолжена. В случае искусственного вскармливания в неонатальном периоде назначается начальная смесь для недоношенных детей, в постнеонатальном периоде проводится переход на «последующую» пресмесь, позволяющую обеспечить ребенка всеми необходимыми макро- и микронутриентами. Назначение стандартной смеси ребенку с БЛД определяется индивидуально, необходимыми условиями являются достижение медианы антропометрических показателей и динамика восстановления дыхательной функции [12, 20].

## БОЛЕЗНИ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ. ВЖК, ПВЛ И ИХ ПРОГНОЗ

Перинатальные поражения головного мозга у недоношенных детей в основном представлены ВЖК, ПВЛ, а также их сочетанием. Частота регистрации патологии у недоношенных с массой тела менее 1500 г достигает 35–77% и обратно пропорциональна сроку гестации. Прогностически неблагоприятное значение имеют ВЖК 3-й степени, при которых неврологический дефицит составляет 40–70% [7–9, 13, 23, 24]. Одним из осложнений массивных ВЖК является гидроцефалия, которая может протекать в двух формах: окклюзионной, сформированной за счет блока ликворопроводящих путей, и сообщающейся. При формировании окклюзионной гидроцефалии пациентам требуется ликворопунктирующая операция, последующее наблюдение ребенка осуществляется нейрохирургом совместно с неврологом. Примерно у 50% детей постгеморрагическая гидроцефалия развивается в статической форме. Методы нейровизуализации при этой форме подтверждают сообщающийся характер гидроцефалии (проходимость ликворных путей). Таким младенцам также необходимо наблюдение невролога с выполнением УЗИ головного мозга, а при необходимости — КТ/МРТ [24].

Перивентрикулярная лейкомаляция — ишемическое повреждение белого вещества головного мозга с преимущественной локализацией вокруг наружных углов боковых желудочков. Кистозную форму ПВЛ (очаги ишемических инфарктов) при нейросонографическом исследовании диагностируют у 5–25% недоношенных с гестационным возрастом менее 32 нед.

При динамическом наблюдении после первого месяца жизни у ребенка, перенесшего ПВЛ, на УЗИ-сканах визуализируется атрофическая вентрикулодилатация. Атрофическая (или заместительная) вентрикулодилатация не требует дегидратационной терапии [20, 23–25]. У детей с обширной формой кистозной ПВЛ впоследствии наблюдаются тяжелые неврологические расстройства: ДЦП, нейрокогнитивные нарушения, вторичная генерализованная атрофия головного мозга [9, 13]. Помимо локальных форм ПВЛ, возможны диффузные изменения белого мозгового вещества, что сопровождается недостаточным приростом окружности головы, нарушением церебрального статуса. На УЗИ-сканах определяется расширение субарахноидальных пространств, внутренняя симметричная вентрикулодилатация [26, 27]. Следует дифференцировать различные формы гидроцефалии (окклюзионная, сообщающаяся), поскольку от этого зависит тактика лечения и срочность помощи. Таким образом, недоношенные дети с геморрагическими и ишемическими повреждениями головного мозга нуждаются в наблюдении невролога, нейрохирурга (по показаниям) и нейросонографическом контроле [9, 23].

## ОСОБЕННОСТИ ПСИХОМОТОРНОГО РАЗВИТИЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

Оценку неврологического статуса и психомоторного развития у недоношенных детей следует проводить в соответствии с скорректированным возрастом или ПКВ, т. е. с учетом гестационного возраста, недостающего до 40 нед. При неврологическом наблюдении недоношенных на первом году жизни выявляется неравномерность приобретения моторных навыков. Дети с отдаленными неблаго-

приятными неврологическими исходами демонстрируют пик мнимого благополучия в 64 нед. ПКВ (соответствует 6 мес. скорректированного возраста) и последующий резкий спад к 76–90 нед. ПКВ (соответствует 9 мес. скорректированного возраста) [13]. Исходя из этого, правила неврологического сопровождения на участке включают ежемесячные осмотры неврологом в первом полугодии жизни, и не реже чем каждые 2 мес. — во втором полугодии. В период от 1 года до 3 лет осмотры неврологом проводятся каждые 6 мес. [6, 13, 20]. Тревожными симптомами, требующими дополнительного обследования и/или госпитализации, являются:

- ♦ чрезмерный прирост окружности головы (более чем на 4 см в месяц) в сочетании с признаками внутричерепной гипертензии;
- ♦ подозрение на дисфункцию вентрикулоперитонеального шунта у оперированных детей с гидроцефалией (в данном случае показана срочная консультация нейрохирурга, госпитализация);
- ♦ задержка угасания примитивных рефлексов новорожденных после 4 мес. скорректированного возраста.

Реабилитация/абилитация недоношенных детей с неврологическими нарушениями основывается на комплексном подходе, включая использование методик лечебной физкультуры, массажа, постуральной терапии и психолого-педагогической коррекции. Для эффективной терапии и реабилитации недоношенных детей требуется совместная работа невролога с педиатром, офтальмологом, сурдологом и диетологом.

Нутритивный статус детей с перинатальными поражениями ЦНС является важнейшим показателем психосоматического здоровья и условием для проведения реабилитационных мероприятий. Нутритивный дефицит у недоношенных детей с неврологическими нарушениями обусловлен дисбалансом между «техническими» возможностями принятия пищи (дисфагия, нарушение пищевого поведения) и повышенными энергозатратами (у детей со спастическими формами ДЦП, гиперкинезами). Для определения суточных энергозатрат у детей с различными типами моторного дефицита, в том числе с ДЦП, возможно использовать метод Крика, учитывающий мышечный тонус, фактор активности и фактор желаемой прибавки массы тела [18, 20]. На амбулаторном приеме при каждом посещении проводятся стандартная оценка показателей физического развития и расчет питания с учетом конверсионных коэффициентов. Количество энергии, необходимое ребенку в сутки, может достигать 120–150 ккал, а белка — 3,5–4 г/кг.

## Принципы нутритивной терапии недоношенных детей после выписки из стационара

Нутритивная терапия — необходимое условие для успешного выхаживания и реабилитации недоношенных детей. Тактика вскармливания недоношенных детей после выписки из стационара зависит от нутритивного статуса ребенка, наличия сопутствующей патологии и изменяется с учетом темпов его дальнейшего роста.

Расчет потребности в энергии и макронутриентах (белки, жиры, углеводы) проводится в соответствии со стандартами шкалы INTERGROWTH-21 для недоношенных детей

с 27-й до 64-й недели ПКВ. После 64 нед. ПКВ антропометрические показатели оцениваются по нормам роста детей, разработанным ВОЗ (2006). Центили и z-баллы по массе тела, длине и окружности головы доступны в бумажных, интернет- и смартфонных форматах (<https://intergrowth21.tghn.org/postnatal-growth-preterm-infants/>).

На педиатрическом участке педиатр проводит оценку антропометрических показателей ежемесячно, а при необходимости, особенно в первые недели после выписки со 2-го этапа, значительно чаще. Целевые нормативы — приближение кривой роста к медиане по шкале INTERGROWTH-21. Необходимо иметь график с отметками показателей на центильных кривых в медицинской карте ребенка, а также обучить родителей пользоваться этими шкалами. Поскольку у недоношенного ребенка имеются нарушения витаминно-минерального статуса, также требуются контроль и коррекция микронутриентов и витаминов (кальций, фосфор, витамин D) [28]<sup>1</sup>.

После выписки из стационара недоношенный ребенок может находиться на грудном, смешанном или искусственном вскармливании. Нативное грудное молоко матери — персонализированное «лечебное» питание для недоношенного ребенка. Однако для вскармливания недоношенного ребенка, особенно с ЭНМТ или ОНМТ, с высокими энергетическими потребностями, грудное молоко оказывается недостаточным пищевым субстратом по содержанию белка, энергии, а также минералов, особенно кальция и фосфора, и витамина D. Поэтому при грудном вскармливании недоношенных детей используются обогатители грудного молока. К сожалению, распространенность грудного вскармливания у женщин, родивших преждевременно, чрезвычайно низка. Так, по данным исследования, проведенного в Швеции [29], для детей, рожденных на сроках 22–27 нед., частота грудного вскармливания составила 16%, для младенцев 28–31 нед. гестации — 34% и для поздних недоношенных — 49% к моменту выписки из неонатального стационара. Для полноценного питания недоношенного ребенка, находящегося на искусственном вскармливании, необходимо использовать специализированные смеси, которые соответствуют высоким потребностям детей. Используется двухступенчатая тактика вскармливания недоношенных детей, которая включает на стационарном этапе введение начальных смесей для недоношенных, а после выписки из неонатального стационара — «последующие» смеси. Объем и качество питания должны определяться с учетом потребностей недоношенных детей и ориентироваться следует на два основных показателя: потребность в белке и потребность в энергии. На основании рекомендаций международного комитета ESPGHAN [28] рекомендуемая норма белка для недоношенных детей в первые 12 мес. жизни составляет 2,5–3,5 г/кг в сутки, а потребность в энергии — 130–140 ккал/кг в сутки. В неонатальном периоде, на стационарном этапе, используются более высокие нормативы, исходя из повышенных затрат ребенка: потребление белка может достигать 4–4,5 г/кг в сутки [29]. После выписки на педиатрическом участке педиатр ежемесячно (а при необходимости — чаще) проводит расчет количества потребляемого белка и энергии (ккал), исходя из реального объема питания. Длительность вскармливания пресмесями и пе-

<sup>1</sup> Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. М.: Союз педиатров России; 2019. (Электронный ресурс.) URL: <https://akev.info/images/documents/Programma2019.pdf?ysclid=lt5i3pwl1q982824770> (дата обращения: 30.01.2024).

реход на стандартную смесь зависят от динамики показателей антропометрических данных; при достижении стабильных прибавок массы тела и приближении к медиане на центильных кривых роста INTERGROWTH-21 можно переходить на третий этап — назначение молочной смеси для доношенных детей<sup>1</sup>. Продолжительность использования пресмесей чрезвычайно индивидуальна, но ориентировочные рекомендации — до 6–9 мес. скорректированного возраста [20].

Компанией «Эбботт Лэбораториз» предложена двухэтапная система вскармливания недоношенных детей, которая включает жидкую смесь Симилак Особая Забота Протеин Плюс и сухую смесь Симилак НеоШур [11, 12].

Симилак Особая Забота используется для вскармливания недоношенных детей, родившихся с низкой массой тела, в условиях стационара. Сухая смесь Симилак НеоШур предназначена для вскармливания недоношенных и маловесных детей с первых дней жизни и с массой тела более 1800 г, а затем применяется в течение первых 12 мес. жизни. Исследования и клинический опыт использования двухступенчатой системы вскармливания с применением линейки смесей Симилак Особая Забота и Симилак НеоШур свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости этих смесей в качестве энтерального субстрата для вскармливания недоношенных детей как на стационарном этапе, так и после выписки под амбулаторное наблюдение в случае недоступности грудного вскармливания. В работе J.D. Carver et al. [30] отмечено, что среди младенцев, получавших смесь Симилак НеоШур, на фоне значительно лучшей прибавки массы тела (по сравнению со стандартной смесью) наблюдался и лучший прирост окружности головы у детей с ЭНМТ.

Важными представляются исследования влияния содержания арахидоновой кислоты (АК) и докозагексаеновой кислоты (ДГК) в смесях Симилак Особая Забота Протеин Плюс и Симилак НеоШур на здоровье недоношенных детей. D.L. O'Connor et al. [31] в группе детей, вскармливаемых этими смесями, было обнаружено улучшение развития зрения по данным оценки с помощью зрительных вызванных потенциалов в скорректированном возрасте 4 и 6 мес., улучшение раннего развития речи по результатам оценки по индексу понимания в 14-месячном скорректированном возрасте с помощью Опросника коммуникативного развития Мак-Артура. Чрезвычайно важным фактом стало обогащение смеси Симилак НеоШур олигосахаридом грудного молока (ОГМ) 2'-фукозиллактозой (2'-FL). Доказано, что ОГМ являются одними из основных биологически активных компонентов грудного молока, которые имеют противомикробную (антиадгезивную) и иммуномодулирующую функцию [32].

V.J. Marriage et al. [32] в многоцентровом слепом контролируемом рандомизированном проспективном исследовании оценивали рост детей и переносимость смесей с добавлением 2'-FL у доношенных младенцев. Через 4 мес. наблюдения пациенты продемонстрировали темпы роста, сопоставимые с таковыми у детей на грудном вскармливании, а также хорошую переносимость смеси, сходные параметры консистенции стула и числа актов дефекации в день. При этом существенно реже сообщалось об инфекциях у детей, получавших смесь с содержанием 2'-FL 0,2 г/л, и не было зарегистрировано случаев экземы, в отличие от детей, получавших контрольную смесь без 2'-F.

L.E. Reverri et al. [33] опубликовали дополнительные сведения о различии инфекционной заболеваемости между детьми, получавшими контрольную смесь без 2'-FL и экспериментальную смесь с 2'-FL. Было продемонстрировано, что риск респираторных инфекций (бронхит, бронхиолит, бронхопневмония, пневмония, круп, назофарингит, синусит и инфекции верхних дыхательных путей) у детей, получавших смесь с 2'-FL, снижался в 3 раза (12% против 4%).

У части младенцев, участвующих в описанном выше исследовании, была выполнена оценка иммунологического профиля (ряд показателей врожденного и приобретенного иммунитета). Доказано, что добавление олигосахаридов грудного молока 2'-FL в состав молочной смеси позволило приблизить цитокиновый профиль, уровни Т-лимфоцитов и, значит, иммунную функцию в целом у детей на искусственном вскармливании к иммунологическому профилю детей, находящихся на грудном вскармливании. Также продемонстрирован аналогичный с детьми на грудном вскармливании цитокиновый профиль детей, получавших экспериментальную смесь с меньшей концентрацией (0,2 г/л) 2'-FL [34].

Состав смеси Симилак НеоШур с олигосахаридами 2'-FL соответствует отечественным и международным стандартам и техническим требованиям к специализированным молочным смесям для недоношенных младенцев. Отличительной особенностью смеси Симилак НеоШур является отсутствие пальмового масла в жировом компоненте, что обуславливает оптимизацию усвоения кальция и жирных кислот в кишечнике и формирование мягкого стула. Концентрация длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот соответствует стандартам пресмесей (содержание в смеси АК составляет 22 мг на 100 мл, ДГК — 15 мг на 100 мл). Осмоляльность смеси максимально приближена к осмоляльности грудного молока и составляет 249 мОсм/кг H<sub>2</sub>O. Общее содержание белка в смеси составляет 1,93 г на 100 мл (19,3 г/л), жира — 4,09 г на 100 мл (40,9 г/л), углеводов — 7,64 г на 100 мл (76,4 г/л), энергетическая ценность — 75 ккал на 100 мл. Таким образом, смесь Симилак НеоШур с олигосахаридами 2'-FL обеспечивает необходимые потребности недоношенных детей и может использоваться на протяжении первого года жизни до достижения оптимальных показателей соматического, неврологического статуса и купирования дефицитных состояний.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенные дети нуждаются в длительном диспансерном наблюдении, многопрофильной помощи и нутритивной терапии в первые 3 года жизни. После выписки из стационара участковый педиатр составляет индивидуальный план диспансеризации, предусматривающий ежемесячные осмотры с оценкой и коррекцией нутритивного статуса, назначением консультаций специалистов различного профиля, включая невролога, пульмонолога, кардиолога, диетолога. Мультидисциплинарный подход к ведению недоношенного ребенка на педиатрическом участке позволит обеспечить своевременную помощь, улучшить неврологические и соматические исходы и снизить инвалидизацию в данной группе детей. ▲



