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

РМЖ.Мать и дитя

Russian Journal of **Woman and Child Health**

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

Т. 4, № 1
2021

24 + 4

ДИМИА®

20 мкг этинилэстрадиола
3 мг дроспиренона

Сгладить гормональные колебания

ЛП-001179

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®

Реклама

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна
д.м.н., профессор, ФГБОУ 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, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

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

Блюсс Олег, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

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

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

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

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

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

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

Мунблит Даниил, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

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

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

Ди Ренцо Жан Карло, профессор, Университет Перуджи, Италия

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

Александар Стефанович, профессор, Университет Белграда, Сербия

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aleksandar Stefanovic, professor, University of Belgrade, Serbia

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

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

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

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

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

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

РМЖ. Мать и дитя

Т.4, № 1, 2021

Учредитель
ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция
ООО «Медицина-Информ»
Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8
Телефон: (495) 545–09–80, факс: (499) 267–31–55
Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru
URL: https://wchjournal.com

главный редактор
Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор
Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор
М.В. Челюканова

редактор-корректор
В.Н. Калинина

директор по развитию
А.М. Шутая

коммерческий директор
О.В. Филатова

отдел рекламы
М.М. Андрианова

дизайн
Д.Б. Баранов
В.В. Рочев

отдел распространения
М.В. Казаков
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка и версия в Интернет
К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»
Адрес: 107023, г. Москва,
ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3
Тираж 50 000 экз. Заказ № 289721

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

Полная или частичная перепечатка материалов без письменного разрешения редакции не допускается

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,340

Свободная цена

Дата выхода в свет

26.02.2021

Russian Journal of Woman and Child Health

Vol.4, N 1, 2021

Founder
LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office
LLC «Meditsina-Inform»
8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation
Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55
E-mail: postmaster@doctormedia.ru
URL: https://wchjournal.com

Editor-in-chief
Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor
Janna G. Oganezova

Scientific Editor
Marina V. Chelyukanova

Proof-reader
Vita N. Kalinina

Director of Development
Alexandra M. Shutaya

Commercial director
Olga V. Filatova

Publicity department
Maya M. Andrianova

Design
Dmitry B. Baranov
Vladimir V. Rochev

Distribution
Mikhail V. Kazakov
Elena A. Shintyapina
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 № 289721

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration sertificate
PI No. FS77-72777
issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on May 17, 2018

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

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

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

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

Full or partial reprinting of materials without the written permission of the editorial office is not allowed.

Open price

Date of issue:

February 26, 2021

Содержание

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

ОБЗОРЫ

Современные подходы к лечению вульвовагинита смешанной этиологии у женщин во время беременности
Е.В. Шапошникова 5

Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания
Г.А. Ихтиярова, М.Ж. Аслонова, З.Ш. Курбанова, Д.М. Калиматова 12

Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников
Н.В. Артымук, О.А. Тачкова 17

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Особенности васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте на фоне химиотерапии
Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, А.М. Арутюнян, С.Ж. Данелян, Е.М. Малышева, Н.В. Жарков, Т.Н. Аксенова 23

Профилактика осложненных родов путем нормализации вагинального микробиоценоза
Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцив 31

Толстокишечный стаз во время беременности: эффективность применения препаратов на основе пищевых волокон
Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, Т.Д. Симонян, Д.С. Селимшаева 36

Оценка эффективности пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными хромосомными аберрациями у детей
Ю.А. Дударева, А.А. Шипилов 42

Дисменорея. Как улучшить качество жизни?
А.А. Олина, Т.А. Метелева 46

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Железодефицитная анемия в акушерской практике
Т.П. Зефирова, Е.Ю. Юпатов, Р.Р. Мухаметова 53

Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста
О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин 59

ПЕДИАТРИЯ

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

ОБЗОРЫ

Роль и источники белка в питании детей раннего возраста
Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова, Е.А. Нетунаева, М.И. Тимошина 65

Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19
С.В. Зайцева, О.В. Зайцева, Э.Э. Локшина 70

Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией
Е.В. Неудахин, О.Е. Талицкая 77

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Вакцинация детей в рамках национального календаря профилактических прививок в условиях пандемии COVID-19: проблемы и пути решения
А.А. Гирина, А.Л. Заплатников, Ф.И. Петровский, Л.П. Тандалова 85

Колонизация слизистой оболочки прямой кишки микроорганизмами с маркерами резистентности у детей с онкогематологическими заболеваниями
Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова, М.П. Кукушкина, С.А. Панова, С.С. Устюгова, А.Г. Асновская 90

Эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей
Н.А. Семенова, Е.А. Шестопалова, С.И. Куцев 98

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Синдром Сильвера — Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение
Н.Р. Хафизова, Д.Р. Мерзлякова, Ю.Ф. Сафина 103

Contents

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

REVIEW ARTICLES

Current treatment approaches to mixed-etiology vulvovaginitis during pregnancy
E.V. Shaposhnikova 5

Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors
G.A. Ikhtiyarova, M.Zh. Aslonova, Z.Sh. Kurbanova, D.M. Kalimatova 12

New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome
N.V. Artymuk, O.A. Tachkova 17

ORIGINAL RESEARCH

Placental vasculogenesis and angiogenesis in women undergoing chemotherapy
Yu.E. Dobrokhotova, E.I. Borovkova, A.M. Arutyunyan, S.Zh. Danelyan, E.M. Malysheva, N.V. Zharkov, T.N. Aksenova 23

Prevention of labor complication via the improvement of vaginal microbiocenosis
L.Yu. Karakhalis, N.S. Ivantsiv 31

Large bowel obstruction during pregnancy: the efficacy of dietary fibers
Yu.E. Dobrokhotova, E.I. Borovkova, T.D. Simonyan, D.S. Selimshaeva 36

Efficacy of prenatal diagnostic in mothers of children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally
Yu.A. Dudareva, A.A. Shipilov 42

Dysmenorrhea. How to improve the quality of life?
A.A. Olina, T.A. Meteleva 46

CLINICAL PRACTICE

Iron deficiency anemia in obstetrics
T.P. Zefirova, E.Yu. Yupatov, R.R. Mukhametova 53

Pathogenic treatment of the inflammatory diseases of the urogenital tract in women of reproductive age
O.I. Letyaeva, O.R. Ziganshin 59

PEDIATRICS

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

REVIEW ARTICLES

Role and sources of protein in the nutrition of young children
E.A. Pyr'eva, A.I. Safronova, E.A. Netunaeva, M.I. Timoshina 65

Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic
S.V. Zaitseva, O.V. Zaitseva, E.E. Lokshina 70

Energetic therapy for psycho-emotional conditions in children and adolescents with vegetative dystonia
E.V. Neudakhin, O.E. Talitskaya 77

ORIGINAL RESEARCH

Childhood vaccination as a part of the National Immunization Schedule during the COVID-19: problems and potential solutions
A.A. Girina, A.L. Zaplatnikov, F.I. Petrovskiy, L.P. Tandalova 85

Colonization of rectal *mucosa* by microbes with antibiotic resistance markers in children with hematological malignancies
L.G. Boronina, E.V. Samatova, M.P. Kukushkina, S.A. Panova, S.S. Ustyugova, A.G. Asnovskaya 90

Efficacy and tolerability of a specialized dietary therapeutic product in long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders in children
N.A. Semenova, E.A. Shestopalova, S.I. Kutsev 98

CLINICAL PRACTICE

Russel — Silver syndrome a 7-month-old child: case report
N.R. Khafizova, D.R. Merzlyakova, Yu.F. Safina 103

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11

Современные подходы к лечению вульвовагинита смешанной этиологии у женщин во время беременности

Е.В. Шапошникова

ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Роль инфекционного фактора в неблагоприятном течении беременности и развитии осложнений гестационного процесса высока. Представленные в литературе данные свидетельствуют о значимой роли микст-инфекции и коинфекции в реализации вульвовагинитов и их связи с внутриамниотической инфекцией, вызванной полимикробной ассоциацией инфекционных агентов. Статья посвящена анализу исследований по изучению современных подходов к диагностике и лечению вульвовагинитов смешанной этиологии у женщин во время беременности в зависимости от срока гестации и включения лекарственного средства в действующие клинические рекомендации при беременности с учетом лабораторного подтверждения возбудителя. Особое внимание уделено использованию комбинированных лекарственных средств с доказанной эффективностью и широким диапазоном антимикробного, фунгицидного и противопротозойного действия с учетом соотношения пользы и риска для пациентки/плода. Представлены данные по эффективному использованию топических форм комбинации лекарственных препаратов метронидазола и миконазола в лечении вульвовагинитов смешанной этиологии у женщин как на прегравидарном этапе, так и во время беременности с учетом различных схем дозирования и длительности использования препаратов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *беременность, вульвовагинит, бактериальный вагиноз, местная терапия, метронидазол, миконазол.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Шапошникова Е.В. Современные подходы к лечению вульвовагинита смешанной этиологии у женщин во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):5–11. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11.*

Current treatment approaches to mixed-etiology vulvovaginitis during pregnancy

E.V. Shaposhnikova

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

Infections contribute greatly to the unfavorable course of pregnancy and gestational complications. Published data suggest a significant role of mixed infections and coinfections in vulvovaginitis as well as their association with intraamniotic infections caused by multiple microbes. This paper analyzes the studies on the current diagnostic and treatment approaches to mixed-etiology vulvovaginitis during pregnancy depending on gestational age and whether a medication is incorporated into the current clinical guidelines. The use of combination drugs with confirmed efficacy and broad-spectrum antimicrobial, fungicide, and antiprotozoal activity considering risk-benefit ratio for the mother and the child is highlighted. The efficacy of topical combination of metronidazole and miconazole for mixed-etiology vulvovaginitis during pre-pregnancy preparation and pregnancy based on various dosing regimens and the duration of use is addressed.

KEYWORDS: *pregnancy, vulvovaginitis, bacterial vaginosis, topical treatment, metronidazole, miconazole.*

FOR CITATION: *Shaposhnikova E.V. Current treatment approaches to mixed-etiology vulvovaginitis during pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):5–11. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-5-11.*

Введение

Вульвовагинальные инфекции в настоящее время являются одной из значимых проблем в акушерстве и перинатологии. Исследования, определяющие роль инфекционного фактора в неблагоприятном течении беременности и развитии неблагоприятных перинатальных исходов, располагают достаточной доказательной базой [1]. Известно, что заболевания влагалища, вызываемые условно-патогенными микроорганизмами, такие как дисбиозы и вагиниты, не препятствуют зачатию, но наступление беременности на их фоне ассоциируется с повышенным риском развития осложнений: хориоамнионита, истмико-цервикальной недостаточности, преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) и преждевременных родов, послеродовых гнойно-септических осложнений [1–3].

Среди путей проникновения микроорганизмов в полость плодного пузыря выделяют: восходящий (из нижних отделов генитального тракта), гематогенный — из хронических очагов инфекции матери и ятрогенный — при проведении инвазивных диагностических или лечебных процедур [4]. Восходящий путь распространения инфекционного процесса рассматривается как ведущий, при котором нижний полюс плодного пузыря подвергается литическому

воздействию протеиназ, вырабатываемых бактериями, и реализуется ПРПО [5, 6].

Изучение внутриматочного микробиома во время беременности у здоровых пациенток и у женщин с диагностированными инфекциями показало, что бактерии, принадлежащие в общей сложности к 5 типам и 16 порядкам, были обнаружены во внутриматочной микробиоте 349 беременных женщин с внутриамниотической инфекцией. Они принадлежали к 44 родам и 87 различным таксонам. Наиболее часто встречались бактерии типа *Firmicutes* — у 98% пациенток с инфекцией (343/349). Вторым по распространению типом был порядок *Mycoplasmatales* — 57,8% случаев (205/349), у 49% женщин (172/349) были обнаружены бактерии рода *Ureaplasma*. Доли признанных генитальных патогенов составили: *Ureaplasma urealyticum* — 11%, *Streptococcus agalactiae* — 11%, *Mycoplasma hominis* — 9% и *Fusobacterium nucleatum* — 9%. Результаты исследования свидетельствуют о центральной роли восходящего пути инфицирования во время беременности и указывают на возможный вторичный вклад гематогенного пути вторжения во внутриамниотическое пространство [6].

Наличие хронического воспалительного процесса в нижних отделах генитального тракта влечет за собой развитие грозных инфекционных осложнений органов малого таза со стертой или асимптомной клинической картиной. Ретроспективное исследование (n=556) по изучению инфекционного поражения нижнего отдела генитального тракта и его связи с воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) с субклинической картиной при участии хламидийной и/или гонококковой инфекции нижних отделов половых путей, бактериальным вагинозом (БВ) или подозрением на них показало, что бессимптомное течение ВЗОМТ выявлено у 27% пациенток с хламидийной инфекцией (отношение рисков (ОР) 3,4, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,8–6,3), 26% больных с гонококковой инфекцией (ОР 2,4, 95% ДИ 1,1–5,1) и у 15% женщин с БВ (ОР 2,7, 95% ДИ 1,02–7,2) [7].

Велика роль инфекции в реализации самопроизвольного выкидыша: согласно данным обзора исследований, проведенных в 2009–2014 гг., потенциально предотвратимые инфекции могут быть связаны с 15% потерь беременности в ранние и 66% в поздние сроки [8]. Наличие внутриамниотической инфекции диагностируют в 46–50% случаев, при которых происходят преждевременные роды, при этом чем меньше гестационный срок родов, тем выше частота инфекционного процесса [6, 9].

Роль микст-инфекции и коинфекции в реализации воспалительного процесса

Особенности ведения пациенток с жалобами на патологические выделения из половых путей на современном этапе подразумевают, что чаще всего врач акушер-гинеколог встречается с заболеванием, имеющим смешанную этиологию, вызванным одновременным наличием у пациентки двух и более групп микроорганизмов [10]. Вульвовагиниты и цервициты у женщин репродуктивного возраста чаще всего ассоциированы с возбудителями инфекций, передаваемых половым путем (хламидиями, гонококками, трихомонадами и др.), условно-патогенными бактериями (*M. hominis*, *U. urealyticum*, транзиторной флорой) и грибами рода *Candida*, вирусами, причем сочетание их может быть разнообразным и даже взаимоисключающим [11].

Формирование так называемых микст-инфекций, при которых микроорганизмы вступают в коалицию и совместно реализуют патологический процесс в слизистой генитального тракта, и коинфекций с наличием доминантного возбудителя воспалительного процесса на первом этапе и проявлением других возбудителей после элиминации лидирующего создает определенные трудности в диагностике и выборе адекватной терапии. Исследования, посвященные изучению частоты встречаемости микст- и коинфекций у женщин репродуктивного возраста, показали, что микст-инфекция встречается редко, лишь в 5% случаев. Напротив, наличие коинфекции у женщин с вагинитами диагностируют чаще: приблизительно у 20–30% пациенток с БВ выявляются грибы рода *Candida* [12, 13]. Сосуществование патогенов, обусловливающих БВ, и *T. vaginalis* является еще более распространенным, встречающимся в 60–80% случаев [11]. Особое значение придают внутриамниотической инфекции, вызванной полимикробной ассоциацией инфекционных агентов. В исследовании R. Romero [5] по изучению взаимосвязи внутриамниотической инфекции и ПРПО было показано, что микробоассоциированное внутриамниотическое воспаление имело место у 29% (17/59) женщин и различалось в зависимости от гестационного возраста, в котором произошел ПРПО: чем меньше срок беременности при неблагоприятном исходе, тем выше частота микробоассоциированного внутриамниотического воспаления. Частота острого воспаления плаценты (гистологический хориоамнионит и/или фунизит) была значительно выше у пациенток с микробоассоциированным внутриамниотическим воспалением, чем у пациенток без воспаления, — 93,3% (14/15) против 38% (6/16) соответственно (p=0,001).

Безусловно, залогом формирования и сохранения нормальной влагалищной микрофлоры являются существующие «барьеры снизу»: сомкнутая половая щель, оптимальный уровень pH (4,0–4,5), анатомическая целостность шейки матки и достаточное содержание иммуноглобулинов в слизи цервикального канала. С другой стороны, нарушение анатомических барьеров, изменения гормонального фона, дефицит лактобактерий и, как следствие, сдвиг pH в щелочную сторону создают предпосылки для сочетания наиболее частых ассоциаций микроорганизмов в реализации патологического процесса: БВ и аэробного вагинита, БВ и вульвовагинального кандидоза (ВВК).

Бактериальный вагиноз — это инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, при котором происходит замещение нормальной вагинальной микробиоты (протективных лактобацилл) другими микроаэрофильными (*Gardnerella vaginalis*) и облигатно-анаэробными (*Bacteroides spp., Prevotella spp., Mobiluncus spp., Veillonella spp., Megasphaera spp., Leptotrichia spp., Atopobium vaginae* и др.) микроорганизмами. Метаанализ 32 рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований (n=30 518) по изучению БВ и промежуточной микрофлоры влагалища как факторов риска неблагоприятного исхода беременности показал, что БВ более чем вдвое увеличивает риск преждевременных родов у бессимптомных пациенток (ОР 2,16, 95% ДИ 1,56–3,00) и у пациенток с симптомами преждевременных родов (ОР 2,38, 95% ДИ 1,02–5,58), а также значительно увеличивает риск поздних выкидышей (ОР 6,32, 95% ДИ 3,65–10,94) и послеродовых гнойно-септических осложнений (ОР 2,53, 95% ДИ 1,26–5,08)

у бессимптомных пациенток [14]. Развитие осложнений гестационного процесса связывают и с наличием аэробного, или неспецифического, вагинита — инфекционно-воспалительного заболевания влагалища, при котором на фоне уменьшения количества лактобацилл и снижения концентрации молочной кислоты происходит активация условно-патогенных аэробных бактерий в основном кишечной группы — *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, а также *Streptococcus viridans*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus agalactiae*, *Staphylococcus aureus* [4, 15].

Вульвовагинальный кандидоз относят к наиболее распространенным заболеваниям урогенитального тракта во время беременности. У беременных частота колонизации влагалища грибами рода *Candida* в 1,5–2,0 раза выше, чем у небеременных, и достигает 30–64%, а распространенность бессимптомного носительства составляет 19,6% [15, 16]. На увеличение частоты встречаемости влияют повышенные уровни циркулирующих эстрогенов и отложение гликогена и других субстратов во влагалище во время беременности. Нередко на фоне ВВК возрастает частота развития осложнений течения беременности, увеличивается риск анте- и интранатального инфицирования плода (плацентитов, хориоамнионитов) [15, 17]. Необходимо отметить роль *Candida spp.* в реализации преждевременных родов. Так, у женщин с нелеченым бессимптомным ВВК была более высокая частота спонтанных преждевременных родов по сравнению с беременными без ВВК (6,25% против 2,99%, ОР 2,2, 95% ДИ 0,5–8,7), что соответствовало колонизации грибами рода *Candida* как фактору риска преждевременных родов [16].

Исследования последних лет показали значимую роль полимикробных биопленок в формировании резистентности микроорганизмов к различным лекарственным препаратам, неудачах терапии, рецидивах, хроническом течении вульвовагинальных инфекций [18].

Ведение пациенток с вульвовагинитами смешанной этиологии во время беременности

В «золотой стандарт» диагностики заболеваний, ассоциированных с нарушением влагалищного биотопа, входят: микроскопическое исследование нативных и/или окрашенных по Граму биологических материалов, полученных из верхней трети боковых сводов влагалища, pH-метрия влагалищного отделяемого, а также полимеразная цепная реакция в режиме реального времени [15].

Основополагающий принцип ведения пациенток с вульвовагинальными инфекциями смешанной этиологии во время беременности заключается в воздействии на все этиологически значимые микроорганизмы с учетом соотношения пользы и риска для пациентки/плода. В связи с этим клиницист, выбирая лекарственное средство, должен учитывать путь введения, режим дозирования, его состав, характер побочных эффектов, наличие данного лекарственного средства в действующих клинических рекомендациях по лечению при беременности с учетом лабораторного подтверждения возбудителя, а также этапность терапии и ожидаемую от пациентки приверженность лечению.

Показаниями к лечению БВ являются наличие клинических проявлений при лабораторном подтверждении диагноза, а также бессимптомное носительство у женщин во время беременности. ВВК подлежит лечению у беременных с симптомами, если диагноз подтвержден обнаружением *Candida spp.* При выявлении *Candida spp.* у женщин без клинической симптоматики лечение не проводится. Лечение трихомониаза показано всем пациенткам с положительным результатом любого из лабораторных методов обследования на наличие *T. vaginalis* независимо от наличия симптомов [15].

Отечественные регламентирующие документы отдают предпочтение использованию топических форм препаратов для лечения неосложненных форм смешанной генитальной инфекции во время беременности [1, 15]. Вагинальный путь введения препаратов топического действия с возможностью создавать высокие концентрации активного вещества на поверхности слизистой оболочки, обеспечивать быструю доставку препарата непосредственно в очаг заболевания и попадание абсорбированных веществ в кровоток, минуя печень, наиболее удобен и, кроме того, не приводит к формированию бактериальной устойчивости. С другой стороны, лекарственные препараты, применяемые для достижения исключительно местного эффекта, должны обладать минимальным влиянием на локальный иммунитет и естественный биоценоз влагалища [19].

Пилотное сравнительное исследование применения вагинальных суппозиториев с содержанием метронидазола (750 мг) и миконазола (200 мг) 2 р/сут в течение 7 дней и перорального приема метронидазола в дозе 2 г однократно для лечения вагинального трихомониаза с оценкой эффекта на 12–15-й и 30–35-й дни показало отсутствие значительных различий в показателях излечения при общей эффективности 90% и 80% соответственно (p=1,00). Высокие дозы интравагинального метронидазола в сочетании с миконазолом обеспечивают хорошую переносимость лечения, что позволяет избежать системных побочных эффектов нитроимидазолов при лечении трихомониаза [20].

В настоящее время при ведении пациенток с вульвовагинальными инфекциями постулируется двухэтапный способ лечения, при котором целью первого этапа является эрадикация патогенов из влагалища, второго этапа — восстановление оптимальной биохимической среды влагалища с достаточным количеством лактобактерий [1, 15, 21]. Несмотря на общепринятые терапевтические установки, в литературе представлены также данные, доказывающие эффективность одновременного применения антибиотика и пробиотика [22, 23]. Исследование по изучению схем применения пробиотика с влагалищным путем введения у пациенток с БВ в сочетании с курсом антибактериальной терапии клиндамицином (крем вагинальный 2%) продемонстрировало сопоставимую эффективность двух схем: 1) совместного применения с первого дня антибактериальной терапии (клиндамицин + пробиотик в течение 7 дней, затем только пробиотик в течение 7 дней) и 2) последовательного, сразу после окончания приема антибиотика (клиндамицин в течение 7 дней) курса пробиотика в течение 14 дней. Суммарная оценка клинической и лабораторной эффективности составила 66,7% и 63,0% соответственно при сокращении продолжительности общего курса лечения в 1,5 раза [22].

Препаратом выбора при лечении урогенитального трихомониаза и БВ является препарат из группы 5-нитроимидазола. Механизм действия заключается во встраивании нитрогруппы молекулы в дыхательную цепь простейших и анаэробов, что нарушает дыхательные процессы и вызывает гибель клеток. Лекарственное вещество активно в отношении простейших: *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*; анаэ-

робных грамотрицательных (*Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella*) и грамположительных (*Clostridium spp.*, *Eubacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*) микроорганизмов, а также факультативного анаэроба *G. vaginalis*. К метронидазолу нечувствительны аэробные микроорганизмы, но в присутствии смешанной флоры (аэробов и анаэробов) метронидазол действует синергично с антибиотиками против обычных аэробов с положительным результатом. Лечение БВ у беременных метронидазолом возможно с использованием следующих режимов: перорально (по 250 мг 3 р/сут или по 500 мг 2 р/сут в течение 7 дней) или вагинально (5 г однократно или в течение 5 дней) во II и III триместрах. Исследования и метаанализ не установили взаимосвязь между использованием метронидазола во время беременности и реализацией тератогенных осложнений у новорожденных [24], однако использование препарата в I триместре противопоказано [15].

Для терапии ВВК препаратами выбора являются производные азола, в частности миконазол, фунгицидный и фунгистатический эффекты которого обусловлены ингибированием биосинтеза эргостерола оболочки и плазматических мембран грибов, изменением липидного состава и проницаемости клеточной стенки, что вызывает гибель клетки гриба. Препарат эффективен при патологии, вызванной *Coccidioides immitis*, *Cryptococcus neoformans*, *Petriellidium boydii*, *Paracoccidioides brasiliensis*, *C. albicans*, *Trichophyton*, *Epidermophyton*, *Malassezia furfur*, некоторыми грамположительными бактериями.

Поскольку наиболее частыми причинами инфекционно-воспалительного процесса в нижнем отделе генитального тракта являются микробные ассоциации, при лечении отдают предпочтение комбинированным лекарственным средствам с доказанной эффективностью и широким диапазоном антимикробного, фунгицидного и противопротозойного действия с возможностью воздействия на аэробные, анаэробные микроорганизмы и представителей рода *Candida* [12]. Однако использование тех или иных препаратов ограничено сроками беременности, на что имеется указание в инструкции по медицинскому применению. Так, до 12 нед. беременности и в период лактации при грудном вскармливании препаратами выбора являются антисептики и натамицин. После 12 нед. беременности возможно интравагинальное применение миконазола, итраконазола, кетоконазола, клотримазола, сертаконазола, тиоконазола, циклопирокса, эконазола [15, 25]. Среди рекомендуемых средств в практике акушера-гинеколога могут применяться комбинированные препараты (неомицин + нистатин + полимиксин В, метронидазол + миконазол, нистатин + нифуратель, бутоконазол + клиндамицин, неомицина сульфат + нистатин + преднизолон + тернидазол) и антисептики (повидон-йод, хлоргексидин, деквалиния хлорид) [13, 26].