## Литература / References

- Иванов Д.О., Юрьев В.К., Моисеева К.Е. и др. Динамика и прогноз смертности новорожденных в организациях родовспоможения Российской Федерации. Медицина и организация здравоохранения. 2021;6(3):4–19.  
[Ivanov D.O., Yuryev V.K., Moiseyeva K.E. et al. Dynamics and forecast of mortality among newborns in obstetric organizations of the Russian Federation. Medicine and health care organization. 2021;6(3):4–19 (in Russ.).]
- Bell E.F., Hintz S.R. Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Mortality, In-Hospital Morbidity, Care Practices, and 2-Year Outcomes for Extremely Preterm Infants in the US, 2013–2018. *JAMA*. 2022;327(3):248–263. DOI: 10.1001/jama.2021.23580.
- Jarjour I.T. Neurodevelopmental outcome after extreme prematurity: a review of the literature. *Pediatr Neurol*. 2015;52(2):143–152. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.027.
- Kono Y., Yonemoto N., Nakanishi H. et al. Changes in survival and neurodevelopmental outcomes of infants born at <25 weeks' gestation: a retrospective observational study in tertiary centres in Japan. *BMJ Paediatr Open*. 2018;2(1):e000211. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000211.
- Бронхолегочная дисплазия. Монография. Под ред. Овсянникова Д.Ю., Геппе Н.А., Малахова А.Б., Дегтярева Д.Н. М.; 2020.  
[Bronchopulmonary dysplasia. Ovsyannikov D.Yu., Geppe N.A., Malakhov A.B., Degtyarev D.N., eds. M.; 2020 (in Russ.).]
- Сахарова Е.С., Кешишян Е.С., Алямовская Г.А. Неврологические исходы у недоношенных детей к трехлетнему возрасту. Медицинский совет. 2015;1:50–53.  
[Sakharova Ye.S., Keshishyan Ye.S., Alyamovskaya G.A. Neurological outcomes in premature infants by the age of three. *Meditsinskiy sovet*. 2015;1:50–53 (in Russ.).]
- Федорова Л.А., Моисеева К.Е. Катамнез недоношенных детей. Детская медицина Северо-Запада. 2020;8(1):354–355.  
[Fedorova L.A., Moiseyeva K.Ye. Catamnesis of premature babies. *Detskaya meditsina Severo-Zapada*. 2020;8(1):354–355 (in Russ.).]
- Кешишян Е.С., Беляева И.А., Петрова А.С. и др. Формирование системы динамического наблюдения за детьми, рожденными раньше срока, как важная стратегия по снижению инвалидности и улучшения качества их жизни. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2023;102(1):12–17. DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-12-17.  
[Keshishyan E.S., Belyaeva I.A., Petrova A.S. et al. System of dynamic follow up of premature newborns as an important strategy to reduce disability and improve their quality of life. *Pediatria n.a. G.N. Speransky*. 2023;102(1):12–17 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2023-102-1-12-17.
- Volpe J.J. *Neurology of the Newborn*. Philadelphia: Saunders; 2001.
- Malavolti A.M., Bassler D., Arlettaz-Mieth R. et al. Bronchopulmonary dysplasia-impact of severity and timing of diagnosis on neurodevelopment of preterm infants: a retrospective cohort study. *BMJ Paediatr Open*. 2018;2(1):e000165. DOI: 10.1136/bmjpo-2017-000165.
- Twilhaar E.S., Wade R.M., de Kieviet J.F. et al. Cognitive Outcomes of Children Born Extremely or Very Preterm Since the 1990s and Associated Risk Factors: A Meta-analysis and Meta-regression. *JAMA Pediatr*. 2018;172(4):361–367. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2017.5323.
- Неонатальная пульмонология: Монография. Под ред. Овсянникова Д.Ю. М.; 2022.  
[Neonatal pulmonology: Monograph. Ovsyannikov D.Yu., ed. M.; 2022 (in Russ.).]
- Федорова Л.А. Неврологические исходы критических состояний у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.; 2003.  
[Fodorova L.A. Neurological outcomes of critical conditions in premature infants with very low and extremely low birth weight: thesis. SPb.; 2003 (in Russ.).]
- Biniwale M.A., Ehrenkranz R.A. The role of nutrition in the prevention and management of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2006;30(4):200–208. DOI: 10.1053/j.semperi.2006.05.007.
- Lapillonne A. Feeding the Preterm Infant after Discharge. In: *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Koletzko B., Poindexter B., Uauy R., eds. Vol. 110. World Review of Nutrition and Dietetics. Basel: Karger. 2014:264–277.
- Schneider J., Fischer Fumeaux C.J., Duerden E.G. et al. Nutrient Intake in the First Two Weeks of Life and Brain Growth in Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2018;141(3):e20172169. DOI: 10.1542/peds.2017-2169.
- Penagini F., Mameli C., Fabiano V. et al. Dietary Intakes and Nutritional Issues in Neurologically Impaired Children. *Nutrients*. 2015;7(11):9400–9415. DOI: 10.3390/nu7115469.
- Завьялова А.Н. Питание детей с неврологической патологией. Медицина: теория и практика. 2019;4(1):42–51.  
[Zav'yalova A.N. Nutrition in neurologically impaired children. *Medicine: theory and practice*. 2019;4(1):42–51 (in Russ.).]
- Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Кузьменко Л.Г. М.: МДВ; 2010.  
[Ovsyannikov D.Yu. System of providing medical care to children suffering from bronchopulmonary dysplasia: A guide for practitioners. Kuzmenko L.G., ed. M.: MDV; 2010 (in Russ.).]
- Федорова Л.А., Софронова Л.Н., Иова А.С. и др. Ведение недоношенных детей после выписки из стационара (3-й этап выхаживания). Методические рекомендации. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2023.  
[Fodorova L.A., Sofronova L.N., Iova A.S. et al. Management of premature babies after discharge from the hospital (3<sup>rd</sup> stage of nursing). *Guidelines*. M.: Redaktsiya zhurnala StatusPraesens; 2023 (in Russ.).]
- Higgins R.D., Jobe A.H., Koso-Thomas M. et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018;197:300–308. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.01.043.
- Narayan O., Bentley A., Mowbray K. et al. Updated cost-effectiveness analysis of palivizumab (Synagis) for the prophylaxis of respiratory syncytial virus in infant populations in the UK. *J Med Econ*. 2020;23(12):1640–1652. DOI: 10.1080/13696998.2020.1836923.
- Пальчик А.Б., Понятишин А.Е., Федорова Л.А. Неврология недоношенных детей. М.: МЕДпресс; 2021.  
[Pal'chik A.B., Ponyatishin A.Ye., Fodorova L.A. Neurology of premature infants. M.: MEDpress; 2021 (in Russ.).]
- Внутрижелудочковые кровоизлияния у недоношенных новорожденных. Основы персонализированной медицинской помощи: Учебное пособие. Под ред. Иова А.С. СПб.: СпецЛит; 2020.  
[Intraventricular hemorrhages in premature newborns. Basics of personalized medical care: Textbook. Iova A.S., ed. SPb.: SpetsLit; 2020 (in Russ.).]
- Перинатальная нейрохирургия. Основы оптимальной медицинской помощи. Под ред. Иова А.С. СПб.: ООО «Человек»; 2015.  
[Perinatal neurosurgery. Fundamentals of optimal medical care. Iova A.S., ed. SPb.: ООО "Chelovek"; 2015 (in Russ.).]
- Kolnik N., Strauss T., Globus O. et al. Risk factors for periventricular echodensities and outcomes in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(4):397–401. DOI: 10.1080/14767058.2016.1174684.
- Falahati S., Breu M., Waickman A.T. et al. Ischemia-induced neuroinflammation is associated with disrupted development of oligodendrocyte progenitors in a model of periventricular leukomalacia. *Dev Neurosci*. 2013;35(2-3):182–186. DOI: 10.1159/000346682.
- Embleton N.D., Jennifer Moltu S., Lapillonne A. et al. Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2023;76(2):248–268. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003642.
- Ericson J., Flacking R., Hellström-Westas L., Eriksson M. Changes in the prevalence of breast feeding in preterm infants discharged from neonatal units: a register study over 10 years. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012900. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-012900.
- Carver J.D., Wu P.Y., Hall R.T. et al. Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge. *Pediatrics*. 2001;107(4):683–689. DOI: 10.1542/peds.107.4.683.
- O'Connor D.L., Hall R., Adamkin D. et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2001;108(2):359–371. DOI: 10.1542/peds.108.2.359.

32. Marriage B.J., Buck R.H., Goehring K.C. et al. Infants Fed a Lower Calorie Formula With 2'FL Show Growth and 2'FL Uptake Like Breast-Fed Infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2015;61(6):649–658. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000889.
33. Reverri E., Devitt A., Kajzer J. et al. Review of the Clinical Experiences of Feeding Infants Formula Containing the Human Milk Oligosaccharide 2'-Fucosyllactose. *Nutrients.* 2018;10:1346. DOI: 10.3390/nu10101346.
34. Goehring K.C., Marriage B.J., Oliver J.S. et al. Similar to those that are breastfed, infants fed a formula containing 2'-fucosyllactose have lower inflammatory cytokines in a randomized controlled trial. *J Nutr.* 2016;146(12):2559–2566. DOI: 10.3945/jn.116.236919.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

**Федорова Лариса Арзумановна** — к.м.н., доцент кафедры неонатологии с курсами неврологии и акушерства-гинекологии ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России; 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2; ORCID iD 0000-0001-9747-762X.

**Контактная информация:** Федорова Лариса Арзумановна, e-mail: arslarissa@rambler.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 04.12.2023.**

**Поступила после рецензирования 25.12.2023.**

**Принята в печать 29.01.2024.**

#### ABOUT THE AUTHOR:

**Larisa A. Fedorova** — C. Sc. (Med.), Associate Professor of the Department of Neonatology with Faculty of Neurology and Obstetrics-Gynecology, St. Petersburg State Pediatric Medical University; 2, Litovskaya str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9747-762X.

**Contact information:** Larisa A. Fedorova, e-mail: arslarissa@rambler.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 04.12.2023.**

**Revised 25.12.2023.**

**Accepted 29.01.2024.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-11

## Запор и мультиморбидная патология: взгляд педиатра

А.А. Нижевич<sup>1</sup>, Д.С. Валева<sup>2</sup>, В.В. Логиновская<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ РДКБ, Уфа, Россия

### РЕЗЮМЕ

Распространенность запора среди детского населения Российской Федерации чрезвычайно велика. Хронический запор представляет собой классический пример мультиморбидной патологии и имеет выраженные, в том числе инвалидизирующие, последствия для здоровья ребенка. Синдром повышенной кишечной проницаемости, возникающий при хроническом запоре, формирует целый блок системной патологии, вовлекающей практически все системы и органы человека. Более чем у половины (51,7%) детей с хроническим запором имеют место симптомы хронической каловой интоксикации. В статье освещены этиопатогенетические аспекты синдрома повышенной кишечной проницаемости у пациентов с хроническим запором. Обсуждается связь нарушений транзита кишечного содержимого с развитием дерматозов, патологии мочевыводящих путей, аллергических, психических и других заболеваний. Рассмотрена роль бутирата как ключевой молекулы кишечного метаболизма. Показано значение лактитола в лечении запоров и коррекции синдрома повышенной кишечной проницаемости. Данное лекарственное средство оказывает комплексное действие: на фоне его применения отмечается увеличение частоты стула, снижение симптоматики запора, а также восстановление кишечного барьера для защиты организма от последствий запора.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** повышенная кишечная проницаемость, запор, мультиморбидная патология, короткоцепочечные жирные кислоты, бутират, слабительное, лактитол.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Нижевич А.А., Валева Д.С., Логиновская В.В. Запор и мультиморбидная патология: взгляд педиатра. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):71–78. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-11.

## Constipation and multimorbidity: a pediatrician's view

A.A. Nizhevich<sup>1</sup>, D.S. Valeeva<sup>2</sup>, V.V. Loginovskaya<sup>2</sup><sup>1</sup>Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation<sup>2</sup>Russian Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

### ABSTRACT

The prevalence of constipation among the Russian child population is extremely high. Chronic constipation is a classic example of a multimorbidity and has significant, including disabling, consequences for the child's health. The syndrome of increased intestinal permeability, which occurs with chronic constipation, forms a whole block of systemic pathology involving almost all human systems and organs. More than half (51.7%) of children with chronic constipation have symptoms of chronic fecal intoxication. The article highlights the etiopathogenetic aspects of the increased intestinal permeability in patients with chronic constipation. The article also discusses the association of intestinal motility disorders with the development of dermatosis, urinary tract pathology, allergic, mental and other diseases. The butyrate role as a key molecule of intestinal metabolism is considered. The importance of lactitol in the constipation treatment and increased intestinal permeability correction is also shown. This drug has a complex effect: during its use, there is an increase in the bowel movement frequency, a decrease in the constipation symptoms, as well as the regulation of the intestinal barrier to protect the body from the constipation effects.

**KEYWORDS:** increased intestinal permeability, constipation, multimorbidity, short-chain fatty acids, butyrate, laxative, lactitol.

**FOR CITATION:** Nizhevich A.A., Valeeva D.S., Loginovskaya V.V. Constipation and multimorbidity: a pediatrician's view. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(1):71–78 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-11.

### ВВЕДЕНИЕ

В Национальном руководстве по детской гастроэнтерологии [1] приведено современное определение термина «запор»: «запор — редкое, затрудненное, болезненное или неполное опорожнение кишечника каловыми массами различной степени плотности и диаметра, наблюдаемое в течение от 2 нед. до 2 мес.».

Определение запора с позиций международных Римских критериев IV [2] включает в себя 2 или более из следующих симптомов, регистрируемых не реже одного раза в неделю в течение как минимум 1 мес. с отсутствием достаточного числа критериев для диагностики синдрома раздраженного кишечника (СРК):

1) две или менее дефекаций в неделю у ребенка в возрасте не менее 4 лет;

- 2) минимум 1 эпизод недержания кала в неделю;
- 3) в анамнезе — постоянное принятие позы с целью задержки стула, в том числе чрезмерным волевым усилием;
- 4) болезненные или твердые испражнения в анамнезе;
- 5) наличие большого объема каловых масс в прямой кишке;
- 6) в анамнезе — испражнения большого диаметра, которые могут блокировать туалет.

После соответствующей оценки симптомы не могут быть полностью объяснены наличием другого заболевания.

Распространенность запора среди детского населения Российской Федерации чрезвычайно велика. Так, по данным, представленным С.И. Эрдес и соавт. [3], хронический запор был выявлен у 53% детей, анкетированных



во всех федеральных округах. Пик заболеваемости запорами у детей отмечается в возрасте от 2 до 4 лет, когда начинается приучение к горшку [4]. У детей старше года 95% запоров носят функциональный характер [5].

Несмотря на высокую распространенность, запор довольно часто не оценивается как пациентами, так и врачами. Дети могут посещать педиатра по каким-то другим вопросам, не озвучивая особенности своей дефекации и возможных при запоре сопутствующих жалоб. Увеличение интервала между дефекациями, изменение плотности стула и приложение определенных усилий для опорожнения не всегда становятся причиной для беспокойства и поводом для обращения за медицинской помощью [6]. При этом, как показывают результаты исследований, запор сопровождается выраженными, в том числе инвалидизирующими, последствиями для здоровья.