Исследование эффективности дифференцированной коррекции микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности показало, что использование антисептика (деквалиния хлорида) на первом этапе терапии цервиковагинита позволило снизить частоту рецидивов цервиковагинальных инфекций на 26% по сравнению с группой контроля, где восстановление микробиоценоза влагалища проводилось без учета характера микрофлоры после первого этапа лечения (p=0,037) [27]. Интересные данные получены Н.Ю. Катковой и соавт. [17] о длительности лечения в зависимости от рецидивирующего или впервые выявленного патологического состояния. Так, анализ сравнительной оценки клинико-лабораторной эффективности применения комплексного препарата (тинидазол + тиоконазол) по короткой (3-дневной: по 1 суппозиторию 2 р/сут) и длинной (7-дневной: по 1 суппозиторию в день) схемам лечения беременных с диагнозом «впервые выявленный БВ» или сочетанием БВ с ВВК и пациенток с диагнозом «рецидивирующий БВ» или сочетанием БВ с ВВК показал, что при впервые возникшем дисбиозе и ВВК у беременных во II и III триместрах одинаково эффективны и короткая, и длинная схемы терапии. При рецидивирующем воспалительном и дисбиотическом поражении влагалища у пациенток во II и III триместрах беременности преимущество имеет 7-дневный курс терапии.

Одной из хорошо изученных в настоящее время комбинаций лекарственных препаратов при лечении вульвовагинитов смешанной этиологии у женщин как на прегравидарном этапе, так и во время беременности является сочетание метронидазола и миконазола, обладающее антибактериальным, противопротозойным и противогрибковым действием. Исследование по изучению локальной преконцепционной подготовки пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом с использованием четырех схем лечения (I группа — метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг по 1 суппозиторию 2 р/сут в течение 7 дней интравагинально; II группа — интравагинальные аппликации клотримазола (2% крем) 1 р/сут в течение 6 дней; III группа — интравагинальные аппликации клиндамицина фосфата (2% крем) 1 р/сут в течение 6 дней; IV группа — комплексный препарат тернидазол 200 мг + неомицина сульфат 100 мг + нистатин 100 000 ЕД + преднизолон 3 мг по 1 вагинальной таблетке на ночь в течение 10 дней) выявило высокую клиническую и микробиологическую эффективность и высокую комплаентность по шкале Мориски — Грин препарата с составом метронидазол + миконазол. Применение клиндамицина фосфата в дальнейшем потребовало сопутствующей антимикотической терапии. После окончания курса лечения в течение 6 мес. у пациенток наступила беременность, закончившаяся рождением ребенка [28].

Разные авторы используют различные схемы дозирования препаратов, содержащих комбинацию метронидазола и миконазола. Более ранние публикации по оценке эффективности и переносимости лекарственного препарата, содержащего 750 мг метронидазола и 200 мг миконазола, используемого ежедневно интравагинально в течение 7 дней для лечения вагинита, обусловленного наиболее часто встречающимися ассоциациями патогенов, выявили уровень клинического излечения в 87,7% случаев при хорошей переносимости [29]. Проспективное исследование с похожим дизайном по оценке эффективности и безопасности использования местного препарата (750 мг метронидазола и 200 мг миконазола) при лечении БВ и ВВК у беременных во II триместре проведено О.В. Бицадзе и соавт. [30]. В исследование были включены 122 беременные (средний возраст составил 29,6±2,5 года) в сроке беременности 18–22 нед. с подтвержденными диагнозами БВ (n=51) и ВВК (n=71). Авторы показали высокую терапевтическую эффективность указанной комбинации препаратов на 14-й и 28-й дни от начала исследования в группе беременных с БВ — 96% (48/51) и 94% (47/51) и в группе с ВВК — 94,2% (65/71) и 91,3% (63/71) соответственно.

Отечественные исследователи доказали положительный эффект при оценке субъективных и лабораторных показателей у пациенток с БВ на фоне лечения и через 14 дней по-

сле проведенной терапии комбинированным препаратом (500 мг метронидазола + 100 мг миконазола). Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности лечения (данные клинической картины нормализовались в 92% случаев, микроскопического исследования — в 94,2% случаев) на фоне хорошей переносимости лекарственного препарата [31]. Похожие данные получены и в зарубежных исследованиях. E. Ozyurt et al. [32] доказали высокую эффективность 7-дневного лечения комбинированным препаратом (метронидазол 500 мг + миконазол 100 мг) с оценкой через 8–10 и 21–23 дня после начала терапии: купирование симптомов вагинита отмечено у 91% пациенток (67/74) и улучшение — еще у 7% (5/74). Показатели микробиологического излечения наблюдались в 97,3% случаев трихомонадных вагинитов, в 86,6% — бактериальных и в 81% — кандидозных вагинитов при частоте рецидивов 2,7, 3,8 и 16,1% соответственно. Общий микробиологический уровень излечения смешанных инфекций составил 86% (из них 93% — трихомониаз + БВ и 73% — БВ + ВВК). Сочетание метронидазола и миконазола является эффективным при лечении вагинита вне зависимости от изолированной или сочетанной этиологии инфекции.

Л.М. Небышинец и соавт. [33] представили исследование по изучению использования более низких доз комбинации метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг (Гинокапс®) по 1 капсуле интравагинально в течение 10 дней при лечении пациенток с клинически верифицированным диагнозом ВВК в сравнении с аналогичным по составу и режиму дозирования препаратом в форме вагинальных таблеток. Оценка эффективности терапии проводилась на основе динамики клинической симптоматики и данных гинекологического осмотра, микроскопии и степени безопасности препарата по шкале опросника UKU (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale). Авторы отметили положительную динамику на 2–3-й день лечения и отсутствие клинических проявлений ВВК на 5-й день у пациенток обеих групп ($p=0,23$). Микробиологическая санация в результате проведенной фармакотерапии была достигнута у женщин обеих групп и не имела достоверных отличий ($p>0,05$), что свидетельствовало об эффективности низких доз комбинации метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг на фоне хорошей (100%) переносимости и удобства применения препарата в виде вагинальных капсул. Аналогичные данные [34] получены в проспективном исследовании по использованию комбинации метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг (Гинокапс®) при лечении пациенток со смешанными неспецифическими инфекционными заболеваниями влагалища (в режиме: вагинальные капсулы 1 р/сут на ночь в течение 10 дней с последующей контаминационной терапией пробиотиком интравагинально в течение 14 дней) с оценкой эффективности через 10 дней и через 1 мес. после окончания терапии. Полученные результаты свидетельствовали о снижении выраженности субъективной симптоматики воспалительного процесса и данных объективного исследования через 10 дней после окончания комплексной терапии у 95,6% женщин, через 1 мес. — у 94,2%, при положительной динамике среднего значения pH вагинального секрета от 6,1±1,4 до 3,9±0,6 через 10 дней после окончания терапии и сохранении эффекта по прошествии месяца после окончания курса лечения — 4,0±0,4. Опыт местной терапии с использованием комбинации метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг у женщин с вульвовагинитами смешанной этиологии показал высокую эффективность и безопасность низких концентраций лекарственных веществ и обусловленную ими удовлетворительную комплаентность.

Заключение

Объективная реальность ведения пациенток с вульвовагинитами во время беременности такова, что в современных условиях смешанные инфекции встречаются значительно чаще, вызывая сложности в постановке диагноза и выборе лекарственной терапии с учетом безопасности и эффективности у беременных. Использование комбинированных препаратов, влияющих на широкий спектр патогенных и условно-патогенных микроорганизмов и обладающих антибактериальным, противопротозойным и противогрибковым действием, позволяет добиться клинического эффекта и снизить риск осложнений беременности и количество неблагоприятных исходов, связанных с вагинальной инфекцией.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Иннолек» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC "Innolek" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Акушерство: национальное руководство. 2-е изд. перераб. и доп. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
2. Han C., Li H., Han L. et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. 2019;38(2):233–239. DOI: 10.1007/s10096-018-3416-2.
3. Hočevar K., Maver A., VidmarŠimic M. et al. Vaginal microbiome signature is associated with spontaneous preterm delivery. Front Med (Lausanne). 2019;6:201. DOI: 10.3389/fmed.2019.00201.
4. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(4):6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
5. Romero R., Miranda J., Chaemsaithong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463.
6. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. Front Cell Infect Microbiol. 2013;3:58. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00058.
7. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 2002;100(3):456–460. DOI: 10.1016/S0029-7844 (02) 02118-X.
8. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod Update. 2016;22(1):116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.
9. Burd I., Balakrishnan B., Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. Am J Reprod Immunol. 2012;67(4):287–294. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x.
10. Алеев И.А. Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2015;2(25):42–49.
11. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. Curr Infect Dis Rep. 2013;15:104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
12. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. и др. Клинико-лабораторная оценка эффективности персонифицированного подхода в лечении бактериального вагиноза и его сочетания с вульвовагинальным кандидозом. Акушерство и гинекология. 2020;3:198–202. DOI: 10.18565/aig.2020.3.198-202.

13. Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Ткаченко Л.В. Возможности местных форм противогрибковых средств в лечении генитального кандидоза. Акушерство и гинекология. 2015;11:121–125.
14. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007;21(3):375–390. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
15. Федеральные клинические рекомендации РОАГ «Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин». М.; 2019.
16. Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2011;11:18. DOI: 10.1186/1471-2393-11-18.
17. Каткова Н.Ю., Гусева О.И., Качалина О.В. и др. Лечение вагинитов при беременности. Акушерство и гинекология. 2020;4:190–194. DOI: 10.18565/aig.2020.4.190-194.
18. Шалепо К.В., Михайленко Т.Г., Савичева А.М. Роль бактериальных пленок в формировании хронических патологических процессов во влагалище и эндометрии. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(4):65–75. DOI: 10.17816/JOWD65465-75.
19. Талибов О.Б. Клиническая фармакология лекарств при их интравагинальном введении. Акушерство и гинекология. 2020;12:194–198. DOI: 10.18565/aig.2020.12.194-198.
20. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. Sex Transm Dis. 2013;40(9):710–714. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5.
21. Карапетян Т.Э., Муравьева В.В., Анкирская А.С. и др. Возможности лечения оппортунистических инфекций влагалища во время беременности. Гинекология. 2017;19(6):11–15. DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.11-15.
22. Манухин И.Б., Балан В.Е., Доброхотова Ю.Э. и др. Новые возможности терапии бактериального вагиноза: опыт одновременного применения антибиотика и пробиотика. Акушерство и гинекология. 2020;6:105–114. DOI: 10.18565/aig.2020.6.105-114.
23. Ших Е.В., Реброва Е.В., Князева С.А., Игнатова Л.М. Клинико-фармакологические аспекты применения пробиотиков при проведении антимикробной фармакотерапии. Акушерство и гинекология. 2018;3:30–36. DOI: 10.18565/aig.2018.3.30-36.
24. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 1995;172(2Pt1):525–529. DOI: 10.1016/0002-9378 (95) 90567-7.
25. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1(1):49–56. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
26. Додова Е.Г., Аполихина И.А., Горбунова Е.А., Бородина Е.А. Комплексное лечение воспалительных заболеваний нижних отделов генитального тракта у женщин. Акушерство и гинекология. 2015;6:129–135.
27. Долгушина В.Ф., Шишкова Ю.С., Графов Е.Д., Курносенко И.В. Дифференцированная коррекция микробиоценоза влагалища у женщин с неспецифическим цервиковагинитом в I триместре беременности. Акушерство и гинекология. 2020;5:139–143. DOI: 10.18565/aig.2020.5.139-143.
28. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Преконцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(2):113–119.
29. Peixoto F., Camargos A., Duarte G. et al. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102(3):287–292. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014.
30. Бицадзе В.О., Радецкая Л.С. Опыт применения местного комбинированного препарата, содержащего метронидазол и миконазол, для лечения бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита у беременных. Гинекология. 2016;18(6):56–60. DOI: 10.26442/2079-5696_18.6.56-60.
31. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Использование комбинации метронидазола и миконазола в коррекции дисбиоза влагалища. РМЖ. Мать и дитя. 2018;1:82–87. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
32. Ozyurt E., Toykuliyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. Int J Gynaecol Obstet. 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/S0020-7292 (01) 00388-5.
33. Небышинец Л.М., Красниченко Л.С., Мартинович А.И. и др. Опыт клинического применения препарата «Гинокапс» в терапии вульвовагинального кандидоза. Медицинские новости. 2009;12:51–56.
34. Боровиков И.О., Куценко И.И., Булгакова В.П. и др. Смешанные неспецифические инфекционные заболевания влагалища: опыт локальной терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2020;(4):221–227. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227.

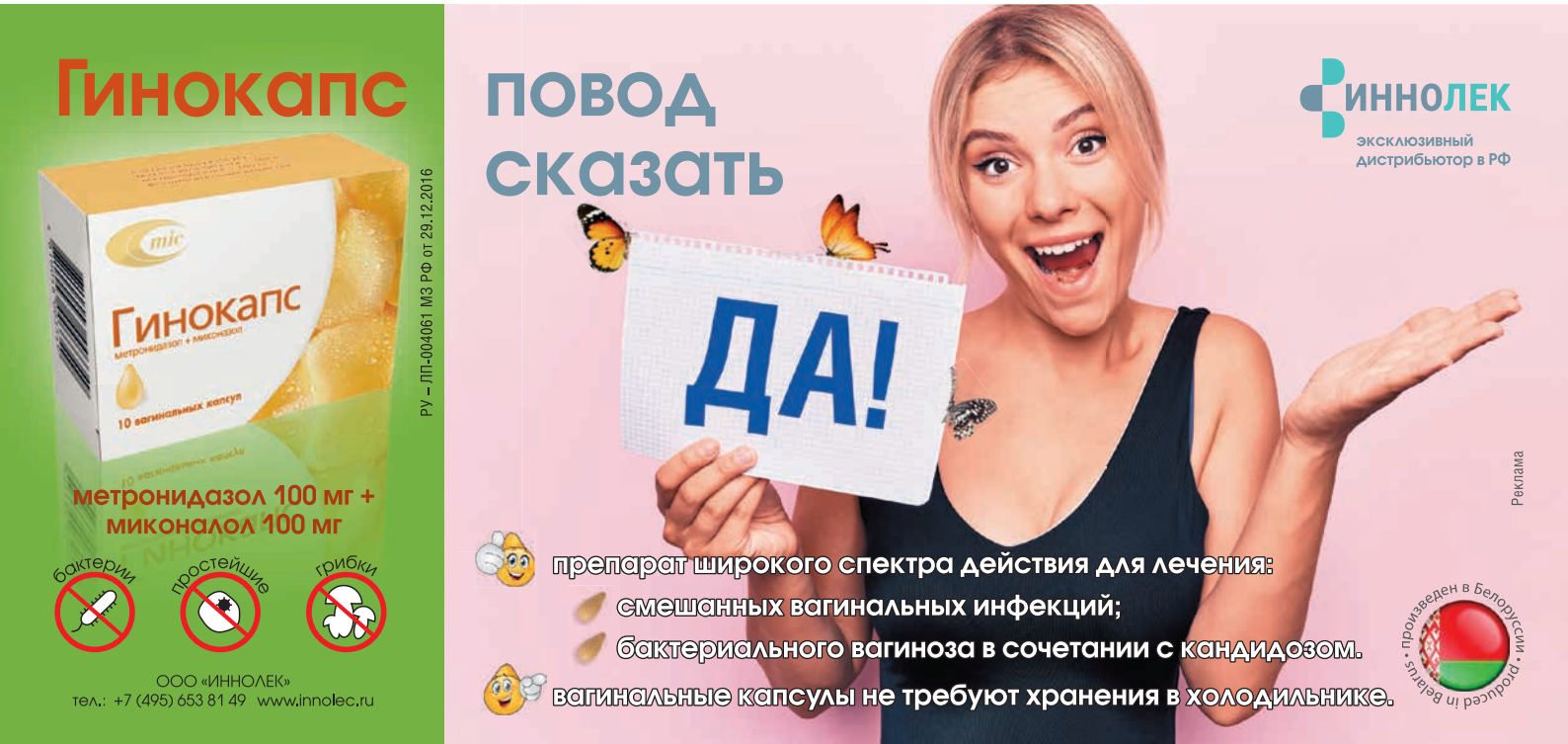
References

1. Obstetrics: the national guide. 2nd ed. In: Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al. M.: GEOTAR-Media; 2018 (in Russ.).
2. Han C., Li H., Han L. et al. Aerobic vaginitis in late pregnancy and outcomes of pregnancy. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect Dis. 2019;38(2):233–239. DOI: 10.1007/s10096-018-3416-2.
3. Hočevar K., Maver A., VidmarŠimic M. et al. Vaginal microbiome signature is associated with spontaneous preterm delivery. Front Med (Lausanne). 2019;6:201. DOI: 10.3389/fmed.2019.00201.
4. Aylamazyan E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(4):6–14 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
5. Romero R., Miranda J., Chaemsaithong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.3109/14767058.2014.958463.
6. Mendz G.L., Kaakoush N.O., Quinlivan J.A. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women. Front Cell Infect Microbiol. 2013;3:58. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00058.
7. Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A. et al. Lower genital tract infection and endometritis: insight into subclinical pelvic inflammatory disease. Obstet Gynecol. 2002;100(3):456–460. DOI: 10.1016/S0029-7844 (02) 02118-X.
8. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod Update. 2016;22(1):116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.
9. Burd I., Balakrishnan B., Kannan S. Models of fetal brain injury, intrauterine inflammation, and preterm birth. Am J Reprod Immunol. 2012;67(4):287–294. DOI: 10.1111/j.1600-0897.2012.01110.x.
10. Aleev I.A. Puzzle of combined vaginal infections: a new look. Status Praesens. Gynecology, Obstetrics, Infertility. 2015;2(25):42–49 (in Russ.).
11. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. Curr Infect Dis Rep. 2013;15:104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
12. Pestrikova T.Yu., Yurasova E.A., Kotelnikova A.V. et al. Clinical and laboratory evaluation of the effectiveness of a personified approach to treating bacterial vaginosis and its concurrence with vulvovaginal candidiasis. Obstetrics and gynecology. 2020;3:198–202 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.3.198-202.
13. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N., Tkachenko L.V. Capacities of topical antifungal agents to treat genital candidiasis. Obstetrics and Gynecology. 2015;(11):121–125 (in Russ.).
14. Leitich H., Kiss H. Asymptomatic bacterial vaginosis and intermediate flora as risk factors for adverse pregnancy outcome. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2007;21(3):375–390. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2006.12.005.
15. Federal clinical recommendations of the ROAG "Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological secretions from the genital tract of women". M.; 2019 (in Russ.).
16. Roberts C.L., Rickard K., Kotsiou G., Morris J.M. Treatment of asymptomatic vaginal candidiasis in pregnancy to prevent preterm birth: an open-label pilot randomized controlled trial. BMC Pregnancy Childbirth. 2011;11:18. DOI: 10.1186/1471-2393-11-18.
17. Katkova N.Yu., Guseva O.N., Kachalina O.V. et al. Treatment for vaginitis in pregnancy. Obstetrics and Gynecology. 2020;4:190–194 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.4.190-194.
18. Shalepo K.V., Mihailenko T.G., Savicheva A.M. The role of bacterial biofilms in the development of chronic pathological processes in the vagina and endometrium. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(4):65–75 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD65465-75.
19. Talibov O.B. Clinical pharmacology of drugs in their intravaginal administration. Obstetrics and Gynecology. 2020;12:194–198 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.12.194-198.

20. Schwebke J.R., Lensing S.Y., Sobel J. Intravaginal metronidazole/miconazole for the treatment of vaginal trichomoniasis. Sex Transm Dis. 2013;40(9):710–714. DOI: 10.1097/01.olq.0000431069.38601.d5.
21. Karapetyan T.E., Muravyeva V.V., Ankirskaya A.S. et al. Opportunities for treating opportunistic vaginal infections during pregnancy. Gynecology. 2017;6:11–15 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696_19.6.11-15.
22. Manukhin I.B., Balan V.E., Dobrokhotova Yu.E. et al. New possibilities of therapy bacterial vaginosis: experience an antibiotic used concurrently with a prebiotic in bacterial vaginosis. Obstetrics and Gynecology. 2020;6:105–114 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.6.105-114.
23. Shikh E.V., Rebrova E.V., Knyazeva S.A., Ignatova L.M. Use of probiotics during antimicrobial pharmacotherapy: clinical and pharmacological aspects. Obstetrics and Gynecology. 2018;(3):30–36 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.3.30-36.
24. Burtin P., Taddio A., Ariburnu O. et al. Safety of metronidazole in pregnancy: a meta-analysis. Am J Obstet Gynecol. 1995;172(2Pt1):525–529. DOI: 10.1016/0002-9378 (95) 90567-7.
25. Bebneva T.N., Dikke G.B. Current features of vulvovaginal candidiasis and selection of rational therapy in pregnant and nonpregnant women. Russian journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):49–56 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-49-56.
26. Dodova E.G., Apolikhina I.A., Gorbunova E.A., Borodina E.A. Combination treatment for inflammatory diseases of the female lower genital tract. Obstetrics and Gynecology. 2015;6:129–135 (in Russ.).
27. Dolgushina V.F., Shishkova Yu.S., Grafov E.D., Kurnosenko I.V. Differentiated correction of vaginal microbiocenosis in women with nonspecific cervicovaginitis in the first pregnancy trimester. Obstetrics and Gynecology. 2020;5:139–143 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.5.139-143.
28. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. et al. Prepregnancy preparation of women with mixed vaginal dysbiosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(2):113–119 (in Russ.).
29. Peixoto F., Camargos A., Duarte G. et al. Efficacy and tolerance of metronidazole and miconazole nitrate in treatment of vaginitis. Int J Gynaecol Obstet. 2008;102(3):287–292. DOI: 10.1016/j.ijgo.2008.04.014.
30. Bitsadze V.O., Radetskaya L.S. Experience of using the local combination product containing miconazole and metronidazole for the treatment of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis in pregnant women. Gynecology. 2016;18(6):56–60 (in Russ.). DOI: 10.26442/2079-5696_18.6.56-60.
31. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Using a combination of metronidazole and miconazole in correcting vaginal dysbiosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;1(1):82–87 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-82-87.
32. Ozyurt E., Toykuliyeva M.B., Danilyans I.L. et al. Efficacy of 7-day treatment with metronidazole+miconazole (Neo-Penotran) — a triple-active pessary for the treatment of single and mixed vaginal infections. Int J Gynaecol Obstet. 2001;74(1):35–43. DOI: 10.1016/S0020-7292 (01) 00388-5.
33. Nebyshinets L.M., Krasnichenko L.S., Martinovich A.I. et al. Clinical experience with the drug "Gynocaps" in therapy of vulvovaginal candidiasis. Medical news. 2009;12:51–56 (in Russ.).
34. Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Bulgakova V.P. et al. Mixed non-specific vaginal infections: the experience with topical therapy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;(4):221–227 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-221-227.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:
Шапошникова Екатерина Викторовна — *к.м.н., доцент; доцент кафедры акушерства и гинекологии ИПО ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; ORCID iD 0000-0001-8068-0699.*
Контактная информация: *Шапошникова Екатерина Викторовна, e-mail: catrinaek@yandex.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *16.12.2020, поступила* **после рецензирования** *30.12.2020,* **принята в печать** *29.01.2021.*

ABOUT THE AUTHOR:
Ekaterina V. Shaposhnikova — *Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8068-0699.*
Contact information: *Ekaterina V. Shaposhnikova, e-mail: catrinaek@yandex.ru.* **Financial Disclosure:** *the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *16.12.2020,* **revised** *30.12.2020,* **accepted** *29.01.2021.*



DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16

Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания

Г.А. Ихтиярова[1], М.Ж. Аслонова[1], З.Ш. Курбанова[1], Д.М. Калиматова[2]

[1]БухГосМИ, Бухара, Узбекистан
[2]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена возможностям и перспективам диагностики эндометриоза с учетом современных представлений о роли генетического фактора в развитии этого заболевания. Приведены гипотезы о патогенезе и современные подходы к диагностике. Рассмотрены вопросы, касающиеся наследственной предрасположенности к развитию эндометриоза. Показано, что подавление генов-супрессоров опухолевого роста (CDKN2B, CDKN2A и ARF) и активация генов раннего (эмбрионального) развития женского репродуктивного тракта (HOXA, HOXB, WNT4) приводят к развитию метаплазии эндометрия, в результате эндометриоидные клетки приобретают способность к пролиферации. Приведены сведения о роли микроРНК в нарушениях регуляции процессов метилирования ряда генов, ассоциированных с развитием эндометриоза. Эти факторы оказывают специфическое влияние на течение и клинические проявления заболевания. Предполагают, что определенные ключевые белки, участвующие в патогенезе эндометриоза, синтез которых контролируется микроРНК, могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров эндометриоза. Их углубленное изучение позволит в дальнейшем идентифицировать новые мишени для терапевтических воздействий и будет способствовать развитию новых подходов к негормональному лечению эндометриоза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *эндометриоз, пролиферация, эндометрий, гены, полиморфизм, диагностика, эпигенетика, микроРНК.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Ихтиярова Г.А., Аслонова М.Ж., Курбанова З.Ш., Калиматова Д.М. Перспективы диагностики эндометриоза с учетом роли генетических факторов в патогенезе заболевания. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):12–16. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16.*

Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors

G.A. Ikhtiyarova[1], M.Zh. Aslonova[1], Z.Sh. Kurbanova[1], D.M. Kalimatova[2]

[1]Bukhara State Medical Institute, Bukhara, Uzbekistan
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses promising diagnostic modalities for endometriosis considering current ideas about the role of genetic factors in the pathogenesis of this condition. The hypotheses on pathogenesis and modern diagnostic approaches are addressed. The authors uncover the issues of genetic predisposition to endometriosis. The inhibition of tumor suppressor genes (CDKN2B, CDKN2 A, and ARF) and the activation of genes of early (embryonic) development of the female reproductive system (HOXA, HOXB, WNT4) lead to endometrial metaplasia. As a result, endometrial cells gain the ability to proliferate. The role of microRNA in the impaired regulation of the methylation of various genes associated with endometriosis is described. These factors specifically affect the course and clinical manifestations of endometriosis. Certain key proteins involved in the pathogenesis of endometriosis and whose synthesis is controlled by microRNA may be regarded as the diagnostic markers of endometriosis. Their in-depth study will identify novel therapeutic targets and promote the development of new non-hormonal treatment approaches to endometriosis.