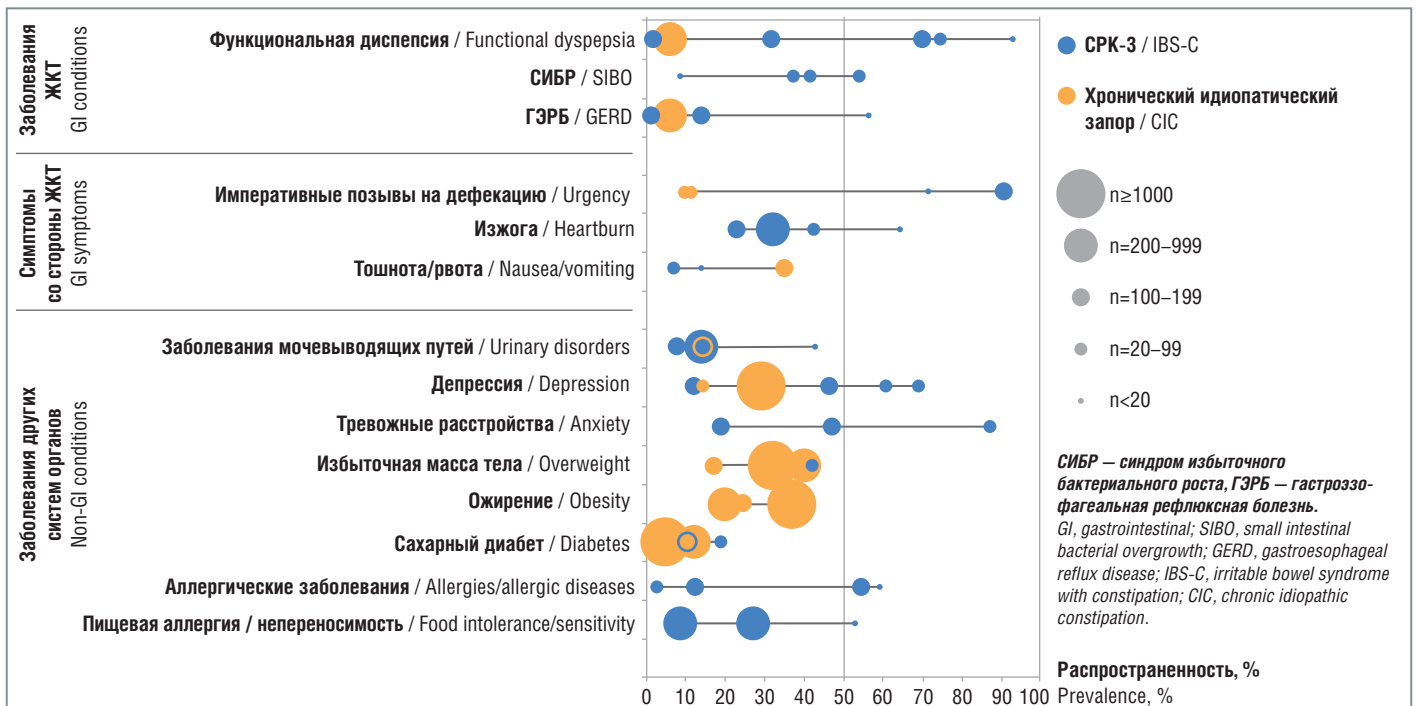
### ЗАПОР КАК ПРИМЕР МУЛЬТИМОРБИДНОЙ ПАТОЛОГИИ

Согласно результатам большого количества исследований хронический запор ассоциирован как минимум с одной коморбидной патологией [7–9]. Термин «коморбидность» необходимо использовать в случае, если определяется индексное (основное) заболевание, а в качестве коморбидных патологий рассматриваются и факторы риска, и осложнения индексного заболевания [9, 10].

Хорошо известно, что хронический запор как у взрослых, так и у детей может привести к развитию таких заболеваний аноректальной зоны и кишечника, как анальные трещины, геморрой, заворот кишечника [8]. До 84% детей с функциональным запором страдают от недержания кала, практически полностью лишаящего ребенка нормальной адаптации в коллективе [6, 11].

Кроме того, запор способствует развитию других заболеваний пищеварительной системы. И.Н. Захарова и соавт. [12] отмечают, что при длительном течении запоров закономерно развивается патология вышележащих отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), обусловленная повышением внутриполостного давления на фоне нарушения моторики толстой кишки с развитием рефлюкс-эзофагита, антрального гастрита (на фоне недостаточности привратника), расстройств сфинктера Одди по билиарному и панкреатическому типу, холестаза на фоне снижения антитоксической функции печени. Анализируя литературные данные, И.Н. Захарова и соавт. [12] указывают на выявление данных видов патологии ЖКТ при запорах у детей в 42,3–100% случаев. На развитие патологии печени (неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) и стеатогепатит) у взрослых пациентов с запором указывали ранее Е.А. Маевская и соавт. [13], И.В. Козлова и соавт. [14], а также зарубежные авторы [15, 16].

В последние годы появляется все больше данных о том, что запор способствует развитию заболеваний и других органов и систем. Так, по данным D.S. Pashankar et al. [17], у детей с запором в 2 раза чаще наблюдалось ожирение, чем у детей, не страдающих запором: распространенность ожирения составляла 22,4 и 11,7% соответственно. В исследовании S.T. Hosseinzadeh et al. [18] распространенность депрессии у пациентов с запорами превосходит в 5,4 раза таковую в общей популяции (23,5% против 4,35% соответственно), а тревожных расстройств — в 4 раза (34,6% против 8,31% соответственно). Более чем у половины (51,7%) детей с хроническим запором имеют место симптомы хронической каловой интоксикации: общая слабость, вялость, головная боль, быстрая утомляемость, дети становятся невнимательными, отстают по школьной программе [19, 20]. По данным исследования Л.А. Волковой [21], распространенность запоров



**Рисунок.** Сопутствующие симптомы и коморбидные состояния у пациентов с СРК/запором или хроническим идиопатическим запором (графическое изображение распространенности сопутствующих заболеваний и количество пациентов, включенных в исследование) [25]

**Figure.** Concomitant symptoms and comorbid conditions in patients with IBS-C or CIC (diagram depicting the prevalence of concomitant diseases and the patients number included in the study) [25]

у пациентов с угревой болезнью 15–35 лет составила 70%. Анализ медицинских карт более 85 тыс. пациентов различных возрастов показал, что пациенты с запором имели в 2,31 раза более высокий риск развития атопического дерматита и в 1,81 раза более высокий риск развития бронхиальной астмы (БА), чем пациенты без запора [22–24].

D. Nellesen et al. [25] провели обзор литературы, включивший данные 35 исследований, и выявили в общей сложности 70 различных сопутствующих запору заболеваний (см. рисунок). Эти сопутствующие заболевания затрагивали различные системы органов, включая ЖКТ, мочеполовую, нервную, эндокринную, иммунную системы. Функциональная диспепсия и депрессия были среди наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов с СРК/запором, тогда как функциональная диспепсия, сахарный диабет и депрессия были среди наиболее частых сопутствующих заболеваний у пациентов с хроническим идиопатическим запором.

## НАРУШЕНИЕ ПРОНИЦАЕМОСТИ ЗАЩИТНОГО КИШЕЧНОГО БАРЬЕРА ПРИ ЗАПОРЕ

Механизмы развития системной патологии при хроническом запоре достаточно сложны и по современным представлениям могут быть связаны в том числе с функционированием слизисто-эпителиального кишечного барьера. Слизисто-эпителиальный барьер представляет собой функциональную единицу, разделяющую просвет кишечника и внутреннюю среду организма, и имеет три уровня:

- 1) преэпителиальный уровень образован микробиотой кишечника и слоем слизи, содержащим гликолизированные белки, экскретируемые бокаловидными клетками. Важнейший из них — гелеобразующий мукопротеин муцин 2, выработка которого обусловлена его защитными свойствами, блокирующими адгезию чужеродных бактерий к кишечному эпителию;
- 2) собственно эпителиальный слой, представленный эпителиоцитами, бокаловидными клетками, клетками Панета и энтероэндокринными клетками. Эпителиальные клетки тесно связаны между собой, в том числе группой белков, получивших название «белков плотных контактов» (клаудины, окклюдины, молекулы адгезии и белки периферических мембран *zonula occludens* 1–3, связывающие актин цитоскелета для контроля за парacellularной проницаемостью);
- 3) субэпителиальный слой, где сосредоточены иммунокомпетентные клетки подслизистого слоя, аккумулярованные в организованных лимфоидных фолликулах, в том числе Пейеровых бляшках [26–29].

Механизмом, контролирующим поддержание целостности эпителиального барьера, являются короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК), образующиеся в результате гидролиза углеводов микробиотой кишечника, в первую очередь бутират — основной источник энергии для клеток кишечного эпителия. Бутират взаимодействует с рецепторами GPR41/43, а также с GPR109A-рецепторами, активируя альтернативную протеинкиназу С, фосфорилирующую *zonula occludens* и восстанавливающую целостность эпителиального барьера [30–32].

Кишечный барьер, в частности, препятствует проникновению из просвета кишечника во внутреннюю среду организма эндотоксина — компонента клеточной стенки грам-

отрицательных бактерий. Гиперэндотоксинемия способствует формированию системного и локального субклинического воспаления, являющегося звеном патогенеза многих заболеваний различных органов и систем [33, 34].

Исследования [33, 35] показали, что при запоре повышается проницаемость защитного кишечного барьера, что сопровождается повышением уровня эндотоксина в крови. В ряде исследований было показано, что при развитии хронического запора в микробном пейзаже кишечника резко снижается количество представителей родов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium*, а также *Bacteroides*, *Roseburia* и *Coprococcus*, что предсказуемо приводит к снижению уровня колонизационной резистентности и снижению продукции КЦЖК [27, 35, 36]. В частности, показано, что в кишечнике пациентов с запорами снижено количество масляной кислоты, ускоряющей кишечный транзит и являющейся основным источником энергии клеток кишечного эпителия [37, 38]. В то же время у пациентов с запорами наблюдается увеличение числа условно-патогенной микрофлоры, в том числе представителей семейства *Enterobacteriaceae* *Proteobacteria*, в частности *Escherichia coli* и *Staphylococcus aureus*, метаболиты которых способствуют повышению проницаемости эпителиального барьера [27, 35]. Избыточный бактериальный рост в условиях сниженной моторики приводит к прорыву эпителиального барьера, транслокации бактерий с последующей активацией клеток иммунной системы и выработке провоспалительных цитокинов [39, 40]. Протеобактерии обладают группой ZOT-подобных токсинов, взаимодействующих с протеазоактивируемыми рецепторами PAR-2 в слизистой оболочке и активирующих протеинкиназу PKC- $\alpha$ , катализирующую фосфорилирование белков *zonula occludens*, что в свою очередь разрывает связи с окклюдинами, клаудинами и F-актином и вызывает перестройку цитоскелета эпителиоцитов, перераспределяя филаменты F-актина [31].

Все эти изменения приводят к потере целостности плотных контактов между клетками кишечника, открывая межклеточные каналы для бактерий, бактериальных липополисахаридов (эндотоксинов), экзотоксинов, белковых молекул (в том числе обладающих антигенными свойствами, например высокоиммуногенных белков коровьего молока или овальбумина) из просвета кишечника, инициирующих активацию клеток иммунной системы. Так, в исследовании, проведенном С. Cirali et al. [41], было показано наличие системного субклинического воспаления у детей с функциональным запором: уровни провоспалительных цитокинов — интерлейкина (ИЛ) 6 и ИЛ-12, а также неоптерина в сыворотке крови детей с функциональным запором существенно превышали показатели у детей без функционального запора.

## ЗАПОР, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И НАЖБП

В исследовании с участием женщин в возрасте 46±20 лет более высокая распространенность метаболического синдрома была обнаружена у пациенток с запором по сравнению с участниками исследования, не страдающими запором (7,6% против 2,4%, отношение шансов 3,1, 95% доверительный интервал 1,1–8,9,  $p=0,03$ ) [42].

Липополисахариды, являющиеся компонентами клеточной стенки грамотрицательных бактерий кишечной микробиоты, в настоящее время идентифицируются как фактор, участвующий в возникновении и прогрессировании воспа-

ления при метаболических заболеваниях, связанных с ожирением (инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа (СД2)). Среди факторов, объясняющих метаболическую эндотоксемию на фоне диеты с высоким содержанием жиров, изменения барьерной функции кишечника, по-видимому, играют особенно важную роль. Метаболическая эндотоксемию положительно коррелирует с несколькими маркерами сердечно-сосудистых факторов риска и СД2, такими как триглицериды, холестерин, глюкоза и инсулин, у пациентов с сахарным диабетом. Предполагается, что эндотоксемию, вызванная токсинами кишечного происхождения, также играет причинную роль в возникновении и прогрессировании воспаления и повреждения печени при хронических заболеваниях печени. Печеночный компонент метаболического синдрома включает сложный спектр патологических изменений, в том числе стеатоз, неалкогольный стеатогепатит, фиброз и цирроз печени. Изменения в структуре белков плотных межклеточных контактов, в том числе экспрессия и распределение белка, являются критическими факторами нарушения барьерной функции кишечника и последующих изменений проницаемости кишечника, наблюдаемых у пациентов с НАЖБП [15, 16, 43]. V. Giorgio et al. [16] показали, что проницаемость эпителиального барьера кишечника была выше у детей с НАЖБП (соотношение лактулоза/маннит  $0,038 \pm 0,037$  против  $0,008 \pm 0,007$  в группе контроля,  $p < 0,05$ ). В группе детей с НАЖБП проницаемость кишечника была выше у пациентов, страдающих стеатогепатитом, в сравнении с детьми, страдающими стеатозом печени ( $0,05 \pm 0,04$  против  $0,03$ ,  $p < 0,05$ ).

## ЗАПОР И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

О.В. Москалец и соавт. [44] высказали мнение о том, что у детей с хроническими запорами могут развиваться аутоиммунные процессы, воздействующие в том числе на антигены кишечной стенки (при этом в роли кофактора выступают бактериальные патогены) с последующей поликлональной активацией В-лимфоцитов. Эта же группа авторов обнаружила в крови 18 (64,2%) больных с хроническим запором антитела к цитоплазме нейтрофильных гранулоцитов. У 10 (66,6%) больных с долихосигмой и 6 (46,1%) больных с функциональным запором были обнаружены антитела к белку, увеличивающему проницаемость. У пациентов с долихосигмой обнаруживали антитела к катепсину G, лизоциму и лактоферрину (по одному (6,6%) в каждом случае), а у больных с функциональным запором — к миелопероксидазе, лизоциму и лактоферрину (по одному (7,7%) в каждом случае).

Микробный дисбаланс в составе кишечной микробиоты у ряда пациентов приводит к доминированию протеобактерий, являющихся продуцентами уремиических токсинов. Так, при метаболизме тирозина образуются п-крезол и индол, являющиеся источниками в организме п-крезол-сульфата и индоксил-сульфата. Замедление транзита кишечного содержимого увеличивает экспозицию уремиических токсинов. Эндогенный дисбиоз, возрастающий в условиях задержки транзита кишечного содержимого, активирует Т-клеточнозависимую продукцию IgA вследствие выработки ИЛ-6 и трансформирующего фактора роста  $\beta$  с последующим формированием и депонированием IgA1-содержащих иммунных комплексов в гломерулярном мезангии. Далее возникает активация системы комплемента и вследствие проникновения бактерий и их метаболитов (липолиса-

хариды) в систему венозной и лимфатической циркуляции формируется системное воспаление с последующим развитием IgA-нефропатии (болезнь Берже) и впоследствии — почечной недостаточности, являющихся на сегодняшний день одними из наиболее прогностически неблагоприятных коморбидных состояний, ассоциированных с повреждением эпителиального барьера кишечника в сочетании с нарушением кишечного транзита [45, 46].

## ЗАПОР И ЦЕЛИАКИЯ

В последние годы было установлено, что пациенты с целиакией также имеют аномальную структуру белков межклеточных контактов и повышенную проницаемость эпителиального барьера кишечника. Предполагается, что при целиакии белок глиадин, вызывающий развитие заболевания, проникает через кишечный эпителий в собственную пластинку слизистой оболочки кишечника и инициирует аутоиммунную реакцию, тогда как здоровый кишечный эпителий непроницаем для глиадина. Кроме того, было показано *in vitro* и в экспериментальных исследованиях, что глиадин сам по себе способен увеличивать проницаемость кишечника, усиливая высвобождение белка зонулина, обладающего эффектом ZOT-токсинов протеобактерий, при связывании с рецептором хемокинов CXCR3. Зонулин представляет собой уникальный белок, который снижает барьерную функцию кишечника путем модуляции белков плотных контактов (таких как ZO-1). При исследовании уровня фекального зонулина у больных в активной фазе целиакии выявляется увеличение его концентрации, а при строгом соблюдении аглиадиновой диеты наблюдается снижение его до нормы, в то время как у пациентов, не соблюдающих диету, его значения остаются высокими. Более того, у больных с выраженной атрофией ворсинок показатели фекального зонулина наиболее существенно превышают контрольные показатели [47]. Распространенность целиакии существенно выше среди детей, страдающих хроническим запором, чем среди населения в отдельных европейских странах (Голландия), что указывает на возможную связь этих двух групп заболеваний [48]. Хорошо известно, что у пациентов с целиакией часто наблюдается нарушение моторики кишечника. Исследования показали наличие нарушенной моторики пищевода, измененного опорожнения желудка и нарушения моторики тонкой кишки, желчного пузыря и толстой кишки у пациентов с целиакией, не получающих лечения. Большинство этих двигательных нарушений проходят после соблюдения строгой безглютеновой диеты, что позволяет предположить, что аутоиммунные механизмы, связанные с воспалительным процессом и развитием болезни, ответственны за двигательную дисфункцию [49]. В рекомендациях ESPGHAN (2020), посвященных диагностике целиакии, дети с запором рассматриваются как группа риска по выявлению целиакии наряду с пациентами, страдающими СРК [50].

## ЗАПОР И ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ

Ретроспективные, а также проспективные исследования в области педиатрии и урологии позволяют предположить, что запор играет важную этиологическую роль в формировании инфекций мочевыводящих путей, энуреза и недержания мочи. Механическое объяснение причин, по которым запор вызывает дисфункцию мочеиспускания,



сосредоточено вокруг анатомического сдавления и последующего смещения мочевого пузыря прямой и сигмовидной кишкой, перегруженными фекальными массами. Возникающее сдавление мочевого пузыря вызывает стимуляцию рецепторов, реагирующих на растяжение мочевого пузыря, что приводит к его «незаторможенным» сокращениям, характерным для пузырно-мочеточникового рефлюкса, и впоследствии — к рецидивирующим инфекциям мочевыводящих путей и энурезу [8]. По данным иранских исследователей S.M. Dehghani et al. [51], у детей с хроническим запором (n=120) частота возникновения дизурии достигала 16,7%, ночного энуреза — 22,5%, дневного энуреза — 3,3%, недержания мочи — 4,2%. В качестве ведущего возбудителя инфекций мочевыводящих путей у данной группы детей с запором была идентифицирована *E. coli* (71,4%), реже встречались штаммы *Enterobacter* (14,3%) и коагулазопозитивного *S. aureus* (14,3%).

Чрезмерный рост патогенной кишечной палочки и/или применение антибиотиков, вызывающих дисбактериоз кишечника, могут спровоцировать дисфункцию кишечного барьера, которая вызывает субклиническое кишечное, а затем и системное воспаление. Повреждение кишечного мукозального барьера является основным источником постоянной персистенции *E. coli* в мочевыводящих путях и формирует в последующем предрасположенность к развитию рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей [52].

## ЗАПОР И АТОПИЯ

В 2023 г. исследователи из Японии [53] по результатам обследования 62 тыс. пациентов установили, что частота стула 2 и менее раз в неделю у детей в возрасте одного года сопровождалась повышением риска развития атопического дерматита до трехлетнего возраста. Группа исследователей из Тайваня [22–24] убедительно доказала, что запор является одним из ведущих факторов риска развития БА и атопического дерматита у детей и взрослых пациентов. У этих групп пациентов другие исследователи отмечали резкое снижение в составе микробного пейзажа штаммов *Lactobacillus* и *Bifidobacterium* и обильный рост таких потенциально патогенных штаммов, как *Pseudomonas aeruginosa* и *Clostridium* spp., а также резкий дефицит КЦЖК в кишечном содержимом.

## ЗАПОР И АКНЕ

В последние годы стало очевидно, что может существовать связь между пищевыми компонентами, особенно углеводами с низким содержанием клетчатки, дисбиозом кишечника и повышенным риском появления *Acne vulgaris*. Необходимо гораздо больше исследований этой темы: механизмы, очевидно, связаны со способностью бифидобактерий предотвращать отток липополисахаридов (эндотоксинов грамотрицательных бактерий) в системный кровоток. Несомненно, что потеря бифидобактерий из-за неправильного питания (высокое содержание жира и сахара в пище) приводит к повышению проницаемости мукозального барьера кишечника, проникновению эндотоксинов через кишечный барьер, что в свою очередь приводит к вялотекущему воспалению, окислительному стрессу, резистентности к инсулину. У тех, кто генетически предрасположен к акне, этот каскад увеличивает вероятность избыточной выработки кожного сала и обострений акне. У таких

пациентов применение пробиотиков способно уменьшить системный доступ кишечных эндотоксинов в кровоток и снизить их влияние на кожу и организм в целом [54].

## ЗАПОР, ЭМОЦИИ И ПОВЕДЕНИЕ

Влияние комменсальной микробиоты на патофизиологию депрессивных расстройств и связанных с ними коморбидных заболеваний ЖКТ (запор) только начинает изучаться. Несомненно, что изменение состава микробиоты, бактериальная транслокация через нарушенный кишечный барьер и метаболическая эндотоксемия играют значительную роль в развитии депрессии и сопутствующих заболеваний. Сообщается, что несколько таксонов имеют более высокую относительную численность при развитии клинически значимой депрессии, ассоциированной с воспалением ЖКТ (*Enterococcus*, *Eggerthella*). На возможность микробоопосредованного воспаления при депрессии указывает не только увеличение количества микробов, связанных с воспалением, но и то, что ситуация усугубляется потерей видов, секретирующих противовоспалительные метаболические продукты. В исследованиях [55, 56] было выявлено снижение *Faecalibacterium*, *Coprococcus* и *Butyricoccus*, которые обладают, как было продемонстрировано ранее, свойствами секретировать противовоспалительные КЦЖК, особенно бутират, в группах пациентов, страдающих депрессией, в сравнении с группой контроля. Микробиота кишечника может также регулировать функцию мозга, влияя на метаболизм триптофана. Некоторые бактерии, такие как *Enterococcus*, *Lactobacillus* и *Oscillibacter*, оказывают влияние на работу триптофансинтазы, влияя тем самым на обмен серотонина в мозге. Важно отметить, что определенная часть микробиоты кишечника производит, как было указано выше, КЦЖК, такие как ацетат, пропионат и бутират, которые обладают и выраженными нейроактивными свойствами. В то же время некоторые классические нейротрансмиттеры, как  $\gamma$ -аминомасляная кислота, допамин, норадреналин, также производятся микробиотой кишечника. Ввиду вышеизложенного становится очевидной связь между развитием запора и депрессивных расстройств в детском возрасте. Так, исследователи из Португалии [57] установили наличие депрессии у 24 (57,1%) детей, страдающих хроническим запором. Наряду с депрессией у 27 (64,3%) отмечались трудности в социализации, у 10 (23,8%) — бессонница, у 8 (19%) — маниакальные расстройства, у 33 (78,6%) — тревожность.

## ПОДХОДЫ К УСТРАНЕНИЮ ЗАПОРА И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЙ

Таким образом, лечение запора представляет собой лечение блока коморбидной патологии, в котором терапия первой линии — это лечение собственно запора [58]. В связи со всем вышеуказанным представляется целесообразным применять для лечения хронического запора современные лекарственные препараты, обладающие комплексным действием и возможностью одновременного устранения запора и восстановления защитного кишечного барьера для защиты организма от эндотоксиновой агрессии. К настоящему времени к числу наиболее эффективных корректоров запора справедливо относят препарат Экспортал® (международное непатентованное наименование: лактитол), относящийся к группе осмотических слабительных.

Лактитол не гидролизует и не всасывается в тонкой кишке и достигает просвета толстой кишки, где расщепляется микробиотой кишечника до КЦЖК. По сравнению с лактулозой при расщеплении лактитола образуется в 10 раз больше масляной кислоты — КЦЖК, ускоряющей кишечный транзит и являющейся основным источником энергии клеток кишечного эпителия [37, 38, 58]. После 45-дневного курса лечения препаратом Экспортал® у пациентов с запором наблюдалась нормализация уровня масляной кислоты в кишечнике, чего не происходило после курса лечения запора лактулозой [30]. Такой механизм действия препарата обеспечивает его большую эффективность и лучшую переносимость по сравнению с другими слабительными средствами, показанную в исследованиях.

При проведении сравнительных исследований у взрослых пациентов было показано, что по эффективности лактитол существенно превосходит слабительные средства раздражающего действия ( $p=0,03$ ) и плацебо ( $p=0,001$ ) [59].

Проведенное исследование [60] по сравнению эффективности лактитола и макрогола в лечении запоров у пациентов пожилого возраста показало, что при применении лактитола доля пациентов с ремиссией и значительным улучшением (уменьшение клинических симптомов запора более чем на 50%) составила 84%, тогда как в группе макрогола — только 66%. При этом доля пациентов, у которых возникли побочные эффекты, в группе лактитола была в 2 раза ниже.

Не меньшую эффективность лактитол продемонстрировал в педиатрической практике. В исследовании, проведенном В.П. Новиковой [61], с целью оценки эффективности препарата Экспортал® у детей раннего возраста обследовано 30 детей от 1 года до 3 лет, страдающих функциональными запорами. Двадцать детей получали Экспортал®, а 10 — только коррекцию диеты и двигательной активности. Лечение исследуемым препаратом у всех детей оказалось эффективным. Нормализация формы и частоты стула наблюдалась в среднем в сроки  $5,6 \pm 0,3$  дня, исчезновение дополнительного натуживания —  $8,1 \pm 0,3$  дня, исчезновение жалоб на боли в животе —  $4,3 \pm 0,2$  дня, исчезновение боязни горшка —  $10,7 \pm 0,4$  дня. В группе сравнения запор не удалось устранить.

В сравнительных исследованиях [62–64] лактитола и лактулозы у детей с запором показана большая эффективность лактитола в разрешении запора и в 2 раза меньшая частота боли и вздутия живота.

C. Chen et al. [65] показали значение лактитола в коррекции синдрома повышенной кишечной проницаемости. В данном исследовании 60 пациентов с хроническим вирусным гепатитом (ХВГ) и кишечной эндотоксемией были рандомизированы на 2 группы: группу ( $n=30$ ), получавшую стандартную терапию ХВГ и лактитол, и контрольную группу ( $n=30$ ), получавшую только стандартную терапию ХВГ. В группе пациентов, получавших лактитол, количество бифидобактерий и лактобактерий в 1 г влажного кала статистически значимо увеличилось ( $p<0,01$ ), а количество *Clostridium perfringens* снизилось ( $p<0,001$ ). Уровень эндотоксина в плазме снизился после лечения с  $72,89$  до  $33,33$  нг/л в группе лактитола и с  $66,00$  до  $51,07$  нг/л в контрольной группе, при этом уровни плазменного эндотоксина в группе лактитола снизились статистически значимо больше, чем в контрольной группе ( $p<0,01$ ), что отражает способность лактитола восстанавливать защитный кишечный барьер.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический запор представляет собой классический пример мультиморбидной патологии. Синдром повышенной кишечной проницаемости, возникающий при хроническом запоре, формирует целый блок системной патологии, вовлекающей практически все системы и органы человека. Следует рассматривать препарат Экспортал® (лактитол) как препарат выбора для лечения запоров в детском возрасте и у взрослых пациентов вследствие способности к генерации наибольшего количества бутирата в просвете кишечника. Следует рекомендовать его как препарат комплексного действия, способный корректировать частоту стула, симптоматику запора, а также восстанавливать кишечный барьер для защиты организма от последствий запора. ▲

## Литература / References

- Алхасов А.Б., Батаев С.М., Бельмер С.В. и др. Детская гастроэнтерология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Alkhasov A.B., Batayev S.M., Bel'mer S.V. et al. Children's gastroenterology. National leadership. M.: GEOTAR-Media; 2022 (in Russ.).]
- Hyams J.S., di Lorenzo C., Saps M. et al. Childhood functional gastrointestinal disorders: child / adolescent. Gastroenterology. 2016;150(6):1456–1468.e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.02.015.
- Эрдес С.И., Мацукатова Б.О., Ревякина С.А. Запоры у детей (результаты нового российского популяционного исследования). РМЖ. 2011;3:159–164. [Erdes S.I., Matsukatova B.O., Revyakina S.A. Constipation in children (results of a new Russian population study). RMJ. 2011;3:159–164 (in Russ.).]
- Бельмер С.В., Волынец Г.В., Горелов А.В. и др. Функциональные расстройства органов пищеварения у детей. Рекомендации Общества детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов. Часть 3. Рос вестн перинатол и педиатр. 2020;65(6):133–144. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144. [Belmer S.V., Volynets G.V., Gorelov A.V. et al. Functional Disorders of Digestive System in Children. Guidelines of Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Part 3. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR. 2020;65(6):133–144 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-6-133-144.
- Думова Н.Б., Кручина М.К. Функциональный запор у детей разных возрастных групп. РМЖ. 2012;15:792–799. [Dumova N.B., Kruchina M.K. Functional constipation in children of different age groups. RMJ. 2012;15:792–799 (in Russ.).]
- Файзуллина Р.А., Бельмер С.В. Хронические запоры в практике педиатра: что знаем? Что нового? Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019;11(171):16–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26. [Fayzullina R.A., Belmer S.V. Chronic constipation in pediatric practice: what do we know? Anything new? Experimental and Clinical Gastroenterology. 2019;171(11):16–26 (in Russ.). DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-171-11-16-26.
- Nellesen D., Chawla A., Oh D.L. et al. Comorbidities in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic idiopathic constipation: a review of the literature from the past decade. Postgrad Med. 2013;125(2):40–50. DOI: 10.3810/pgm.2013.03.2640.
- Talley N.J., Lasch K.L., Baum C.L. A gap in our understanding: chronic constipation and its comorbid conditions. Clin Gastroenterol Hepatol. 2009;7(1):9–19. DOI: 10.1016/j.cgh.2008.07.005.
- Choung R.S., Rey E., Schleck C.D. et al. Chronic constipation and co-morbidities: A prospective population-based nested case-control study. United European Gastroenterol J. 2016;4(1):142–151. DOI: 10.1177/2050640614558476.
- Драпкина О.М., Шутов А.М., Ефремова Е.В. Коморбидность, мультиморбидность, двойной диагноз — синонимы или разные понятия? Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(2):65–69. DOI: 10.15829/17288800.2019.26569. [Drapkina O.M., Shutov A.M., Efremova E.V. Comorbidity, multimorbidity, dual diagnosis — synonyms or different terms? Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(2):65–69 (in Russ.). DOI: 10.15829/1728-8800-2019-2-65-69.