KEYWORDS: *endometriosis, proliferation, endometrium, genes, polymorphism, diagnostic, epigenetics, microRNA.*

FOR CITATION: *Ikhtiyarova G.A., Aslonova M.Zh., Kurbanova Z.Sh., Kalimatova D.M. Promising diagnostic tools for endometriosis given the pathogenic role of genetic factors. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):12–16. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-12-16.*

Введение

Эндометриоз — одно из наиболее часто встречающихся гинекологических заболеваний женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, в основе которого лежит формирование эктопических очагов пролиферации эндометрия. По данным популяционных исследований Всемирного исследовательского фонда эндометриоза, в мире в настоящее время данным заболеванием страдают более 176 млн женщин в возрасте от 15 до 49 лет, т. е. до 10% женщин репродуктивного возраста [1, 2]. Частота выявления эндометриоза у женщин с бесплодием увеличивается до 30%, у пациенток с хронической тазовой болью — до 45% [2]. Болезнь негативно влияет на социальное, профессиональное и психологическое функционирование женщины.

В настоящее время эндометриоз рассматривается как дисгормональная иммунозависимая генетически обусловленная патология, для которой характерно доброкачественное разрастание ткани, сходной по морфологическому строению и функции с эндометрием, за пределами полости матки [1, 3–5]. При этом прогресс генетики и появление соответствующих технологий и методов исследования в последние десятилетия способствовали активному изучению генетической природы заболевания.

Цель обзора: изучить возможности совершенствования диагностики эндометриоза на основании данных литературы о генетических аспектах заболевания.

Этиопатогенетические теории эндометриоза

В настоящее время эндометриоз рассматривается как системный патологический процесс, в проявление которого вовлечены как анатомически близлежащие, так и отдаленные органы и системы. В связи с этим предложен термин «эндометриоидная болезнь» [4, 6, 7]. Однако этиология заболевания до сих пор не установлена, хотя предложен целый ряд гипотез: трансплантационная, метапластическая, экзогенная (токсическая), гормональная, иммунологическая, стрессовая, генетическая, эпигенетическая, инфекционная [2, 6, 8]. Ряд авторов склоняются к объяснению формирования перитонеальных эндометриотических очагов механизмом ретроградной менструации [5, 7]. Также в качестве этиопатогенетических факторов эндометриоза рассматривают целомическую метаплазию, генетические нарушения, иммунологические сдвиги, факторы окружающей среды и образ жизни женщины [6–9]. Однако ни одна гипотеза не объясняет в полной мере этиологию и патогенез возникновения различных вариантов эндометриоза.

Согласно гипотезе ретроградной менструации фрагменты эндометрия, достигающие таза посредством транстубального ретроградного потока, имплантируются в брюшину и органы брюшной полости, пролиферируют и способствуют развитию хронического воспаления с образованием спаек [10]. Полагают, что частота и объем менструальных кровотечений, наряду с генетическими факторами и, возможно, внешними влияниями, в значительной степени определяют степень фенотипической экспрессии заболевания. Это предположение подтверждается сходством гистологических характеристик ткани эндометриоидных очагов и нормальной ткани эндометрия, а также частой локализацией очагов эндометриоза на органах полости таза. В то же время нельзя не отметить, что ретроградная менструация отмечается у 90% менструирующих женщин, тогда как эндометриоз развивается только у одной из десяти женщин [5]. Более того, эта гипотеза не объясняет возникновение очагов эндометриоза вне полости таза. В связи с этим другие гипотезы возникновения очагов эндометриоза подразумевают роль таких факторов, как увеличение длительности менструального цикла, наличие очагов патологически измененного эутопического эндометрия, изменения состава перитонеальной жидкости, нарушения функции иммунной системы, повышение активности процессов ангиогенеза [7, 11, 12]. Обсуждаются и другие гипотезы развития эндометриоза, в рамках которых рассматриваются такие факторы, как нарушения эмбриогенеза, транслокация эндометрия из полости матки через маточные трубы в брюшину во время менструации или хирургических вмешательств, диссеминация фрагментов эндометрия из полости матки по кровеносным или лимфатическим сосудам, нарушения гормональной регуляции в системе гипоталамус — гипофиз — яичники [12, 13].

Высказываются предположения, основанные на результатах морфологических и иммунологических исследований, о том, что эндометриоз матки, эндометриоидные кисты яичников, ретроцервикальный эндометриоз и эндометриоз брюшины малого таза могут иметь различное происхождение. Рассматривается и роль наследственных факторов в этиологии заболевания, однако убедительные данные, свидетельствующие о наличии определенного гена, ответственного за развитие эндометриоза, до сих пор не получены [10–13].

Регуляторная (эпигенетическая) модель эндометриоза базируется на сведениях об изменениях профилей экспрессии ряда генов, обусловленных нарушениями метилирования ДНК и баланса регуляторных микроРНК [14]. В определенной степени эта гипотеза подтверждается выраженным лечебным эффектом ингибиторов деацетилазы гистонов при эндометриозе, активирующих некоторые выключенные гены [8, 15].

Роль генов в развитии эндометриоза

Выявить эндометриоз при гинекологическом обследовании довольно сложно. По данным Всемирного исследовательского фонда эндометриоза, постановка диагноза опаздывает в среднем на 7 лет, а в отдельных случаях — и на 30 лет [16]. В течение этого периода значительно снижается репродуктивный потенциал женщины, в 10% случаев формируется распространенная форма заболевания с экстрагенитальной локализацией эндометриоидных очагов [12].

В настоящее время общепризнанным методом диагностики эндометриоидной болезни является лапароскопия, хотя P. Vercellini et al. [9] считают, что нехирургические методы диагностики эндометриоза также являются достаточно надежными. Дискутируются возможности и диагностическая ценность этих подходов, в частности оценки уровней онкомаркеров и иммунологических показателей. Известно, что в крови и перитонеальной жидкости больных эндометриозом повышается концентрация онкоантигенов, в т. ч. CA-125, являющегося специфичным для аденокарциномы яичника. Показано, что специфичность этого маркера при эндометриозе составляет 97%, в то же время чувствительность очень низкая — на уровне 27% [8, 17].

Наследственная обусловленность эндометриоза оценивается на уровне примерно 50% — эти данные получены по результатам широкомасштабных исследований близнецов [6, 15]. Исследования, нацеленные на поиск генов-кандидатов, проводившиеся с целью подтверждения гипотезы генетической основы эндометриоза, в большинстве случаев не дали воспроизводимых результатов [8, 16, 18]. Тем не менее ряд авторов указывают на генетическую предрасположенность к развитию эндометриоза, феномен «семейного эндометриоза» известен практикующим гинекологам [16, 19, 20].

Результаты генетических исследований (Genome-wide association study, GWAS), в которые были включены преимущественно представители европеоидной расы американцев и австралийцев, показали, что единичные нуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism, SNP) в генах *WNT4*, *VEZT*, *ID4*, *NFE2L3*, *CDKN2BAS1*, *GREB1*,

IL1A, *ETAA1*, *FN1*, *RND3* ассоциированы с повышенным риском развития эндометриоза [13, 17, 21].

В ряде работ было установлено, что подавление генов-супрессоров опухолевого роста (*CDKN2B*, *CDKN2A* и *ARF*) и активация генов раннего (эмбрионального) развития женского репродуктивного тракта (*HOXA*, *HOXB*, *WNT4*) приводят к развитию метаплазии эндометрия. Эндометриоидные клетки приобретают способность к пролиферации, при попадании в брюшную полость они имплантируются в брюшину. При этом клеточная адгезия обеспечивается повышенной активностью кадхеринов и металлопротеиназ на фоне дефекта естественных клеток-киллеров [1, 6, 22].

Локальное воспаление брюшины, вызванное инфекционными агентами, проникающими из кишечника, или попаданием эндометриоидной ткани в брюшную полость при менструации, может вызывать активацию генов ряда цитокинов, в т. ч. фактора некроза опухоли α, интерлейкинов 4, 12 и их рецепторов. Также воспалительный процесс может способствовать нарушению регуляторной роли рецепторов прогестерона, стероидогенного белка острой фазы, ревертазы CYP2C19, супрессоров опухолевого роста *CDKN2B* и *CDKN2A*, ранних эмбриональных генов *HOXA*, *WNT4*, *GALT*. На фоне вышеперечисленных нарушений гены эстрогенов и их рецепторы гипометилированы и, следовательно, гиперактивированы [5, 8].

Эндометриоз и микроРНК

Полагают, что в нарушениях регуляции процессов метилирования ряда генов, ассоциированных с развитием эндометриоза, важную роль играет уровень регуляторной активности микроРНК [23]. МикроРНК представляют собой короткие одноцепочечные некодирующие РНК, содержащие в среднем 22 нуклеотида [24]. Эти важнейшие регуляторные молекулы способны модифицировать экспрессию генов путем спаривания с микроРНК, несущей гомологичную последовательность, вызывающую ингибирование ее транскрипции/трансляции. МикроРНК могут также непосредственно влиять на активность ДНК-метилтрансферазы или запускать модификацию гистонов, тем самым влияя на активность эпигенома.

МикроРНК участвуют в пролиферации и дифференцировке клеток, а также в ключевых процессах патогенеза ряда заболеваний — апоптозе, ангиогенезе и ремоделировании клеточного матрикса [25]. Предполагают, что определенные ключевые белки, участвующие в патогенезе эндометриоза, синтез которых контролируют микроРНК, могут рассматриваться в качестве диагностических маркеров эндометриоза [26].

Было проведено изучение экспрессии микроРНК путем сравнения их содержания в эндометриоидных тканях из эктопических очагов пациенток с эндометриозом и в нормальной ткани эндометрия здоровых женщин. Установлено, что некоторые микроРНК, такие как miR-202-3p, miR-424-5p или miR-556-3p, могут способствовать снижению ангиогенной активности, повышенный уровень которой наблюдается при эндометриоме яичника или глубоких инфильтрирующих эндометриоидных узлах [27]. Другие микроРНК, в т. ч. miR-449b-3p и miR-29c-3p, сочетаются с низкой выраженностью ремоделирования тканей, окружающих эндометриоидные очаги. Напротив, поверхностные перитонеальные эндометриоидные имплантаты характеризуются иным профилем экспрессии микроРНК — высоким потенциалом ангиогенеза.

Показаны различия в экспрессии микроРНК в зависимости от факторов, характеризующих пациентку (возраст, этническая принадлежность) и заболевание (тяжесть и вариант течения) [28]. Экспрессия этих маркеров также изменяется в течение менструального цикла, для нее характерен циркадный ритм [29].

Установленная сильная корреляция между уровнем циркулирующих и тканевых микроРНК и наличием эндометриоза позволила предложить использование этих микроРНК в качестве биомаркеров для диагностики, мониторинга заболевания или раннего выявления его рецидива [19, 26]. Однако для подтверждения возможности практического применения должны быть получены воспроизводимые результаты на большой выборке пациентов с эндометриоидным фенотипом. При этом отбор проб в процессе такого исследования должен проводиться с учетом фазы цикла и времени суток. До настоящего времени ни одно из проведенных исследований микроРНК не соответствовало этим критериям.

По мнению авторов работы [30], потенциальная роль микроРНК в патогенезе эндометриоза определяется их влиянием (в частности, miR-20a) на воспалительный процесс посредством сверхэкспрессии эстрогенов, циклооксигеназ (COX-2) и простагландина PGE2. При этом также показано влияние miR-23a, miR-23b на индукцию SF-1 [24], других микроРНК (miR-145, miR-183, miR-196b, miR-199a-5p) на пролиферацию, ангиогенез и апоптоз [25].

Имеются сообщения о наличии полиморфизма в сайте связывания LCS6 let-7 микроРНК KRAS. Этот полиморфизм был обнаружен в 31% всех случаев эндометриоза, что значительно выше, чем в общей популяции, где частота его выявления составила лишь 5,1% [26]. У женщин, несущих этот вариант KRAS, измененное связывание микроРНК сопровождается повышенной пролиферацией клеток стромы эндометрия, усилением инвазии, аномальным ростом эндометрия. Все эти процессы закономерно повышают риск развития эндометриоза [16]. Тем не менее эти результаты не были воспроизведены в более масштабных исследованиях.