11. Алиева Э.И. Недержание кала у детей. Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. 2003;82(5):82–85. [Alieva E.I. Fecal incontinence in children. *Pediatrica n.a. G.N. Speransky*. 2003;82(5):82–85 (in Russ.).]
12. Захарова И.Н., Бережная И.В., Шишкина С.В. Хронический запор в сочетании с дисфункцией билиарного тракта у детей: коморбидность или клиническая закономерность? Медицинский совет. 2019;(17):130–136. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-130-136. [Zakharova I.N., Berezhnaya I.V., Shishkina S.V. Chronic constipation combined with biliary tract dysfunction in children: comorbidity or clinical regularity? *Meditsinskiy sovet*. 2019;(17):130–136 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-130-136.]
13. Маевская Е.А., Маев И.В., Кучерявый Ю.А. и др. Особенности течения неалкогольного стеатогепатита, ассоциированного с хроническим запором. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2015;9:36–44. [Mayevskaya E.A., Mayev I.V., Kucheryavyi Yu.A. et al. Features of the course of non-alcoholic steatohepatitis associated with chronic constipation. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2015;9:36–44 (in Russ.).]
14. Козлова И.В., Лаптева Е.А. Изменения толстой кишки при неалкогольной жировой болезни печени: клинические, эндоскопические, иммуногистохимические критерии диагностики. Современные проблемы науки и образования. 2018;3:49. [Kozlova I.V., Lapteva Ye.A. Changes in the colon in non-alcoholic fatty liver disease: clinical, endoscopic, immunohistochemical diagnostic criteria. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;3:49 (in Russ.).]
15. Kessoku T., Kobayashi T., Tanaka K. et al. The Role of Leaky Gut in Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Novel Therapeutic Target. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):8161. DOI: 10.3390/ijms22158161.
16. Giorgio V., Miele L., Principessa L. et al. Intestinal permeability is increased in children with non-alcoholic fatty liver disease, and correlates with liver disease severity. *Dig Liver Dis*. 2014;46(6):556–560. DOI: 10.1016/j.dld.2014.02.010.
17. Pashankar D.S., Loening-Baucke V. Increased prevalence of obesity in children with functional constipation evaluated in an academic medical center. *Pediatrics*. 2005;116(3):e377–e380. DOI: 10.1542/peds.
18. Hosseinzadeh S.T., Poorsaadati S., Radkani B., Foroootan M. Psychological disorders in patients with chronic constipation. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench*. 2011;4(3):159–163.
19. Цимбалова Е. Алгоритм лечения хронических запоров у детей. Вопросы современной педиатрии. 2011;10(3):108–113. [Tsymbalova E. Algorithm of treatment of chronic constipation in children. *Current Pediatrics*. 2011;10(3):108–113 (in Russ.).]
20. Ипатов А.А., Цветкова Л.Н., Полунина В.В. Факторы риска формирования и особенности течения острого и хронического запора у детей. Вопросы детской диетологии. 2014;12(3):18–22. [Ipatov A.A., Tsvetkova L.N., Polunina V.V. Risk factors for the formation and characteristics of the course of acute and chronic constipation in children. *Voprosy detskoy diyetologii*. 2014;12(3):18–22 (in Russ.).]
21. Волкова Л.А. Влияние функционального запора на течение угревой болезни и лечебную тактику: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. [Volkova L.A. The influence of functional constipation on the course of acne and therapeutic tactics: thesis. M.; 2007 (in Russ.).]
22. Huang Y.C., Wu M.C., Wang Y.H., Wei J.C. The influence of constipation on asthma: A real-world, population-based cohort study. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14540. DOI: 10.1111/ijcp.14540.
23. Huang Y.C., Wu M.C., Wang Y.H., Wei J.C. Influence of constipation on atopic dermatitis: A nationwide population-based cohort study in Taiwan. *Int J Clin Pract*. 2021;75(3):e13691. DOI: 10.1111/ijcp.13691.
24. Huang Y.C., Wu M.C., Wang Y.H., Wei J.C. Do Children With Constipation Have Increased Risk of Asthma? Real-World Data From a Nationwide Population-Based Cohort Study. *Front Pediatr*. 2021;9:714406. DOI: 10.3389/fped.2021.714406.
25. Nellesen D., Chawla A., Oh D.L. et al. Comorbidities in patients with irritable bowel syndrome with constipation or chronic idiopathic constipation: a review of the literature from the past decade. *Postgrad Med*. 2013;125(2):40–50. DOI: 10.3810/pgm.2013.03.2640.
26. Беляков Д.Г., Гаус О.В., Гавриленко Д.А. Роль мукозального барьера в формировании синдрома раздраженного кишечника как потенциальной мишени для терапии заболевания. РМЖ. Медицинское обозрение. 2022;6(8):458–463. DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463.
- [Belyakov D.G., Gaus O.V., Gavrilenko D.A. Mucosal barrier role in the formation of irritable bowel syndrome as a potential target for disease therapy. *Russian Medical Inquiry*. 2022;6(8):458–463 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2022-6-8-458-463.]
27. Ковалева А.Л., Полуэктова Е.А., Шифрин О.С. Кишечный барьер, кишечная проницаемость, неспецифическое воспаление и их роль в формировании функциональных заболеваний желудочно-кишечного тракта. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2020;30(4):52–59. DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59. [Kovaleva A.L., Poluektova E.A., Shifrin O.S. Intestinal Barrier, Permeability and Nonspecific Inflammation in Functional Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2020;30(4):52–59 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2020-30-4-52-59.]
28. Piche T., Barbara G., Aubert P. et al. Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*. 2009;58(2):196–201. DOI: 10.1136/gut.2007.140806.
29. Vancamelbeke M., Vermeire S. The intestinal barrier: a fundamental role in health and disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017;11(9):821–834. DOI: 10.1080/17474124.2017.1343143.
30. Ардатская М.Д., Буторова Л.И., Григорьева Ю.В. и др. Клинико-метаболическая эффективность лактолога в терапии хронического запора (результаты неинтервенционной проспективной наблюдательной программы "Osmaoid"). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;150(2):149–160. [Ardatskaya M.D., Butorova L.I., Grigorieva Yu.V. et al. Clinical–metabolic efficiency of lactolol in the therapy of chronic constipation (results of the non-interventional prospective observation program "Osmaoid"). *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2018;150(2):149–160 (in Russ.).]
31. Pérez-Reytor D., Puebla C., Karahanian E., García K. Use of Short-Chain Fatty Acids for the Recovery of the Intestinal Epithelial Barrier Affected by Bacterial Toxins. *Front Physiol*. 2021;12:650313. DOI: 10.3389/fphys.2021.650313.
32. Lamprecht M., Bogner S., Schippinger G. et al. Probiotic supplementation affects markers of intestinal barrier, oxidation, and inflammation in trained men; a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Int Soc Sports Nutr*. 2012;9(1):45. DOI: 10.1186/1550-2783-9-45.
33. Карпукhin О.Ю., Шакуров А.Ф., Копорулина М.О. Уровень эндотоксина как критерий оценки тяжести хронического запора и эффективности его лечения. Практическая медицина. 2014;5(81):58–61. [Karpukhin O.Yu., Shakurov A.F., Koporulina M.O. Endotoxin level as a criterion for assessing the severity of chronic constipation and the effectiveness of its treatment. *Prakticheskaya meditsina*. 2014;5(81):58–61 (in Russ.).]
34. Minihane A.M., Vinoy S., Russell W.R. et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr*. 2015;114(7):999–1012. DOI: 10.1017/S0007114515002093.
35. Khalif I.L., Quigley E.M., Konovitch E.A., Maximova I.D. Alterations in the colonic flora and intestinal permeability and evidence of immune activation in chronic constipation. *Dig Liver Dis*. 2005;37(11):838–849. DOI: 10.1016/j.dld.2005.06.008.
36. Mancabelli L., Milani C., Lugli G.A. et al. Unveiling the gut microbiota composition and functionality associated with constipation through metagenomic analyses. *Sci Rep*. 2017;7(1):9879. DOI: 10.1038/s41598-017-10663-w.
37. Zhuang M., Shang W., Ma Q. et al. Abundance of Probiotics and Butyrate-Production Microbiome Manages Constipation via Short-Chain Fatty Acids Production and Hormones Secretion. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(23):e1801187. DOI: 10.1002/mnfr.201801187.
38. Hurst N.R., Kendig D.M. et al. The short chain fatty acids, butyrate and propionate, have differential effects on the motility of the guinea pig colon. *Neurogastroenterol Motil*. 2014;26(11):1586–1596. DOI: 10.1111/nmo.12425.
39. Park J.H., Park D.I., Kim H.J. et al. The Relationship between Small-Intestinal Bacterial Overgrowth and Intestinal Permeability in Patients with Irritable Bowel Syndrome. *Gut Liver*. 2009;3(3):174–179. DOI: 10.5009/gnl.2009.3.3.174.
40. Balzan S., de Almeida Quadros C., de Cleve R. et al. Bacterial translocation: overview of mechanisms and clinical impact. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(4):464–471. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2007.04933.x.
41. Ciralı C., Ulusoy E., Kume T., Arslan N. Elevated serum neopterin levels in children with functional constipation: association with systemic



- proinflammatory cytokines. *World J Pediatr.* 2018;14(5):448–453. DOI: 10.1007/s12519-018-0144-8.
42. Sarnelli G., Aniello R.D., Pesce M. et al. Chronic constipation is a risk factor for metabolic syndrome. In: Abstracts of the 19<sup>th</sup> National Congress of Digestive Diseases. *Digestive and Liver Disease.* 2013;45:S131.
43. König J., Wells J., Cani P.D. et al. Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clin Transl Gastroenterol.* 2016;7(10):e196. DOI: 10.1038/ctg.2016.54.
44. Москалец О.В., Щербина В.И. Особенности иммунного ответа при хронических запорах у детей. *Кубанский научный медицинский вестник.* 2016;2(157):119–121. [Moskalets O.V., Shcherbina V.I. Features of the immune response in chronic constipation in children. *Kubanskiy nauchnyy meditsinskiy vestnik.* 2016;2(157):119–121 (in Russ.).]
45. Han L., Fang X., He Y. et al. ISN forefronts symposium 2015: IgA nephropathy, the gut microbiota, and gut– kidney crosstalk. *Kidney International Reports.* 2016;1(3):189–196. DOI: 10.1016/j.ekir.2016.08.002.
46. Лукичев Б.Г., Румянцев А.Ш., Акименко В. Микробиота кишечника и хроническая болезнь почек. Сообщение первое. *Нефрология.* 2018;22(4):57–73. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73. [Lukichev B.G., Rummyantsev A.Sh., Akimenko V. Colonic Microbiota And Chronic Kidney Disease. *Message One. Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018;22(4):57–73 (in Russ.).] DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-4-57-73.
47. Быкова С.В., Сабельникова Е.А., Новиков А.А. и др. Зонулин и I-FABP — маркеры повреждения энтероцитов при целиакии. *Терапевтический архив.* 2022;94(4):511–516. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480. [Bykova S.V., Sabelnikova E.A., Novikov A.A. et al. Zonulin and I-FABP are markers of enterocyte damage in celiac disease. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2022;94(4):511–516 (in Russ.).] DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201480.
48. Pelleboer R.A., Janssen R.L., Deckers-Kocken J.M. et al. Celiac disease is overrepresented in patients with constipation. *J Pediatr (Rio J).* 2012;88(2):173–176. DOI: 10.2223/JPED.2155.
49. Pinto-Sanchez M.I., Bercik P., Verdu E.F. Motility alterations in celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Dig Dis.* 2015;33(2):200–207. DOI: 10.1159/000371400.
50. Husby S., Koletzko S., Korponay-Szabó I. et al. European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease 2020. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2020;70(1):141–156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002497.
51. Dehghani S.M., Basiratnia M., Matin M. et al. Urinary tract infection and enuresis in children with chronic functional constipation. *Iran J Kidney Dis.* 2013;7(5):363–366.
52. Stepanova N. How Advanced Is Our Understanding of the Role of Intestinal Barrier Dysfunction in the Pathogenesis of Recurrent Urinary Tract Infections. *Front Pharmacol.* 2022;13:780122. DOI: 10.3389/fphar.2022.780122.
53. Takano Y., Aochi Y., Ikehara S. et al. The association between constipation and subsequent risk of atopic dermatitis in children: the Japan Environment and Children's Study. *Environ Health Prev Med.* 2023;28:71. DOI: 10.1265/ehpm.23-00103.
54. Bowe W.P., Logan A.C. Acne vulgaris, probiotics and the gut-brain-skin axis — back to the future? *Gut Pathog.* 2011;3(1):1. DOI: 10.1186/1757-4749-3-1.
55. Gao M., Wang J., Liu P. et al. Gut microbiota composition in depressive disorder: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):379. DOI: 10.1038/s41398-023-02670-5.
56. Slyepchenko A., Maes M., Jacka F.N. et al. Gut Microbiota, Bacterial Translocation, and Interactions with Diet: Pathophysiological Links between Major Depressive Disorder and Non-Communicable Medical Comorbidities. *Psychother Psychosom.* 2017;86(1):31–46. DOI: 10.1159/000448957.
57. Motta C.R., Iêgo S., Oliveira I.T. et al. What do pediatrics residents know about the psychological factors in constipation? *Psicologia, Saúde e Doenças.* 2013;14(1):38–52.
58. Patil D.H., Westaby D., Mahida Y.R. et al. Comparative modes of action of lactitol and lactulose in the treatment of hepatic encephalopathy. *Gut.* 1987;28(3):255–259. DOI: 10.1136/gut.28.3.255.
59. Miller L.E., Tennilä J., Ouwehand A.C. Efficacy and tolerance of lactitol supplementation for adult constipation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014;7:241–248. DOI: 10.2147/CEG.S58952.
60. Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Елизаветина Г.А. и др. Функциональные запоры: некоторые лечебные подходы. *Эффективная фармакотерапия.* 2011;3:29–35. [Minushkin O.N., Ardatskaya M.D., Yelizavetina G.A. et al. Functional constipation: some therapeutic approaches. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2011;3:29–35 (in Russ.).]
61. Новикова В.П. Экспортал® в лечении запоров у детей раннего возраста. *Практика педиатра.* 2014;5:50–52. [Novikova V.P. Exportal® in the treatment of constipation in young children. *Praktika pediatria.* 2014;5:50–52 (in Russ.).]
62. Martino A.M., Pesce F., Rosati U. Effetti del lattitolo nel trattamento della stasi intestinale in età pediatrica. *Minerva Pediatr.* 1992;44(6):319–323 (in Italian).
63. Pitzalis G., Deganello F., Mariani P. et al. Il lattitolo nella stipsi cronica idiopatica del bambino. *Pediatr Med Chir.* 1995;17(3):223–226 (in Italian).
64. Bonamico M., Deganello F., Mariani P. et al. Evidence of efficacy of lactitole in the treatment of chronic constipation in children. *Gastroenterology.* 1993;104(4):479.
65. Chen C., Li L., Wu Z. et al. Effects of lactitol on intestinal microflora and plasma endotoxin in patients with chronic viral hepatitis. *J Infect.* 2007;54(1):98–102. DOI: 10.1016/j.jinf.2005.11.013.

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Нижевич Александр Альбертович** — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-7408-5719.

**Валеева Диана Салаватовна** — главный внештатный детский специалист гастроэнтеролог Минздрава Республики Башкортостан, заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ РДКБ; 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; ORCID iD 0000-0002-4421-0005.

**Логиновская Валентина Владимировна** — врач-аллерголог ГБУЗ РДКБ; 450106, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98.

**Контактная информация:** Нижевич Александр Альбертович, e-mail: aanj@ya.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 01.12.2023.**

**Поступила после рецензирования 22.12.2023.**

**Принята в печать 19.01.2024.**

#### ABOUT THE AUTHORS:

**Alexander A. Nizhevich** — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7408-5719.

**Diana S. Valeeva** — Chief Consultant Pediatric Gastroenterologists of the Ministry of Health of the Republic of Bashkortostan, Deputy Chief Medical Officer for Medical Affairs; Russian Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin str., Ufa, 450106, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4421-0005.

**Valentina V. Loginovskaya** — allergologist, Russian Children's Clinical Hospital; 98, Stepan Kuvykin str., Ufa, 450106, Russian Federation.

**Contact information:** Alexander A. Nizhevich, e-mail: aanj@ya.ru.

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

**There is no conflict of interest.**

**Received 01.12.2023.**

**Revised 22.12.2023.**

**Accepted 19.01.2024.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-12

# Исход COVID-19 тяжелого течения у ребенка с морбидным ожирением

Д.А. Карташова<sup>1</sup>, Т.А. Бокова<sup>1,2</sup>, И.В. Ражева<sup>1</sup>, А.С. Бевз<sup>1</sup>, С.В. Воронцова<sup>1</sup><sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия<sup>2</sup>РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

## РЕЗЮМЕ

Ожирение — одна из наиболее актуальных медицинских и социальных проблем. Влияние избыточной массы тела на течение и исход респираторных инфекционных заболеваний приобрело особую значимость во время пандемии гриппа, когда было отмечено, что у детей с ожирением выше риски заболевания, развития осложнений и летальности. По данным многочисленных исследований ожирение признано предиктором неблагоприятного и даже летального исхода новой коронавирусной инфекции (COVID-19), поскольку участвует в формировании мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C). В настоящей статье продемонстрировано клиническое наблюдение COVID-19 тяжелого течения, осложненного MIS-C, множественными тромбозами, полиорганной недостаточностью, у ребенка 9 лет с морбидным ожирением. Описаны тактика ведения пациента, комплекс проведенных диагностических и лечебных мероприятий. Рассмотрены основные механизмы патогенеза воспалительного процесса, объясняющего взаимосвязь ожирения и повреждающего действия коронавируса SARS-CoV-2. Показана необходимость своевременной диагностики и лечения как самого ожирения, так и коморбидной патологии для предотвращения потенциально опасных для жизни состояний.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** дети, ожирение, новая коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, мультисистемный воспалительный синдром, преморбидный фон, тромбоз, полиорганная недостаточность.

**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Карташова Д.А., Бокова Т.А., Ражева И.В., Бевз А.С., Воронцова С.В. Исход COVID-19 тяжелого течения у ребенка с морбидным ожирением. РМЖ. Мать и дитя. 2024;7(1):79–85. DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-12.

## Severe COVID-19 course outcome in a child with morbid obesity

D.A. Kartashova<sup>1</sup>, T.A. Bokova<sup>1,2</sup>, I.V. Razheva<sup>1</sup>, A.S. Bevez<sup>1</sup>, S.V. Vorontsova<sup>1</sup><sup>1</sup>M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation<sup>2</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## ABSTRACT

Obesity is one of the most essential medical and social problems. When it was noted that obese children had higher risks of disease, complications and mortality, the overweight effect on the course and outcome of infectious respiratory diseases became particularly important during the flu pandemic. According to numerous studies, obesity has been considered as a predictor of the adverse and even fatal outcome of COVID-19, participating in the formation of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). This article demonstrates a case study of severe COVID-19 complicated by MIS-C, multiple thrombosis, and multiple organ dysfunction syndrome in a 9-year-old child with morbid obesity. The article describes the patient management and the complex of diagnostic and therapeutic measures conducted. The main pathogenetic mechanisms of the inflammatory process explaining the association between obesity and the SARS-CoV-2 coronavirus damaging effects are also considered. The need for timely diagnosis and treatment of both obesity itself and comorbid pathology is shown to prevent potentially life-threatening conditions.