Показано, что снижение уровня H19 lncRNA в эндометрии у женщин с эндометриозом повышает активность let-7 микроРНК, что в свою очередь ингибирует экспрессию Igf1r на посттранскрипционном уровне [24]. Эти изменения баланса микроРНК могут привести к снижению пролиферации стромальных клеток эндометрия, способствуя, таким образом, нарушению фертильности и развитию бесплодия.

Следует отметить, что модуляция активности микроРНК, участвующих в патогенезе эндометриоза, может рассматриваться в качестве потенциальной мишени терапевтического воздействия, в частности, это относится к таким микроРНК, как let-7 или miR-210 [23]. При оценке экспрессии микроРНК при аденомиозе была выявлена активация miR-9-1, miR-139, miR-149, miR-197, miR-326 и miR-339 [29].

Заключение

Представленный анализ данных литературы о генетике эндометриоза подтвердил роль полиморфизмов ряда генов и изменений их регуляторной активности, а также профиля экспрессии микроРНК у пациенток с эндометриозом. Определяя особенности патогенеза заболевания, указанные

факторы, безусловно, оказывают специфическое влияние на течение и клинические проявления эндометриоза. Их углубленное изучение позволит в дальнейшем идентифицировать новые мишени для терапевтических воздействий, что будет способствовать развитию новых подходов к негормональному лечению эндометриоза. Развитие этого комплекса лечебных воздействий в перспективе могло бы существенно ослабить болевой синдром и способствовало бы сохранению фертильности данной категории пациенток.

Таким образом, изучение роли наследственных (генетических) факторов в развитии эндометриоза в настоящее время находится на уровне выявления и описания корреляционных связей между характеристиками генотипа, эпигенетической регуляции и клиническими признаками болезни. Очевидно, наследственная предрасположенность к развитию этого заболевания носит многофакторный характер и пока недостаточно изучена. В этом отношении перспективным представляется проведение исследований, направленных на уточнение механизмов регуляции активности генов, потенциально ассоциированных с развитием эндометриоза, выявление роли микроРНК в подобных регуляторных воздействиях, особенностей экспрессии и метилирования этих генов, а также на оценку уровней микроРНК в периферической крови пациенток с эндометриозом.

Литература/References

1. Адамян Л.В., Салимова Д.Ф., Кондратович Л.М. Патогенетические аспекты эндометриоз-ассоциированного бесплодия. Проблемы репродукции. 2015;6:8288. DOI: 10.17116/repro201521682-88.
[Adamyan L.V., Salimova D.F., Kondratovich L.M. Pathogenetic aspects of endometriosis-associated infertility. Reproduction problems. 2015;6:82–88 (in Russ.)].
2. Веропотвелян П.Н., Бондаренко А.А., Веропотвелян Н.П. Эндометриоз: взгляд практического врача на патогенез. Медицинские аспекты здоровья женщины. 2015;9(95):23–28.
[Veropotvelyan P.N., Bondarenko A.A., Veropotvelyan N.P. Endometriosis: A Practical Physician's View of Pathogenesis. Medical aspects of women's health. 2015;9(95):23–28 (in Russ.)].
3. Баранов В.С. Эндометриоз как проблема системной генетики. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;62(1):71–78.
[Baranov V.S. Endometriosis as a problem of systemic genetics. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2013;62(1):71–78 (in Russ.)].
4. Сапрыкина Л.В., Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина О.А. Эндометриоз: Гормональная терапия с позиций патогенеза. Эффективная фармакотерапия. 2015;25:42–47.
[Saprykina L.V., Dobrokhotova Yu.E., Saprykina O.A. Endometriosis: Hormone therapy from the standpoint of pathogenesis. Effective pharmacotherapy. 2015;25:42–47 (in Russ.)].
5. Tomassetti C., D'Hooghe T. Endometriosis and infertility: insights into the causal link and management strategies. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2018;51:25–33. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2018.06.002.
6. Bulun S.E., Yilmaz B.D., Sison C. Endometriosis. Endocr Rev. 2019;40(4):1048–1079. DOI: 10.1210/er.2018-00242.
7. Маржевская В.В., Присяжная Т.С., Жамойдик В.И. и др. Молекулярно-генетические основы эндометриоза: диагностический потенциал наследуемых и экспрессируемых факторов. Журнал акушерства и женских болезней. 2018;67(3):64–73. DOI: 10.17816/JOWD67364-73.
[Marzhevskay V.V., Prisyazhnaya T.S., Zhamoydik V.I. et al. Molecular-genetic background of endometriosis: diagnostic potential of heritable and expressed factors. Journal of obstetrics and women's diseases. 2018;67(3):64–73 (in Russ.)]. DOI: 10.17816/JOWD67364-73.
8. Goulielmos G.N., Matalliotakis M., Matalliotaki C. et al. Endometriosis research in the-omics era. Gene. 2020;741:144545. DOI: 10.1016/j.gene.2020.144545.
9. Vercellini P., Vigano P., Somigliana E., Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014;10(5):261–275. DOI: 10.1038/nrendo.2013.255.
10. Guo S.W. Cancer-associated mutations in endometriosis: shedding light on the pathogenesis and pathophysiology. Hum Reprod Update. 2020;26(3):423–449. DOI: 10.1093/humupd/dmz047.
11. Bulun S.E., Wan Y., Matei D. Epithelial mutations in endometriosis: link to ovarian cancer. Endocrinology. 2019;160(3)626–638. DOI: 10.1210/en.2018-00794.
12. Ferrero S. Proteomics in the diagnosis of endometriosis: opportunities and challenges. Proteomics Clin. Appl. 2019;13(3):e1800183. DOI: 10.1002/prca.201800183.
13. Gallagher C.S., Makinen N., Harris H.R. et al. Genome-wide association and epidemiological analyses reveal common genetic origins between uterine leiomyomata and endometriosis. Nat Commun. 2019;10(1):4857. DOI: 10.1038/s41467-019-12536-4.
14. Li Y., Liu Y.D., Chen S.L. et al. Down-regulation of long non-coding RNA MALAT1 inhibits granulosa cell proliferation in endometriosis by up-regulating P21 via activation of the ERK/MAPK pathway. Mol Hum Reprod. 2019;25(1):17–29. DOI: 10.1093/molehr/gay045.
15. Shen L., Hong X., Liu Y. et al. The miR-25–3p/Sp1 pathway is dysregulated in ovarian endometriosis. J Int Med Res. 2020;48(4):300060520918437. DOI: 10.1177/0300060520918437.
16. Lagana A.S., Garzon S., Gotte M. et al. The pathogenesis of endometriosis: molecular and cell biology insights. Int J Mol Sci. 2019;20(22): E5615. DOI: 10.3390/ijms20225615.
17. Nyholt D.R., Low S.K., Anderson C.A. et al. Genome-wide association meta-analysis identifies new endometriosis risk loci. Nat Genet. 2012;44(12):1355–1359. DOI: 10.1038/ng.2445.
18. Li X., Zhang Y., Zhao L. et al. Whole exome sequencing of endometriosis identifies fre quent alterations in genes involved in cell adhesion and chromatin-remodeling complexes. Hum Mol Genet. 2014;23(22):6008–6021. DOI: 10.1093/hmg/ddu330.
19. Rahmioglu N., Nyholt D.R., Morris A.P. et al. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insights from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. Hum Reprod Update. 2014;20(5):702–716. DOI: 10.1093/humupd/dmu015.
20. Sapkota Y., Steinthorsdottir V., Morris A.P. et al. Meta-analysis identifies five novel loci associated with endometriosis highlighting key genes involved in hormone metabolism. Nat Commun. 2017;8:15539. DOI: 10.1038/ncomms15539.
21. Jiang L., Zhang M., Wang S. et al. Common and specific gene signatures among three different endometriosis subtypes. Peer J. 2020;8: e8730. DOI: 10.7717/peerj.8730.
22. Anglesio M.S., Papadopoulos N., Ayhan A. et al. Cancer-associated mutations in endometriosis without cancer. N Engl J Med. 2017;376(19):1835–1848. DOI: 10.1056/NEJMoa1614814.
23. Khalaj K., Miller J.E., Lingegowda H. et al. Extracellular vesicles from endometriosis patients are characterized by a unique miRNA-lncRNA signature. JCI Insight. 2019;4(18):128846. DOI: 10.1172/jci.insight.128846.
24. Grechukhina O., Petracco R., Popkhadze S. et al. A polymorphism in a let-7 microRNA binding site of KRAS in women with endometriosis. EMBO Mol. Med. 2012;4(3):206–217. DOI: 10.1002/emmm.201100200.
25. Li X., Zhang W., Fu J. et al. MicroRNA-451 is downregulated in the follicular fluid of women with endometriosis and influences mouse and human embryonic potential. Reprod Biol Endocrinol. 2019;17(1):96. DOI: 10.1186/s12958-019-0538-z.
26. Vanhie A., O D., Peterse D. et al. Plasma miRNAs as biomarkers for endometriosis. Hum Reprod. 2019;34(9):1650–1660. DOI: 10.1093/humrep/dez116.
27. Rekker K., Tasa T., Saare M. et al. Differentially-expressed miRNAs in ectopic stromal cells contribute to endometriosis development: the plausible role of miR-139–5p and miR-375. Int J Mol Sci. 2018;19(12):3789. DOI: 10.3390/ijms19123789.
28. Wang X., Zhang J., Liu X. et al. Long noncoding RNAs in endometriosis: Biological functions, expressions, and mechanisms. Cell Physiol. Epub. 2020, Jun 7. DOI: 10.1002/jcp.29847.
29. Zhang M., Ren C., Xiao Y. et al. Expression profile analysis of circular RNAs in ovarian endometriosis by microarray and bioinformatics. Med Sci Monit. 2018;24:9240–9250. DOI: 10.12659/MSM.913885.
30. Lai Z.Z., Yang H.L., Ha S.Y. et al. Cyclooxygenase-2 in Endometriosis. Int J Biol Sci. 2019;15(13):2783–2797. DOI: 10.7150/ijbs.35128.

ПОЛИОКСИДОНИЙ®
при неоплазии шейки матки

Методы оперативного лечения HSIL сопровождаются рецидивированием процесса в 48-62% случаев[1].
Важно проведение локальной иммуномодулирующей фармакотерапии для улучшения исходов лечения HSIL.

Включение Полиоксидония в комплексную терапию неоплазий может способствовать[1,2]:

Снижению уровня ВПЧ-нагрузки более, чем в 10 раз

Элиминации ВПЧ в 80% случаев

Снижению рецидивирования процесса в 2 раза

Полиоксидоний® - недостающее звено в комплексной терапии неоплазии!

Схема применения Полиоксидония[3]

Полиоксидоний® удобен в применении, совместим со многими лекарственными препаратами, практически не имеет противопоказаний и не вызывает привыкания.

12мг x 1 раз в день 3 дня + далее через день = 10 суппозиториев

1. И.Н. Кононова, Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Шмакова, Е.Н. Карева, Г.Н. Чистякова. Значение локальной иммунокоррекции для оптимизации терапии цервикальных интраэпителиальных неоплазий высокой степени онкогенного риска. Гинекология 2020. Том 22, №6.
2. И.Н.Кононова, Т.А.Обоскалова, Е.С.Ворошилина, Ю.В.Перцова. Значение иммуномодулирующей терапии (применение вагинальных суппозиториев) в комплексном лечении ВПЧ-ассоциированных неоплазий. Гинекология, Том 16, №5, 2015.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Полиоксидоний®.

Материал предназначен для медицинских работников. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией.

Реклама.