**KEYWORDS:** children, obesity, new coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, multisystem inflammatory syndrome, premorbid history, thrombosis, multiple organ dysfunction syndrome.

**FOR CITATION:** Kartashova D.A., Bokova T.A., Razheva I.V., Bevez A.S., Vorontsova S.V. Severe COVID-19 course outcome in a child with morbid obesity. Russian Journal of Woman and Child Health. 2024;7(1):79–85 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2024-7-1-12.

## ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — актуальная проблема современного здравоохранения. У детей оно признано одним из самых часто встречающихся неинфекционных заболеваний XXI в. Распространенность избыточной массы тела и ожирения среди детей 5–18 лет за четыре десятилетия возросла с 4% в 1975 г. до 18% в 2016 г.<sup>1</sup> Одновременно с этим среди детского населения отмечается рост числа заболеваний,

этиопатогенетически связанных с ожирением: гипертонической болезни, сахарного диабета 2 типа, неалкогольной жировой болезни печени, желчнокаменной болезни, что делает проблему избыточной массы тела чрезвычайно актуальной во многих странах мира. В современной педиатрической практике также отмечается увеличение частоты диагностики метаболического синдрома, являющегося основным фактором риска развития тяжелых осложнений [1].

<sup>1</sup> World Health Organization Media Centre. Obesity and overweight. 9 June 2021. (Электронный ресурс.) URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 20.10.2023).

Первые упоминания об особенностях течения респираторных инфекционных заболеваний у пациентов с избыточной массой тела и ожирением появились в период эпидемий гриппа. Было доказано, что при ожирении продолжительность вирусного заболевания увеличивается на 42%, усугубляется тяжесть течения болезни, чаще возникает необходимость и возрастает продолжительность искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [2, 3]. В 2020 г. R. Yadav et al. [4] подтвердили устойчивую связь между ожирением и частотой летальных исходов инфекционных заболеваний, представив ожирение независимым фактором риска инфекционных осложнений. Влияние избыточной массы тела на течение и исход болезни у детей приобрело особую значимость во время пандемии гриппа H1N1, так как было отмечено, что при ожирении риск развития осложнений и летальности выше.

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) — заболевание, известное угрожающими жизни осложнениями, — приобрела характер глобальной эпидемии. В ряде исследований показано, что ожирение является предиктором неблагоприятного, в том числе летального, исхода COVID-19 и участвует в формировании мультисистемного воспалительного синдрома (MIS-C) [5–7]. Установлено, что патогенез развивающейся воспалительной реакции тесно связан с эндокринной и паракринной активностью висцеральной жировой ткани, в частности с выработкой адипокинов. Повреждающее воздействие обусловлено повышением содержания провоспалительных адипокинов (интерлейкина 6 (ИЛ-6), ИЛ-8, фактора некроза опухоли и др.) и снижением уровня адипонектина, обладающего противовоспалительным эффектом. Гипоадипонектинемия усиливает повреждающее действие на кровеносные сосуды, а влияние адипокинов приводит к повышению активности системы комплемента и усилению MIS-C, что может проявиться микротромбозом [8]. Доказано, что лептин в высокой концентрации, часто встречающейся у детей с ожирением, повреждает эндотелий сосудов, индуцируя снижение синтеза оксида азота, развитие окислительного стресса, что приводит к повышению риска тромбозов и, в некоторых случаях, развитию полиорганной недостаточности [9, 10]. При ожирении меняется реология крови в сторону гиперкоагуляции за счет повышения протромбиновых и снижения антитромбиновых факторов, что объясняет более тяжелые варианты тромботических осложнений и коагулопатий у пациентов с избыточной массой тела при COVID-19 [11, 12]. Являясь функционально активным иммунным органом, жировая ткань участвует в поддержании хронического воспаления, которое усиливается под действием коронавируса SARS-CoV-2, обуславливая развитие более тяжелого фенотипа заболевания. Проводится аналогия поражения респираторного тракта и жировой ткани за счет общего тропизма вирусов гриппа и COVID-19 к этим тканям. В связи с этим жировые клетки также выступают резервуаром для SARS-CoV-2, способствуя репликации, более длительной персистенции и распространению вируса [13]. По данным исследований H.E. Maier et al. [14], время элиминации вируса прямо пропорционально площади висцерального жира. Общеизвестно, что у пациентов с ожирением, в особенности с морбидной степенью, развиваются дыхательные расстройства, связанные с изменением биомеханики дыхания, повышением сопротивления воздухоносных путей, уменьшением дыхательных объемов за счет патологического стояния диафрагмы и гипотонии дыхательной мускулатуры, обу-

словленных большим объемом и давлением висцерального жира. Гиповентиляция легких, легочная гипертензия, нарушение микросреды альвеол и газообмена приводят к возникновению воспалительных инфильтративных изменений в легочной ткани [15]. Увеличивается риск респираторного дистресс-синдрома [16].

Осложненная форма ожирения, а также коморбидные заболевания, ассоциированные с развитием инсулинорезистентности, дислипидемии, нарушениями углеводного обмена, поражением почек и сердечно-сосудистой системы, в свою очередь повышают восприимчивость организма к инфекции и увеличивают риск неблагоприятных кардиоренальных исходов [17].

Согласно обобщенным данным мировой статистики частота тромботических осложнений COVID-19 у детей составляет при бессимптомном течении инфекции 0,7% случаев, при течении средней тяжести — 2,1%, при тяжелом течении — 6,5% [18]. В качестве факторов риска развития тромботических осложнений авторы отмечают подростковый возраст, стояние центрального венозного катетера (ЦВК), наличие MIS-C. У 71% детей тромботические осложнения развивались на фоне интенсивной терапии, несмотря на профилактику, а летальность составила 2,3%.

Представляем клиническое наблюдение, демонстрирующее течение и исход тяжелой формы COVID-19, осложненной MIS-C с развитием множественных тромбозов и полиорганной недостаточности, у ребенка 9 лет с морбидным ожирением.

## КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Госпитализирован ребенок 3., 9 лет. Из анамнеза жизни известно, что мальчик рожден от 3-й нормально протекавшей беременности, 3-х самопроизвольных срочных родов на 40-й неделе. Антропометрические показатели при рождении в пределах нормы. Избыточная масса тела отмечалась с 5 лет, к 9 годам сформировалось морбидное ожирение. По этому поводу не обследовался, на учете у специалистов не состоял. Эпидемиологический анамнез: у дяди и двоюродного брата ребенка, также страдавших ожирением, лабораторно подтвержден COVID-19 с летальным исходом. Известно, что в школе, где учился ребенок, в этот период был карантин по COVID-19.

Анамнез заболевания: ребенок заболел остро, появилась лихорадка до 38,6 °С, жалобы на сухой кашель, заложенность носа. Родители лечили мальчика дома самостоятельно, он получал симптоматическое лечение, на фоне которого сохранялись респираторные симптомы и субфебрильная температура тела. На 7-е сутки заболевания ввиду отсутствия эффекта от лечения мальчик консультирован педиатром по месту жительства — добавлены антибактериальная терапия (цефуроксим перорально), антигистаминный препарат (цетиризин). Проведено исследование отделяемого из носоглотки для определения коронавируса SARS-CoV-2 с помощью экспресс-теста.

Через 2 дня (на 9-е сутки от начала заболевания) состояние ребенка ухудшилось, появилась одышка, чувство нехватки воздуха, судороги на фоне лихорадки до 38,5 °С. Ребенок госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии детской инфекционной больницы. Состояние при поступлении тяжелое, сатурация кислородом (SpO<sub>2</sub>) без кислородной поддержки 88–90%, частота



дыхательных движений (ЧДД) до 42 в 1 мин. По данным антропометрии: индекс массы тела (ИМТ) 43,37 кг/м<sup>2</sup>, что соответствует ожирению 4-й степени. Методом иммунохроматографического анализа определен коронавирус SARS-CoV-2 в отделяемом из носоглотки.

По данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки: изменения легочной ткани по типу «матового стекла» с обеих сторон до 50% (КТ-2), что соответствует картине вирусной пневмонии. Кроме того, диагностирована тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) слева.

По данным эхокардиографии (ЭхоКГ): дилатация правых отделов сердца, трикуспидальная недостаточность 3-й степени, недостаточность клапана легочной артерии 3-й степени, снижение глобальной сократительной функции левого желудочка, подозрение на тромб правого желудочка. По данным электрокардиографии (ЭКГ): умеренная синусовая тахикардия (частота сердечных сокращений (ЧСС) до 111–115 в 1 мин), замедление АВ-проводимости, признаки нарушения кровоснабжения миокарда передней стенки левого желудочка (депрессия ST в I отведении), увеличение зубца S в I отведении, зубца Q — в III отведении, инверсия зубца T в III отведении, что указывает на ТЭЛА. Ультразвуковое исследование сосудов нижних конечностей выявило тромбоз левой бедренной вены в проекции сафено-фemorального соустья.

Проводилась комплексная терапия согласно действующим временным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 (версия 13)<sup>2</sup>. На 19-е сутки от начала заболевания в связи с нарастающими гемодинамическими и неврологическими расстройствами, прогрессированием дыхательной недостаточности до 3-й степени ребенок переведен в детское отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

При поступлении в отделение состояние пациента крайне тяжелое, на ИВЛ, с аппаратом не синхронен, SpO<sub>2</sub> 88–95%, температура тела 37,5–38,6 °С. Кожные покровы бледные, выраженный отек правой руки. В правой локтевой ямке (в месте ранее установленного периферического венозного катетера) определялась гематома мягких тканей размером 20×10 см, в левой локтевой ямке и на левом предплечье гематома диаметром 7 см, на тыльной поверхности левой стопы — размером 3×1 см. В области нижней трети шеи, правой и левой надключичной области определялась подкожная крепитация, больше справа, правая половина грудной клетки отставала при дыхании. При аускультации дыхание жесткое, ослаблено по всем легочным полям, выслушивались разнокалиберные хрипы с двух сторон, единичные сухие — больше справа по передней поверхности. Гемодинамика нестабильная, на кардиотонической поддержке. Тоны сердца приглушены, ритмичные. ЧСС 162 в 1 мин. Артериальное давление (АД) 90–100/45–50 мм рт. ст. Отделяемое по назогастральному зонду застойное, около 100 мл. Живот мягкий, пальпация затруднена из-за избыточно развитого подкожно-жирового слоя. Диурез (по катетеру) составил 0,2 мл/ч (олигурия). Скорость клубочковой фильтрации, рассчитанная по Шварцу, 46,48 мл/мин / 1,73 м<sup>2</sup>. Физическое развитие: рост 156 см, масса тела 100 кг, ИМТ 41,1 кг/м<sup>2</sup>. Коэффициент стандартного отклонения (standard deviation

score, SDS) ИМТ +6,82 (морбидное ожирение), SDS роста +3,59 (высокорослость).

По результатам клинического и биохимического анализа крови выявлены тяжелая гипохромная анемия (гемоглобин 66 г/л, эритроциты 2,37×10<sup>12</sup>/л), лейкоцитоз 42×10<sup>9</sup>/л, нейтрофилез до 84,9%, лимфопения до 4%, появление эритрокариоцитов; гипопропротеинемия (общий белок 43 г/л, альбумин 21 г/л), азотемия (креатинин 156 мкмоль/л, мочевины 12,2 ммоль/л), повышение уровня креатинкиназы (КК) до 449 ед/л (норма 32–247 ед/л), С-реактивного белка (СРБ) до 48,07 мг/л (норма 0–5 мг/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 776 ед/л; D-димера до 993 нг/мл (норма 0–500 нг/мл), фибриногена до 5,17 г/л (норма 2,8–4,7 г/л), прокальцитонина до 2,03 нг/мл (норма 0–0,1 нг/мл). Анализ крови методом полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 положительный. Обнаружены анти-SARS-CoV-2 IgG в концентрации 23,70 г/л (норма <0,99).

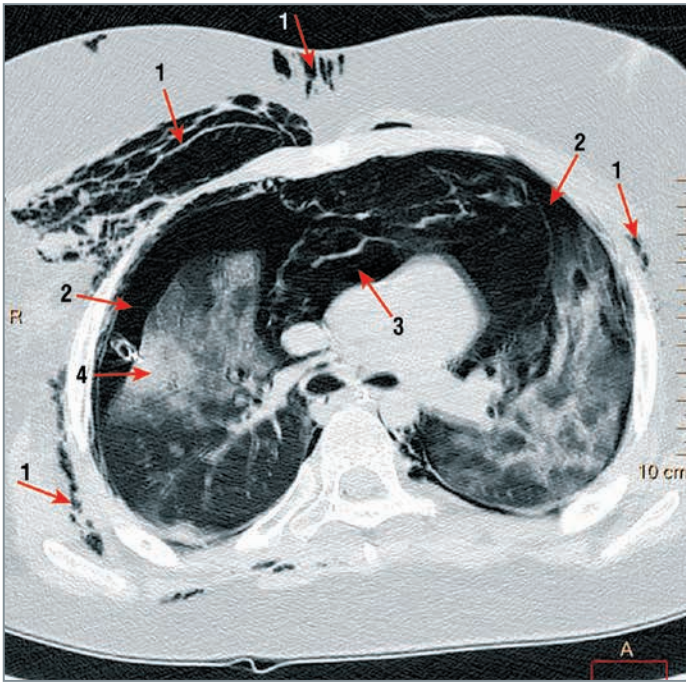
Данные КТ: пневмомедиастинум, двусторонний пневмоторакс. Подкожная межмышечная эмфизема мягких тканей шеи, головы (преимущественно в лицевой области), грудной стенки с обеих сторон, передней брюшной стенки и спины. Визуализация небольшого количества газа в позвоночном канале на уровне грудного отдела. КТ-картина множественных сливных участков «матовой» плотности, обусловленных, вероятно, как течением двусторонней полисегментарной пневмонии, так и участками внутрилегочных кровоизлияний. КТ-признаки микроразрывов легочной ткани обоих легких. Расширение легочной артерии. КТ-картина ТЭЛА, а именно сегментарных ветвей легочной артерии с обеих сторон. Выраженное увеличение объема и изменение структуры мягких тканей правой верхней конечности, увеличение объема бицепса, вероятно, за счет гематомы. Оклюзирующий тромбоз общей бедренной вены слева, окклюзирующий тромбоз левой наружной подвздошной вены. Жидкость в полости малого таза. Воздух в забрюшинном пространстве (рис. 1–4).

Данные ЭхоКГ: умеренное расширение правых камер сердца, уменьшение размеров и гипертрофия миокарда левого желудочка, регургитация на трикуспидальном клапане 1–2-й степени. Данные ЭКГ: выраженная синусовая тахикардия с ЧСС 162–166 в 1 мин. Выраженные изменения миокарда левого желудочка.

Ультразвуковая доплерография: окклюзирующий тромбоз общей бедренной вены слева без признаков флотации верхнего полюса тромба. Окклюзирующий тромбоз левой наружной подвздошной вены в стадии частичной реканализации без признаков флотации верхнего полюса тромба.

На основании анамнеза, оценки клинической картины, результатов проведенного лабораторного и инструментального обследования установлен клинический диагноз: «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вирус идентифицирован. Внебольничная двусторонняя полисегментарная пневмония. Двусторонний пневмоторакс. Пневмомедиастинум. Массивная тромбоэмболия сегментарных ветвей легочной артерии с обеих сторон (ТЭЛА). Окклюзирующий илеофemorальный тромбоз слева, без признаков флотации в стадии частичной реканализации и илеофemorальный тромбоз слева. Гипертрофия левого желудочка. Недостаточность трикуспидального клапана 1–2-й степени. Мультисистемный воспалительный синдром. Сепсис.

<sup>2</sup> Временные методические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции COVID-19. Версия 13 (14.10.2021). (Электронный ресурс.) URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf> (дата обращения: 20.10.2023).