Petrovax

Полиоксидоний_Рекламный модуль_Гинекология_11-21

Телефон: 8 (495) 730-75-45
www.polyoxidonium.ru

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ихтиярова Гулчехра Акмаловна — *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118 , Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д.1; ORCID iD 0000-0002-2398-3711.*

Аслонова Махлиё Журабоевна — *ассистент кафедры акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д.1; ORCID iD 0000-0002-6823-2006.*

Курбанова Замира Шухратовна — *ассистент кафедры акушерства и гинекологии БухГосМИ; 200118, Узбекистан, г. Бухара, просп. Навои, д.1; ORCID iD 000-0002-5204-9274.*

Калиматова Донна Магомедовна — *к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-2487-9086.*

Контактная информация: *Аслонова Махлиё Журабоевна, e-mail: dr.makhliyo89@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *23.07.2020, поступила* **после рецензирования** *17.08.2020,* **принята в печать** *09.09.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:

Gulchekhra A. Ikhtiyarova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-2398-3711.*

Makhlie Zh. Aslonova — *Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 0000-0002-6823-2006.*

Zamira Sh. Kurbanova — *Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology, Bukhara State Medical Institute; 1, Navoi av., Bukhara, 200118, Uzbekistan; ORCID iD 000-0002-5204-9274.*

Donna M. Kalimatova — *Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2487-9086.*

Contact information: *Makhlie Zh. Aslonova e-mail: dr.makhliyo89@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *23.07.2020,* **revised** *17.08.2020,* **accepted** *09.09.2020.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22

Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников

Н.В. Артымук, О.А. Тачкова

ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее частое эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста, характеризующееся репродуктивными и метаболическими нарушениями. В патогенезе нарушения фертильности у пациенток с СПКЯ рассматриваются психологические проблемы, гипоталамо-гипофизарная дисфункция, дисфункция яичников и митохондрий, ожирение и дефицит витамина D. В обзоре рассмотрены исследования последних лет, посвященные вопросам патогенеза и подходам к лечению этого заболевания. Представлены общепризнанные подходы в лечении СПКЯ: рациональное питание, комбинированные гормональные контрацептивы, индукция овуляции с применением кломифена цитрата и/или метформина, дриллинг яичников и вспомогательные репродуктивные технологии, а также альтернативные подходы, накапливающие в настоящее время доказательства, к которым относятся фитотерапия, традиционная китайская медицина, применение витамина D, коэнзима Q, салубринала, комбинации симвастатина и метформина. Перспективным направлением в терапии этого заболевания является применение инозитолов, которые могут способствовать нормализации менструальной и репродуктивной функции (вероятно, путем воздействия на углеводный и липидный обмен), а также улучшению качества ооцитов и эмбрионов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *синдром поликистозных яичников, патогенез, лечение, мио-инозитол, индукция овуляции, дриллинг, комбинированные оральные контрацептивы, модификация образа жизни.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Артымук Н.В., Тачкова О.А. Новое о патогенезе и лечении синдрома поликистозных яичников. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):17–22. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22.*

New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome

N.V. Artymuk, O.A. Tachkova

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russian Federation

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age that is characterized by reproductive and metabolic disorders. Mental issues, hypothalamic-pituitary dysfunction, ovarian dysfunction, mitochondrial dysfunction, obesity, and vitamin D deficiency account for infertility in PCOS. This paper reviews recent studies on pathogenesis and treatment approaches to this disease. Recognized therapeutic modalities for PCOS are addressed, i.e., rational diet, combined hormonal contraceptives, ovulation induction using clomiphene citrate and/or metformin, ovarian drilling, assisted reproductive technology, and alternative approaches (e.g., herbal therapy, traditional Chinese medicine, vitamin D, coenzyme Q, salubrinal, and the combination of simvastatin and metformin). Inositols are a promising therapeutic modality that improves menstrual and reproductive function (presumably via their impact on carbonic and lipid metabolism) and the quality of oocytes and embryos.

KEYWORDS: *polycystic ovary syndrome, pathogenesis, treatment, myo-inositol, ovulation induction, drilling, combined oral contraceptives, lifestyle changes.*

FOR CITATION: *Artymuk N.V., Tachkova O.A. New about the pathogenesis and treatment of polycystic ovary syndrome. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):17–22. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-17-22.*

Введение

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) — наиболее частое эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста. Инсулинорезистентность, повышенное содержание свободных жирных кислот и ожирение являются ключевыми факторами, вызывающими метаболическую дисфункцию у женщин с СПКЯ. Более 10% женщин страдают СПКЯ, который характеризуется овуляторной дисфункцией, высоким клиническим уровнем андрогенов и поликистозом яичников. Метаболические последствия, связанные с СПКЯ, включают инсулинорезистентность, сахарный диабет 2 типа (СД2), ожирение и повышенный кардиометаболический риск [1].

Новое о патогенезе СПКЯ

Синдром поликистозных яичников проявляется репродуктивными и метаболическими нарушениями [2]. В патогенезе нарушения фертильности у пациенток с СПКЯ рассматриваются психологические проблемы,

гипоталамо-гипофизарная дисфункция, дисфункция яичников и митохондрий, ожирение и дефицит витамина D [3]. Избыток андрогенов — характерный признак СПКЯ, определяющий многие его фенотипические особенности [2].

В 2020 г. результаты целого ряда исследований позволили заключить, что изменение метаболизма составляет основу биологического механизма реализации СПКЯ. Это дополнило понимание сложного взаимодействия между метаболическим гомеостазом и репродукцией.

Так, в работе M. Dapas et al. [4] продемонстрировано, что СПКЯ имеет генетически различные репродуктивные и метаболические подтипы. Исследование Y.Y. Joo et al. [5], основанное на показателях полигенного риска, выявило общие биологические пути СПКЯ ожирения. M.J. Cox et al. [6] на экспериментальной модели СПКЯ у мышей доказали, что головной мозг и жировая ткань в первую очередь ответственны за развитие андроген-индуцированной репродуктивной дисфункции при СПКЯ. В исследовании [7] на модели СПКЯ у овец продемонстрировано, что интраназальное введение инсулина улучшает сниженный адаптивный термогенез.

B. Jobira et al. [8] установили, что неблагоприятные изменения в составе микробиома кишечника присутствуют даже у подростков с СПКЯ, независимо от наличия или отсутствия у них ожирения. Метаанализ J. Guo [9] также установил взаимосвязь между микробиомом желудочно-кишечного тракта и метаболическими нарушениями, такими как ожирение, СД2 и СПКЯ. Однако доказать связь между микробиомом кишечника и отдельными симптомами СПКЯ не удалось. Наиболее частые изменения микробиома у пациенток с СПКЯ касались следующих микроорганизмов: *Bacteroidaceae, Coprococcus, Bacteroides, Prevotella, Lactobacillus, Parabacteroides, Escherichia/Shigella* и *Faecalibacterium prausnitzii*. По результатам проведенных работ не удалось сформировать единого мнения относительно того, какие бактериальные таксоны наиболее актуальны для этого заболевания. Необходимы исследования более высокого уровня доказательств, чтобы определить, являются ли изменения микробиома следствием или причиной СПКЯ.

В исследовании Z. Liang et al. [10] анализ питания показал, что потребление пищевых волокон и витамина D при СПКЯ было значительно снижено. Кроме того, у этих пациенток впервые было обнаружено увеличение видов бактерий, продуцирующих γ-аминомасляную кислоту, включая *Parabacteroides distasonis*, *Bacteroides fragilis* и *Escherichia coli*, что положительно коррелировало с уровнями лютеинизирующего гормона (ЛГ) в сыворотке и соотношением ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). То есть дисбактериоз кишечника у женщин с СПКЯ, вероятно, связан с нейроэндокринными изменениями.

R.V. Paris et al. [11] показали, что изменения в диетическом балансе макроэлементов улучшают репродуктивную функцию на экспериментальной модели СПКЯ у мышей, не влияя, однако, на метаболические параметры. В исследовании M. Besenek et al. [12] показано, что гиперандрогения может влиять не только на биохимические параметры, но и на психологический статус пациенток. L. Tian et al. [13] выявили мутации генов андрогеновых рецепторов у пациенток с СПКЯ.

Синдром поликистозного яичника широко изучался у женщин репродуктивного возраста. Однако накопленные исследования показывают, что СПКЯ может оказывать пожизненное воздействие на многие аспекты женского здоровья: влиять на начало и течение менопаузы, а также на здоровье сердечно-сосудистой системы в пери- и постменопаузе. Более того, СПКЯ может увеличить риск развития у женщины как гинекологических, так и негинекологических злокачественных новообразований. При лечении пожилых пациенток с СПКЯ врачи должны учитывать долгосрочные последствия синдрома и уникальные потребности этих женщин [14]. Доказано, что особенности СПКЯ, а именно наличие ожирения, повышенный уровень тестостерона, сниженный уровень глобулина, связывающего половые стероиды, могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний и СД2 [15]. Более того, в настоящее время установлено, что женщины с СПКЯ имеют повышенный уровень тестостерона в начале II триместра беременности, что увеличивает риск преэклампсии [16].

Имеются данные, свидетельствующие о том, что наличие генетической предрасположенности и факторов риска внутриутробной или перинатальной жизни повышает риск развития СПКЯ у некоторых женщин. Это означает, что факторы окружающей среды, ассоциированные с риском возникновения СПКЯ, влияют на плод или младенца напрямую или опосредованно через организм матери [17].

Доказано, что СПКЯ — полигенное и многофакторное синдромное заболевание. Многие гены, связанные с СПКЯ, прямо или косвенно влияют на фертильность [18]. Генетический фактор выявляется в 70% случаев СПКЯ [19]. Показана роль генов, как считается, предрасполагающих к СПКЯ: *FBN3, DENND1A, LHCGR, THADA, C9orf3, FSHR, HMGA2, INSR, RAB5B, SUMO1P1, TOX3, YAP1, ERBB4, FSHB, GATA4, KRR1* и *RAD50* [19]. Взаимосвязь полиморфизма генов метаболизма эстрогенов цитохрома P450 *CYP11A1*, *CYP17A1*, *CYP19A1* в генезе СПКЯ не установлена [20]. Предлагается междисциплинарная стратегия для выявления взаимосвязей между генами-кандидатами, окружающей средой и заболеваемостью СПКЯ для разработки полезных экспериментальных моделей, которые позволят оценить причинные триггеры и механизмы развития заболевания [17].

Новое в диагностике и лечении СПКЯ

Диагностика СПКЯ в настоящее время основана на выявлении клинических и лабораторных проявлений гиперандрогении, оценке менструальной и репродуктивной функции, а также морфологии яичников по данным ультразвукового исследования (УЗИ) [21]. С 2018 г. согласно рекомендациям ESHRE критериями диагностики поликистозных яичников выступают выявляемое при трансвагинальном УЗИ с частотой 8 МГц число фолликулов в каждом яичнике >20 и/или объем яичников ≥10 мл при отсутствии желтого тела, кист или доминирующих фолликулов. УЗИ не следует использовать для диагностики СПКЯ у женщин с гинекологическим возрастом <8 лет (<8 лет после менархе) из-за высокой выявляемости мультифолликулярных яичников в этом возрасте [22]. Была разработана компьютерная программа для прогнозирования развития этого заболевания, основанная на определении клинико-анамнестических факторов, лабораторных и ультразвуковых маркеров. Чувствительность данного способа диагностики СПКЯ составила 70,9%, а специфичность — 75,7% [23].

Целями лечения СПКЯ являются: устранение проявлений андрогензависимой дерматопатии, нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений, восстановление овуляторного менструального цикла и фертильности, предупреждение поздних осложнений [21].

Основные общепризнанные опции при лечении СПКЯ — это рациональное питание, комбинированные оральные контрацептивы (КОК), индукция овуляции, дриллинг яичников и вспомогательные репродуктивные технологии [21]. Модификация образа жизни считается лечением первой линии, независимо от статуса фертильности [22].

Согласно российским клиническим рекомендациям (2015), подходы к лечению СПКЯ зависят от цели лечения. Так, например, первой линией терапии нарушений менструального цикла, гирсутизма и акне является монотерапия комбинированными гормональными контрацептивами (КГК) (КОК, пластырь, ринг), второй линией — метформин, который может назначаться при наличии противопоказаний или непереносимости КГК, но при этом он неэффективен при лечении акне [21, 24]. По мнению H.J. Teede et al. [25], КОК следует использовать в качестве терапии первой линии для долгосрочного ведения пациенток без репродуктивных планов. Для пациенток с СПКЯ, планирующих беременность, индукция овуляции является эффективным методом лечения бесплодия [21, 22]. При рефрактерных нарушениях овуляции могут применяться другие методы лечения, включая прием инозитола, двусторонний дриллинг яичников для стимуляции овуляции, а также вспомогательные репродуктивные технологии [25].

Лечение гирсутизма в соответствии с российскими клиническими рекомендациями (2015) включает низкодозированные КГК (содержащие либо нейтральный гестаген, либо гестаген с антиандрогенным действием), антиандрогены (при неэффективности КГК), спиронолактон в дозе 50–100 мг/сут и эпиляцию (фото-, лазер и т. д.) [21, 26].

Поскольку ни один из современных методов лечения не позволяет вылечить СПКЯ, пожизненная терапия по-прежнему остается основной стратегией лечения, однако продолжается поиск альтернативных методов воздействия на симптомы этого заболевания [25].

Активно изучаются возможности фитотерапии при СПКЯ [26–29], в т. ч. традиционной китайской медицины (ТКМ) [27, 28], а также различных витаминов и биологически активных добавок (БАД) [29–37]. Опубликован положительный опыт применения Vitex Agnus Castus у пациенток с СПКЯ после проведения лапароскопического овариального дриллинга. Назначение этого препарата позволяет предупредить повышение уровня пролактина в послеоперационном периоде и увеличить частоту наступления беременности [27].

Показана эффективность отвара Cangfu Daotan при СПКЯ и ожирении. Применение отвара способствовало коррекции липидного обмена, секреции половых гормонов и уменьшению воспалительного ответа, а также увеличению экспрессии OATP2B1 и OATP3A1 [28].

В исследовании Y. Xu et al. [29] на экспериментальной модели показана протекторная в отношении развития СПКЯ способность формулы FTZ (ТКМ), обусловленная модулированием адипонектин-опосредованных механизмов.

Применение корицы в виде БАД в исследовании [30] значительно снижало показатели инсулинорезистентности (HOMA-IR) у женщин с СПКЯ, т. е. потребление корицы может рассматриваться как безопасная и полезная рекомендация при инсулинорезистентности [30].