**Рис. 1.** Пациент З., 9 лет. Данные КТ. Аксиальная проекция.  
1 — эмфизема мягких тканей грудной стенки; 2 — пневмоторакс;  
3 — пневмомедиастинум; 4 — симптом «матового стекла»

**Fig. 1.** Patient Z., male, 9 years old. Chest CT scan data, axial projection.  
1 — chest wall subcutaneous emphysema; 2 — pneumothorax;  
3 — pneumomediastinum; 4 — ground-glass opacity



**Рис. 2.** Пациент З., 9 лет. Данные КТ. Фронтальная проекция.  
1 — пневмоторакс; 2 — эмфизема мягких тканей грудной стенки;  
3 — симптом «матового стекла»

**Fig. 2.** Patient Z., male, 9 years old. Chest CT scan data Frontal projection.  
1 — pneumothorax; 2 — chest wall subcutaneous emphysema;  
3 — ground-glass opacity

Синдром полиорганной недостаточности (дыхательная недостаточность 3-й степени; сердечно-сосудистая недостаточность 2А степени, II функциональный класс по Ross; почечная недостаточность: острое почечное повреждение по RIFLE стадии F преренально-ренального генеза на фоне полиорганной недостаточности и COVID-ассоциированное). Подкожная межмышечная эмфизема мягких тканей шеи, лица, грудной стенки с обеих сторон, передней брюшной стенки, спины. Морбидное ожирение (SDS ИМТ+6,82). Тяжелая анемия смешанного генеза».

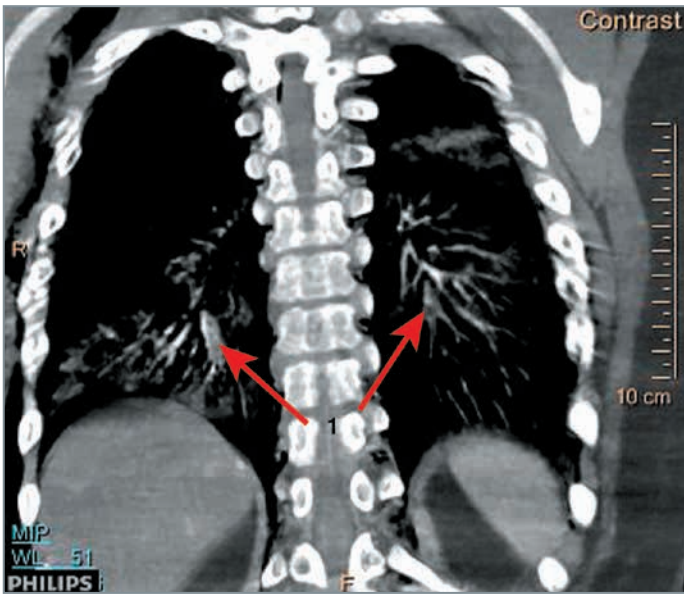
Для согласования тактики ведения пациент консультирован специалистами по COVID-19 РДКБ — филиала ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Назначено комплексное лечение в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (версия 13)<sup>2</sup>: инфузионная (раствор натрия хлорида 0,9%, стерофундин изотонический) и антибактериальная (меропенем 2 г/сут, ванкомицин 620 мг/сут) терапия, антикоагулянты (нефракционированный гепарин в дозе 20 ед/кг/ч), глюкокортикостероиды (дексаметазон 48 мг/сут), кардиотоники (допамин до 10 мкг/кг/мин, норадреналин 0,15 мкг/кг/мин), ингибиторы протонного насоса (омепразол), диуретики (фуросемид 40 мг/сут), трансфузии компонентов крови (эритроцитарная масса, свежезамороженная плазма, альбумин). Плевральную полость дренировали.

Несмотря на проводимое лечение, состояние пациента оставалось крайне тяжелым, сохранялась лихорадка до 39,0 °С, на осмотр реагировал слабо. По данным лабораторного исследования признаки полиорганной дисметаболических и воспалительных изменений нарастали: креатинин 355 мкмоль/л, мочевина 18,9 ммоль/л, пече-

ночные трансаминазы 304–458 Ед/л (норма 0–50 Ед/л), α-амилаза 315 Ед/л (норма 28–100 Ед/л), КК 20120 Ед/л (норма 32–247 Ед/л), КК-МВ 152 Ед/л (норма 0–24 Ед/л), СРБ 78,63 мг/л (норма 0–5 мг/л), ЛДГ 2149 Ед/л (100–290 Ед/л), D-димер 1070 нг/мл, глюкоза 14,1 ммоль/л.

На 4-е сутки госпитализации в детское реанимационное отделение ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (23-и сутки болезни), с учетом сохраняющейся олигоанурии и прогрессивного нарастания маркеров нарушения экскреторной функции почек, ребенку провели сеанс поточного гемодиализа, после чего ребенок стал открывать глаза и поворачивать голову на оклик, фиксировал взгляд. По данным лабораторных исследований отмечалась некоторая положительная динамика: уменьшился лейкоцитоз, уровень печеночных трансаминаз снизился в 1,5 раза, СРБ — в 4 раза, прокальцитонина — в 2 раза, наметилась тенденция к нормализации уровня общего белка и альбумина, α-амилазы, несколько снизились уровни ЛДГ, КК и КК-МВ. Однако оставался низким уровень гемоглобина (70–84 г/л), эритроцитов (2,3–2,9×10<sup>12</sup>/л), прогрессировали лимфопения до 2,5%, нейтрофилез до 92,2%, резко снизился уровень тромбоцитов до 80×10<sup>9</sup>/л, увеличилось количество ядросодержащих эритроцитов до 3 кл / 100 лейкоцитов, появились эритроциты с базофильной пунктацией, анизоцитоз. По данным биохимического анализа крови сохранялись высокие уровни креатинина (315–412 мкмоль/л (норма 45–105 мкмоль/л)), мочевины (18,9 ммоль/л (норма 1,8–6,4 ммоль/л)), глюкозы (до 7,0–7,5 ммоль/л), увеличился уровень общего билирубина до 23,8 мкмоль/л преимущественно за счет прямой фракции (12,7 мкмоль/л), фибриногена до 5,17 г/л (норма 2,8–4,7 г/л). Количество воздуха в плевральных полостях уменьшилось, но отмечался умеренный двусторонний апикальный гидроторакс.





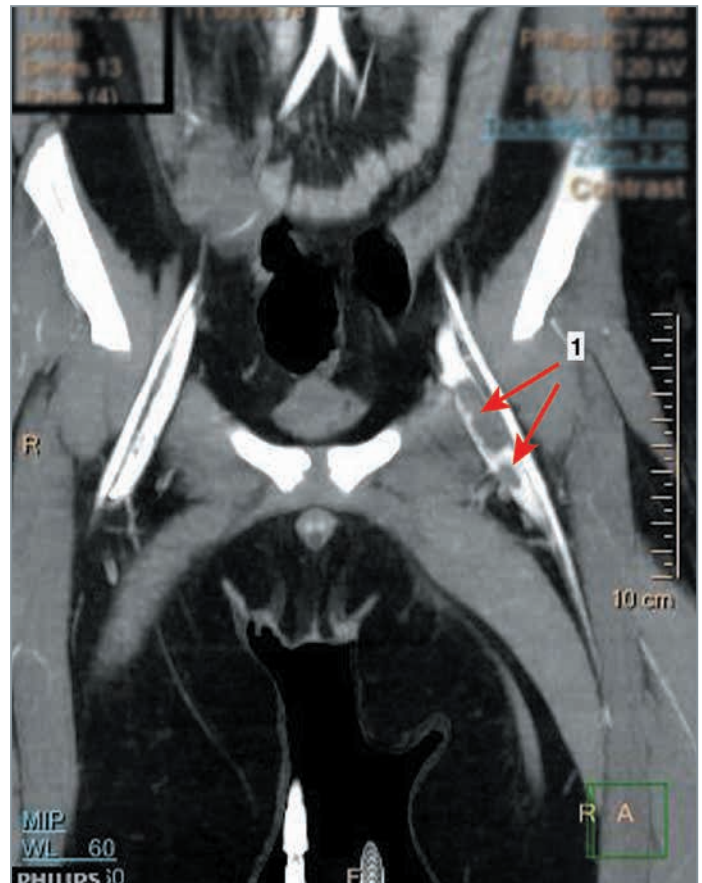
**Рис. 3.** Пациент З., 9 лет. Данные КТ. Фронтальная проекция, артериальная фаза динамического контрастного сканирования: тромбозы (дефекты контрастирования) в мелких ветвях легочной артерии

**Fig. 3.** Patient Z., male, 9 years old. Chest CT scan data, frontal projection in the arterial phase of dynamic contrast-enhanced CT scan: thrombosis (contrast defects) in small branches of the pulmonary artery

На 5-е сутки госпитализации в ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского (24-е сутки заболевания) отмечено усиление кровоточивости в местах взятия анализов крови и установки ЦВК. Из полости рта и носа, по назогастральному зонду появилось геморрагическое отделяемое. Пациент перестал реагировать на осмотр. По данным коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение, тромбиновое время, протромбиновая активность): признаки гипокоагуляции. Снизилась  $SpO_2$  до 77–78%, гемодинамика стала нестабильной, развилась неуправляемая гипотензия со снижением АД до 64/30 мм рт. ст. Электрическая активность сердца с переходом из тахикардии с ЧСС до 154 в 1 мин в брадикардию с ЧСС до 50 в 1 мин с полиморфными нарушениями сердечного ритма и переходом в асистолию. Проводимые реанимационные мероприятия в полном объеме в течение 30 мин оказались без эффекта. Констатирована биологическая смерть.

По данным патологоанатомического исследования у пациента выявлена двусторонняя субтотальная пневмония, тромбы в просветах сегментарных ветвей легочных артерий с обеих сторон, множественные подплевральные кровоизлияния; в брюшной полости обнаружено 450 мл прозрачной жидкости соломенно-желтого цвета. Источником тромбоэмболии стал обнаруженный ранее илеофemorальный тромбоз. Течение основного заболевания осложнилось прогрессированием дыхательной недостаточности с развитием отека головного мозга (масса 1405 г) с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие, ставшим непосредственной причиной смерти.

Патологоанатомический диагноз. Основной: «Илеофemorальный тромбоз слева. Фоновое заболевание: перенесенная новая коронавирусная инфекция. Морбидное ожирение». Осложнения: «Тромбоэмболия сегментарных ветвей обеих легочных артерий. Двусторонняя субтоталь-



**Рис. 4.** Пациент З., 9 лет. Данные КТ, алгоритм MIP. Фронтальная проекция, венозная фаза динамического контрастного сканирования: тромбы илеофemorального сегмента общей бедренной вены слева

**Fig. 4.** Patient Z., male, 9 years old. CT scan data, MIP algorithm, frontal projection in the the venous phase of dynamic contrast-enhanced CT scan: iliofemoral deep vein thrombosis of the common femoral vein on the left

ная вирусно-бактериальная пневмония (данные микробиологического исследования). Диффузное альвеолярное повреждение: острая фаза с признаками организации. Красный инфаркт средней доли правого легкого. Фибринозно-язвенный трахеит. Отек легких. Центролобулярные некрозы гепатоцитов, мелко- и среднекапельная жировая дистрофия печени. Асцит (450 мл). Очаговые дисметаболические некрозы кардиомиоцитов. Острое повреждение почек (креатинин 355 мкмоль/л, мочевины 18,9 ммоль/л). Сеанс гемодиализа. Дренированный двусторонний пневмоторакс. Пневмомедиастинум. Подкожная межмышечная эмфизема мягких тканей шеи, лица, грудной клетки с обеих сторон, передней брюшной стенки и спины. Недостаточность трикуспидального клапана 1–2-й степени (клинически). Отек головного мозга с вклиниванием миндалин мозжечка в большое затылочное отверстие».

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует тяжелое осложненное течение COVID-19 у ребенка 9 лет с крайней степенью ожирения.

Можно выделить ряд факторов, повлиявших на неблагоприятный исход заболевания. Известно, что избыточная масса тела у мальчика отмечалась с раннего возраста,



к 9 годам сформировалось морбидное ожирение. Однако родителями и участковой службой данное состояние не было расценено как фактор потенциального риска реализации коморбидной патологии. На учете у эндокринолога ребенок не состоял, мероприятия по снижению массы тела и оценка метаболического статуса не проводились. В дебюте заболевания COVID-19 протекал под маской легкой респираторной инфекции, в связи с чем родители лечили ребенка дома самостоятельно, за медицинской помощью не обращались. Только на 7-е сутки ввиду отсутствия эффекта от проводимой симптоматической терапии ребенок консультирован педиатром по месту жительства. Продолжена тактика амбулаторного ведения пациента, в схему лечения добавлен антибиотик. На 9-е сутки от начала заболевания возникло внезапное ухудшение состояния в виде одышки, чувства нехватки воздуха, судорожного синдрома, в связи с чем ребенок был экстренно госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии инфекционной больницы по месту жительства. По результатам обследования диагностированы двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония, массивная ТЭЛА, источником которой явился илеофemorальный тромбоз. Состояние ребенка в период наблюдения в стационаре оставалось крайне тяжелым, нестабильным. В процесс лечения были вовлечены специалисты федерального детского центра по COVID-19. Лечение проводили в соответствии с действующими временными методическими рекомендациями по профилактике, диагностике и лечению COVID-19. Применяли высокие дозы гепарина и глюкокортикостероидов, однако по отсутствию адекватного терапевтического эффекта на фоне применения максимальных доз гепарина и отсутствию прироста АЧТВ можно предположить гепаринорезистентность. Несмотря на проводимое комплексное лечение, на 24-е сутки от начала первых проявлений болезни ребенок погиб от тяжелого нарушения кровообращения, тромботических осложнений, приведших к фатальной полиорганной недостаточности. Ожирение оказалось тяжелым преморбидным фоном для этого пациента, а особенности эпидемиологического анамнеза позволяють предположить циркуляцию агрессивного штамма коронавируса SARS-CoV-2 внутри семьи (типирование вируса не проводили).

В литературе представлен обзор публикаций, посвященных влиянию ожирения на заболеваемость и течение COVID-19, согласно которому ожирение у взрослых относится к основным факторам риска тяжелого течения заболевания и смертности как на фоне заболевания, так и в постковидном периоде [19]. Опубликованные ранее клинические наблюдения, наряду с приведенными нами, подтверждают, что риск тяжелого течения COVID-19 у детей с морбидным ожирением повышен [20, 21].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Во всем мире ожирение признано предиктором неблагоприятного течения и исхода COVID-19 как у взрослых, так и у детей, поскольку жировая ткань участвует в формировании MIS-C, механизмах поражения сосудистой стенки и изменениях реологии крови в сторону гиперкоагуляции. В представленном клиническом наблюдении неблагоприятными факторами, повлиявшими на исход течения COVID-19 у ребенка, явились: избыточная масса тела с раннего возраста с формированием морбидного ожирения к моменту заболевания, отягощенный эпидемиологический

анамнез, а также начало болезни под маской легкой респираторной инфекции. Несмотря на проводимое комплексное лечение возникших осложнений в виде двусторонней пневмонии, массивной ТЭЛА, источником которой послужили илеофemorальный тромбоз и формирование MIS-C, развилась фатальная полиорганная недостаточность.

## Литература / References

1. Бокова Т.А., Карташова Д.А., Бевз А.С., Бокова О.А. Метаболический синдром у детей: алгоритмы диагностических и лечебно-профилактических мероприятий. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2022;202(6):19–26. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-19-26.
2. [Bokova T.A., Kartashova D.A., Bevs A.S., Bokova O.A. Metabolic syndrome in children: algorithms of diagnostic and therapeutic and preventive measures. Experimental and clinical gastroenterology. 2022;202(6):19–26 (in Russ.)]. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-202-6-19-26.
3. Фурсов А.Б., Оспанов О.Б., Фурсов Р.А. Ожирение и COVID-19 — признаки конвергенции двух пандемий. Рекомендации по борьбе с ожирением, основанные на принципах "ROOTS". Ожирение и метаболизм. 2021;18(4):456–464. DOI: 10.14341/omet12745.
4. [Fursov A.B., Ospanov O.B., Fursov R.A. Obesity and COVID-19 — signs of convergence of two pandemics. Recommendations for combating obesity based on the principles of "ROOTS". Obesity and metabolism. 2021;18(4):456–464 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/omet12745.
5. Wise J. Covid-19: Highest death rates seen in countries with most overweight populations. BMJ. 2021;372:n623. DOI: 10.1136/bmj.n623.
6. Yadav R., Aggarwal S., Singh A. SARS-CoV-2-host dynamics: Increased risk of adverse outcomes of COVID-19 in obesity. Diabetes Metab Syndr. 2020;14(5):1355–1360. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.07.030.
7. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. Педиатрическая фармакология. 2020;17(3):219–229. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126.
8. [Kantemirova M.G., Novikova Yu.Yu., Ovsyannikov D.Yu. et al. Pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with new coronavirus infection (COVID-19): current information and clinical observation. Pediatric pharmacology. 2020;17(3):219–229 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/pf.v17i3.2126.
9. Rowley A.H., Shulman S.T., Arditi M. Immune pathogenesis of COVID-19-related multisystem inflammatory syndrome in children. J Clin Invest. 2020;130(11):5619–5621. DOI: 10.1172/JCI143840.
10. Barrera Dussán N., Ramos-Castañeda J.A. Prevalencia de malnutrición en menores de 5 años. Comparación entre parámetros OMS y su adaptación a Colombia. Univ. Salud 2020;22:91–95. DOI: 10.22267/rus.202201.179.
11. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О. и др. Тромботический шторм, нарушения гемостаза и тромбовоспаление в условиях COVID-19. Акушерство, Гинекология и Репродукция. 2021;15(5):499–514. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247.
12. [Makatsaria A.D., Slushanchuk E.V., Bitsadze V.O. et al. Thrombotic storm, hemostasis disorders and thrombosis in COVID-19 conditions. Obstetrics, Gynecology and Reproduction. 2021;15(5):499–514 (in Russ.)]. DOI: 10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2021.247.
13. Nogueira-de-Almeida C.A., Del Ciampo L.A., Ferraz I.S. et al. COVID-19 and obesity in childhood and adolescence: a clinical review. J Pediatr (Rio J). 2020;96(5):546–558. DOI: 10.1016/j.jpmed.2020.07.001.
14. Cheng W.A., Turner L., Marentes Ruiz C.J. et al. Clinical manifestations of COVID-19 differ by age and obesity status. Influenza Other Respir Viruses. 2022;16(2):255–264. DOI: 10.1111/irv.12918.
15. Верткин А.Л., Авдеев С.Н., Ройтман Е.В. и др. Вопросы лечения COVID-19 с позиции коррекции эндотелиопатии и профилактики тромботических осложнений. Согласованная позиция экспертов. Профилактическая медицина. 2021;24(4):45–51. DOI: 10.17116/profmed20212404145.
16. [Vertkin A.L., Avdeev S.N., Roitman E.V. et al. Issues of treatment of COVID-19 from the perspective of correction of endotheliopathy and prevention of thrombotic complications. The agreed position of the experts. Preventive medicine. 2021;24(4):45–51 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/profmed20212404145.

12. Сабиров И.С., Муркамилов И.Т., Фомин В.В., Сабирова А.И. Прогностическое значение D-димера в развитии тромбозомболических осложнений при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2021;60-2(60):38-46. DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-38-46.

[Sabirov I.S., Murkamilov I.T., Fomin V.V., Sabirova A.I. Prognostic value of D-dimer in the development of thromboembolic complications in new coronavirus infection (COVID-19). *The Scientific Heritage*. 2021;60-2(60):38-46 (in Russ.). DOI: 10.24412/9215-0365-2021-60-2-38-46.

13. Демидова Т.Ю., Волкова Е.В., Грицкевич Е.Ю. Ожирение и COVID-19: фатальная связь. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2020;9(3):25-32. DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3Б-25-32.

[Demidova T.Yu., Volkova E.V., Gritskevich E.Yu. Obesity and COVID-19: fatal relationship. *Infectious diseases: news, opinions, training*. 2020;9(3):25-32 (in Russ.). DOI: 10.33029/2305-3496-2020-9-3Б-25-32.

14. Maier H.E., Lopez R., Sanchez N. et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults. *J Infect Dis*. 2018;218(9):1378-1382. DOI: 10.1093/infdis/jiy370.

15. Murugan A.T., Sharma G. Obesity and respiratory diseases. *Chron Respir Dis*. 2008;5(4):233-242. DOI: 10.1177/1479972308096978.

16. Ибадов Р.А., Сабиров Д.М., Ибрагимов С.Х. и др. Механика дыхания и газообмен при остром респираторном дистресс-синдроме, ассоциированном с COVID-19. *Общая реаниматология*. 2022;18(5):24-31. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-24-31.

[Ibadov R.A., Sabirov D.M., Ibragimov S.H. et al. Respiratory mechanics and gas exchange in acute respiratory distress syndrome associated with COVID-19. *General resuscitation*. 2022;18(5):24-31 (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-5-24-31.

17. Stefan N., Schick F., Häring H.U. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. *Cell Metab*. 2017;26(2):292-300. DOI: 10.1016/j.cmet.2017.07.008.

18. Whitworth H., Sartain S.E., Kumar R. et al. Rate of thrombosis in children and adolescents hospitalized with COVID-19 or MIS-C. *Blood*. 2021;138(2):190-198. DOI: 10.1182/blood.2020010218.

19. Кравчук Е.Н., Неймарк А.Е., Бабенко А.Ю., Гринева Е.Н. Ожирение и COVID-19. Артериальная гипертензия. 2020;26(4):439-445. DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446.

[Kravchuk E.N., Neymark A.E., Babenko A.Yu., Grineva E.N. Obesity and COVID-19. *Arterial hypertension*. 2020;26(4):439-445 (in Russ.). DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446.

20. Соколовская В.В., Литвинова А.А., Крикова А.В., Козлов Р.С. Влияние морбидного ожирения на исход COVID-19 у ребенка. *Детские инфекции*. 2022;21(3):47-51. DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-3-47-51.

[Sokolovskaya V.V., Litvinova A.A., Krikova A.V., Kozlov R.S. The effect of morbid obesity on the outcome of COVID-19 in a child. *Childhood infections*. 2022;21(3):47-51 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2022-21-3-47-51.

21. Самойлов К.В., Ермолаева Ю.А., Пономарева Д.А. и др. Клинический случай тяжелого течения COVID-19 у ребенка на фоне морбидного ожирения. *Инфекция и иммунитет*. 2023;13(1):174-182. DOI: 10.15789/2220-7619-ССО-2109.

[Samoilov K.V., Ermolaeva Yu.A., Ponomareva D.A. et al. A clinical case of severe COVID-19 in a child with morbid obesity. *Infection and immunity*. 2023;13(1):174-182 (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-ССО-2109.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

**Карташова Дарья Александровна** — младший научный сотрудник отделения педиатрии ГБУЗ МО МОННИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-0005-7352.

**Бокова Татьяна Алексеевна** — д.м.н., руководитель педиатрического отделения ГБУЗ МО МОННИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; профессор кафедры педиатрии с инфекционными болез-

нями у детей ФДПО ИНОПР РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6428-7424.

**Ражева Ирина Витальевна** — к.м.н., заведующая отделением детской реанимации и интенсивной терапии, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии ГБУЗ МО МОННИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0009-0007-5071-5652.

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

**Воронцова Светлана Викторовна** — к.м.н., врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ГБУЗ МО МОННИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0003-3584-4345.

**Контактная информация:** Карташова Дарья Александровна, e-mail: snowwhiteforest@yandex.ru.

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

**Конфликт интересов отсутствует.**

**Статья поступила 22.11.2023.**

**Поступила после рецензирования 15.12.2023.**

**Принята в печать 16.01.2024.**

## ABOUT THE AUTHORS:

**Darya A. Kartashova** — junior researcher at the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0005-7352.

**Tatyana A. Bokova** — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; Professor of the Department of Pediatrics with Infectious Diseases, Institute of Continuing Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6428-7424.

**Irina V. Razheva** — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Pediatric Intensive Care and Emergency, Associate Professor of the Department of Anesthesiology and Emergency Department, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0009-0007-5071-5652.

**Anna S. Bevez** — junior researcher at the Department of Pediatrics, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4954-4872.

**Svetlana V. Vorontsova** — C. Sc. (Med.), radiologist of the Department of Radiation Diagnostics, M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3584-4345.

**Contact information:** Daria A. Kartashova, e-mail: snowwhiteforest@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 22.11.2023.**

**Revised 15.12.2023.**

**Accepted 16.01.2024.**



# XVI Ежегодный Всероссийский Конгресс по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского

«Инфекционные болезни в современном мире:  
эволюция, текущие и будущие угрозы»

25–27 марта 2024 года

Гостиница «Рэдиссон Славянская», Москва, Площадь Европы, д. 2 (проезд до ст. метро «Киевская»)

## Соорганизаторы

- Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека
- Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора
- Национальная ассоциация специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И.Покровского
- Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И.Евдокимова
- Всероссийское научно-практическое общество эпидемиологов, микробиологов и паразитологов
- Национальная ассоциация диетологов и нутрициологов
- Ассоциация педиатров-инфекционистов
- Федерация педиатров стран СНГ

## Научная программа

- Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия Российской Федерации
- Экология и эволюция возбудителей инфекционных болезней. Роль методов молекулярно-генетического анализа в системе мониторинга возникающих эпидемиологических угроз и ситуаций
- Инфекция COVID-19: молекулярная эпидемиология, иммунопатогенез и эволюция терапевтических подходов
- Актуальные вопросы инфекционных болезней детей и взрослых: острые респираторные инфекции, вирусные гепатиты, ВИЧ-инфекция, природно-очаговые инфекции, тропические и паразитарные болезни и др.
- Инфекционные болезни и коморбидность. Сочетанные инфекции
- Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи
- Новые методы и алгоритмы лабораторной диагностики инфекционных болезней. Индикации их возбудителей
- Проблемы антибактериальной и противовирусной терапии инфекционных болезней
- Интенсивная терапия и реанимация инфекционных больных
- Проблемы профилактики инфекционных болезней и оценки поствакцинального иммунитета

Для участия в научной программе Конгресса необходимо **до 01 февраля 2024 г.** направить заявку в Оргкомитет на сайте <https://congress-infection.ru/>. Члены Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням имени академика В.И. Покровского имеют преимущественное право на участие в научной программе Конгресса. Телефон/факс: +7 (925) 518-4791 E-mail: [congress-infection@pcr.ru](mailto:congress-infection@pcr.ru) Усенко Денис Валериевич

## Регистрация участников

Для участия в работе Конгресса необходимо пройти предварительную электронную регистрацию на сайте <https://congress-infection.ru/> (подробная информация о вариантах регистрации размещена на сайте). Для зарегистрированных участников будет предусмотрена возможность очного посещения образовательных мероприятий, проводимых в рамках Конгресса и запланированных к аккредитации в системе непрерывного медицинского образования Минздрава РФ.

## Тезисы

Для публикации тезисов необходимо оплатить 500 рублей через онлайн-сервис Robokassa на сайте <https://congress-infection.ru/> **не позднее 19 января 2024 года.**

Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Правила оформления тезисов размещены на сайте. Работы, отправленные не через указанный сайт, не принимаются. Присланные материалы допускаются к публикации после рецензирования. Тезисы не редактируются.

## Конкурс молодых ученых

В конкурсе могут принять участие студенты 5 и 6 курсов медицинских вузов, ординаторы, аспиранты, врачи и научные сотрудники в возрасте до 35 лет. Для участия в конкурсе необходимо **до 19 февраля 2024 года** прислать по почте или e-mail в конкурсную комиссию заявку на участие и резюме работы, заверенное подписью руководителя учреждения, объемом **не более двух страниц текста. Участие в конкурсе бесплатное.**

Авторы принятых работ примут участие в постерной сессии конкурса молодых ученых, которая пройдет в фойе гостиницы «Рэдиссон Славянская» **25–27 марта 2024 года.**

## Выставка

В рамках работы Конгресса пройдет выставка производителей фармацевтических препаратов, вакцин, иммуноглобулинов, средств диагностики и лабораторного оборудования, продуктов лечебного питания, биологически активных и пищевых добавок и др.

## Гостиница

По желанию участников для них могут быть забронированы места в гостинице «Рэдиссон Славянская». Стоимость проживания в гостинице не входит в регистрационный взнос.

[www.congress-infection.ru](http://www.congress-infection.ru)



## Дополнительная информация

### Регистрация участников и тезисы

Тел./факс: (495) 139-8070, (968) 916-9537; e-mail: [infection@mm-agency.ru](mailto:infection@mm-agency.ru)

### Участие коммерческих компаний в выставке и научной программе

Захаров Сергей Валентинович. E-mail: [zsv@mm-agency.ru](mailto:zsv@mm-agency.ru). Телефон: +7 (925) 839-6397

Макарова Татьяна Владимировна. E-mail: [mtv@mm-agency.ru](mailto:mtv@mm-agency.ru). Телефон: +7 (495) 517-7055

Усенко Денис Валериевич. E-mail: [congress-infection@pcr.ru](mailto:congress-infection@pcr.ru). Телефон: +7 (925) 518-4791

## Технический организатор



## Генеральный информационный спонсор



[www.phdynasty.ru](http://www.phdynasty.ru)



## 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).



22–24 МАЯ 2024,  
МОСКВА

**VIII Международный  
Междисциплинарный Саммит  
«Женское Здоровье»**

**Очно и online**

22 мая (прекурс)  
23, 24 мая (саммит)

---

MAY 22–24 2024,  
MOSCOW

**VIII International Interdisciplinary Summit  
"Women's Health"**

**Internal and online**

22 may (Pre-Summit Course)  
23, 24 may (Internal summit)

<https://саммит.женское-здоровье.инфо.сайт>

# ТРИМЕДАТ®

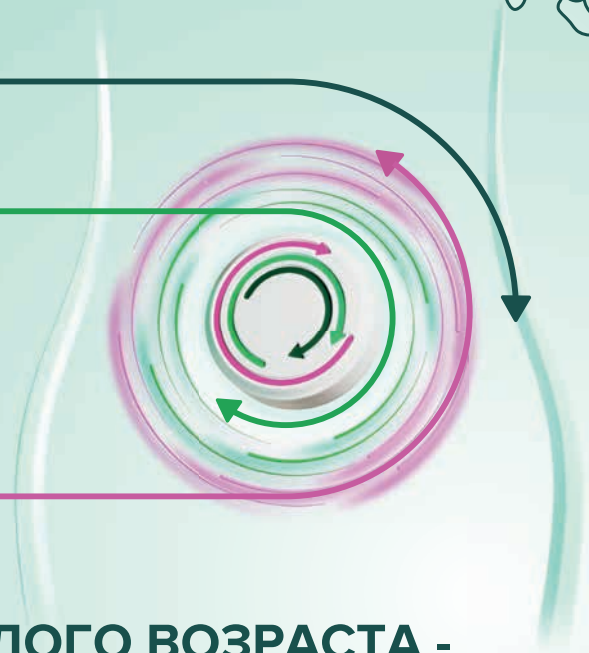
## ВЫБОР ПЕДИАТРОВ ПРИ ФЗ ЖКТ<sup>1</sup>



Самый исследованный  
тримебутин<sup>2</sup>

27 собственных КИ

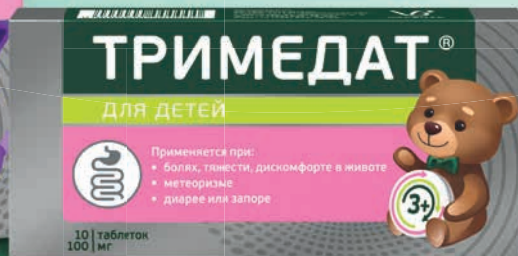
5 400 пациентов,  
включая 530 детей



ДЛЯ КАЖДОГО ВОЗРАСТА -  
СВОЙ ТРИМЕДАТ®

**3 - 5 лет**  
по 25 мг  
3 РАЗА в сутки

**5 - 12 лет**  
по 50 мг  
3 РАЗА в сутки



ИМП Тримедат® ЛП-№(003957)-(РГ-РУ), ЛП-№(002818)-(РГ-РУ)

1. Prindex, объем назначений среди педиатров за 3 квартал 2023 г.  
2. Данные <https://www.elibrary.ru/>, на момент января 2024 г.

РЕКЛАМА

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ  
И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