Хотя доказано, что у женщин с СПКЯ уровень витамина D в сыворотке крови ниже, чем у здоровых женщин [31], данные об эффективности применения добавок витамина D при СПКЯ противоречивы. Так, в рандомизированном клиническом исследовании [32] не установлено значительного влияния на метаболические и эндокринные параметры при СПКЯ применения добавок витамина D, за исключением снижения уровня глюкозы при проведении пробы на толерантность к глюкозе. V. Ostadmohammadi et al. [33] показали, что совместное назначение витамина D и пробиотика в течение 12 нед. женщинам с СПКЯ способствует улучшению параметров психического здоровья, снижению уровня андрогенов в сыворотке крови. Для подтверждения полученных данных требуется проведение дальнейших исследований в этом направлении.

В настоящее время зарегистрировано исследование [34], которое проводится с целью оценки влияния коэнзима Q10 на метаболизм глюкозы, липидный профиль и биомаркеры воспаления у женщин с СПКЯ. Учитывая, что коэнзим Q10 — жирорастворимый природный витамин с непрерывным циклом окисления и восстановления — является эффективным антиоксидантом, предполагают, что он может защитить яичники от окислительного стресса при СПКЯ.

Опубликованы результаты исследования комбинированного лечения симвастатином и метформином. Показано, что данная комбинация более эффективна при лечении СПКЯ, чем только метформин, о чем свидетельствует значительное снижение уровня общего тестостерона, соотношения ЛГ/ФСГ и холестерина ЛПНП [35].

В систематический обзор, проведенный S. Arentz et al. [36], вошли 24 исследования (1406 женщин), в которых изучались семь пищевых добавок и четыре растительных лекарства. Не получено доказательств улучшения менструального цикла при применении кальция в сочетании с витамином D по сравнению с метформином, а также уменьшения частоты аменореи при применении *Camellia sinensis* по сравнению с плацебо.

Метаанализ [37] показал, что метформин может быть более эффективным в увеличении частоты живорождений, чем плацебо, однако качество доказательств было довольно низким. При сравнении метформина с кломифена цитратом данные о живорождении были неубедительными, при этом результаты зависели от индекса массы тела пациентки. Частота наступления клинической беременности и овуляции была выше у пациенток, которые получали кломифена цитрат, чем у получавших метформин, что делает кломифена цитрат более предпочтительным для индукции овуляции у пациенток с СПКЯ. Частота наступления клинической беременности и овуляции была выше у пациенток, получавших комбинированную терапию кломифена цитратом в сочетании с метформином, чем у получавших монотерапию кломифена цитратом, однако неизвестно, приводит ли комбинированная терапия к увеличению живорождений. В данный метаанализ были включены два исследования эффективности D-хиро-инозитола (DCI) при СПКЯ, но количество женщин в анализе было небольшим и сделать какие-либо выводы на основании имеющихся данных, по заключению авторов, было невозможно [37]. Метаанализ 13 исследований, проведенных с участием 1472 субфертильных женщин с СПКЯ, также не показал эффективности инозитола в отношении увеличения частоты клинической беременности и живорождений [38].

По мнению B. Banaszewska et al. [39], убедительные доказательства эффективности инозитола у пациенток с СПКЯ еще не получены. Тем не менее в течение последних лет в литературе стали накапливаться данные об эффективности обеих форм инозитолов при СПКЯ [40–50].

Мио-инозитол (MI) и DCI являются вторичными посредниками инсулина и участвуют в продукции ФСГ, регулируя процесс овуляции. Тканеспецифическое соотношение MI/DCI модулируется инсулином через ароматазу и изменяется при инсулинорезистентности с уменьшением эпимеризации MI в DCI в чувствительных к инсулину тканях. В яичниках соотношение MI/DCI равно 100:1, но у женщин с гиперинсулинемией и СПКЯ оно резко снижается под действием инсулин-стимулированной эпимеразы (рис. 1) [40].

В России доступна БАД Актиферт-Гино, представляющая собой комбинацию фракций MI и DCI в оптимальном соотношении 40:1 с фолиевой кислотой. Она улучшает женскую фертильность, восстанавливает чувствительность тканей к инсулину, активирует липидный обмен, снижает гиперандрогению при СПКЯ, уменьшает симптомы предменструального синдрома, снижает тревожность и аппетит, восстанавливает менструальный цикл и овуляцию, повышает качество яйцеклеток и частоту наступления беременности. Недавно было показано, что инозитолы (MI и DCI) являются эффективной и безопасной альтернативой при лечении СПКЯ, поскольку обе изоформы способны противодействовать последствиям инсулинорезистентности. В то время как DCI способствует повышению активности инсулина главным образом вне яичников, MI проявляет специфические эффекты в яичниках, в основном за счет модуляции метаболизма глюкозы и передачи сигналов ФСГ [41].

Инозитол доказал свою эффективность при СПКЯ, улучшая метаболизм и гормональный фон, а также восстанавливая спонтанную овуляцию [41].

В исследование J. Pundir [42] было включено 362 женщины с СПКЯ, которые принимали инозитолы (257 — MI, 105 — DCI), плацебо (179) и метформин (60). Прием инозитола был связан со значительным улучшением частоты овуляции (ОР 2,3; 95% ДИ 1,1–4,7; I2 75%) и увеличением частоты регулярных менструальных циклов (ОР 6,8; 95% ДИ 2,8–16,6; I2 0%) по сравнению с плацебо.

В исследовании на 43 пациентках с СПКЯ показано, что MI и DCI в сочетании с диетой, по-видимому, способствуют снижению массы тела и уменьшению жировой массы с небольшим увеличением доли безжировой массы, и это лечение вносит значительный вклад в восстановление регулярности менструального цикла [43].

В работе M. Shokrpour et al. [44] прием MI по сравнению с метформином в течение 12 нед. женщинами с СПКЯ положительно влиял на гликемический профиль, уровень триглицеридов и холестерина ЛПОНП, а также на экспрессию гена *PPAR*-γ [44].

F. Fruzzetti et al. [45] оценили эффективность лечения α-липоевой кислотой в сочетании с MI (2000 мг + 800 мг в день) у 57 женщин с СПКЯ и олигоаменореей. В целом эта комбинация оказалась полезной в качестве долгосрочной терапии у женщин с СПКЯ, обеспечивая нормализацию менструального цикла и уровня инсулина с хорошей переносимостью.

P. Merviel et al. [40] показали, что прием MI в дозе 4 г в день (по 2 г 2 р/день) за 3 мес. до стимуляции яичников эффективен для нормализации функции яичников, улучшения качества ооцитов и эмбрионов при СПКЯ. Тем

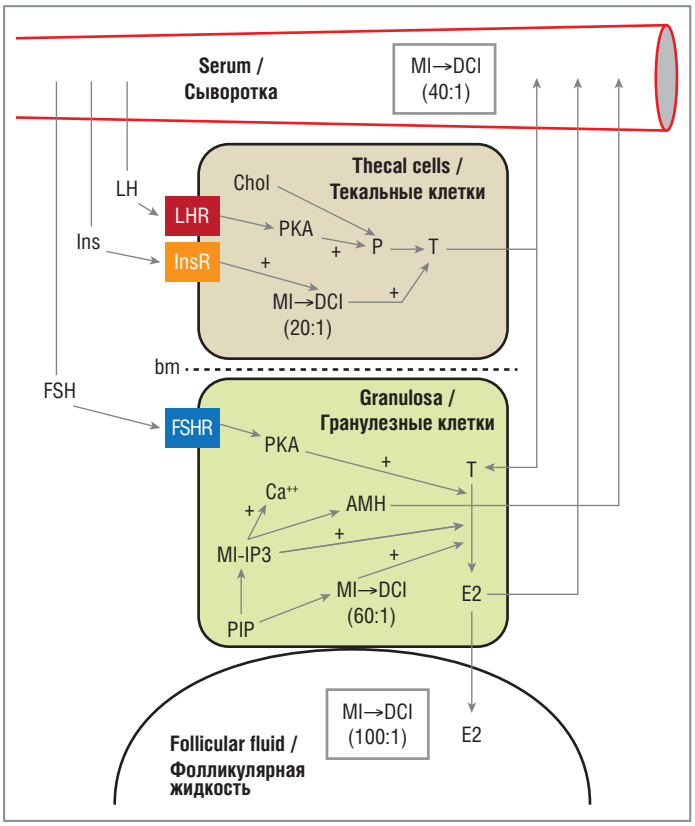


Рис. 1. Роль мио-инозитола в яичниках [40]
MI — мио-инозитол, DCI — D-хиро-инозитол, (40:1) — соотношение MI/DCI, Chol — холестерин, LHR — рецептор ЛГ, PKA — протеинкиназа A, P — прогестерон, T — тестостерон, Ins — инсулин, InsR — рецептор инсулина, bm — базальная мембрана, PIP — фосфоинозитидфосфат, IP3 — инозитидтрифосфат, AMH — антимюллеров гормон, E2 — эстрадиол, + — стимулирующий эффект.

Fig. 1. Roles of myo-inositol in the ovary [40]
MI — myo-inositol, DCI — D-chiro-inositol, (40:1) — MI/DCI ratio, Chol — cholesterol, LHR — LH receptor, PKA — protein kinase A, P — progesterone, T — testosterone, Ins — insulin, InsR — insulin receptor, bm — basalis membrane, PIP — phospho inositide phosphate, IP3 — inositide triphosphate, AMH — anti-Müllerian hormone, E2 — estradiol, + — stimulating effect

не менее для оценки частоты наступления клинической беременности и живорождений при использовании вспомогательных репродуктивных технологий необходимы дальнейшие крупные многоцентровые рандомизированные контролируемые исследования, поскольку многие опубликованные исследования были неоднородными. Кроме того, MI представляет собой безопасную и экономичную альтернативу в лечении СПКЯ, при этом при назначении стандартной дозировки побочных эффектов не наблюдалось. Эффективность MI в улучшении качества ооцитов и эмбрионов также показана в работе [47].

Заключение

Таким образом, проведенный обзор литературы свидетельствует об изменении представлений о патогенезе развития СПКЯ и формировании новых направлений в лечении этого заболевания, набирающих доказательную базу. Перспективным направлением в терапии СПКЯ является применение инозитола, который способствует нормализации менструальной и репродуктивной функции, вероятно, путем воздействия на углеводный и липидный обмен, а также улучшению качества ооцитов и эмбрионов.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «ЮФЛ» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "UFL" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. Abdalla M., Deshmukh H., Atkin S.L. et al. miRNAs as a novel clinical biomarker and therapeutic targets in polycystic ovary syndrome (PCOS): a review. Life Sci. 2020;259:118174. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.118174.
2. Visser J.A. The importance of metabolic dysfunction in polycystic ovary syndrome. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(2):77–78. DOI: 10.1038/s41574-020-00456-z.
3. Lentscher J.A., Slocum B., Torrealday S. Polycystic Ovarian Syndrome and Fertility. Clin Obstet Gynecol. 2021;64(1):65–75. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000595.
4. Dapas M., Lin F.T.J., Nadkarni G.N. et al. Distinct subtypes of polycystic ovary syndrome with novel genetic associations: An unsupervised, phenotypic clustering analysis. PLoS Med. 2020;17(6):e1003132. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003132.
5. Joo Y.Y., Actkins K., Pacheco J.A. et al. A polygenic and phenotypic risk prediction for polycystic ovary syndrome evaluated by phenome-wide association studies. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(6):1918–1936. DOI: 10.1210/clinem/dgz326.
6. Cox M.J., Edwards M.C., Paris V.R. et al. Androgen action in adipose tissue and the brain are key mediators in the development of PCOS traits in a mouse model. Endocrinology. 2020;161(7):bqaa061. DOI: 10.1210/endocr/bqaa061.
7. Siemienowicz K., Rae M.T., Howells F. et al. Insights into manipulating postprandial energy expenditure to manage weight gain in polycystic ovary syndrome. iScience. 2020;23(6):101164. DOI: 10.1016/j.isci.2020.101164.
8. Jobira B., Frank D.N., Pyle L. et al. Obese adolescents with PCOS have altered biodiversity and relative abundance in gastrointestinal microbiota. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(6):e2134–e2144. DOI: 10.1210/clinem/dgz263.
9. Guo J., Shao J., Yang Y. et al. Gut microbiota in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review. Reprod Sci. 2021 Jan 6. DOI: 10.1007/s43032-020-00430-0. Online ahead of print.
10. Liang Z., Di N., Li L., Yang D. Gut microbiota alterations reveal potential gut-brain axis changes in polycystic ovary syndrome. J Endocrinol Invest. 2021 Jan 2. DOI: 10.1007/s40618-020-01481-5. Epub ahead of print.
11. Paris R.V., Samantha M., Solon-Biet S.M. et al. Defining the impact of dietary macronutrient balance on PCOS traits. Nat Commun. 2020;11(1):5262. DOI: 10.1038/s41467-020-19003-5.
12. Besenek M., Gurlek B. Hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome affects psychological well-being of adolescents. J Obstet Gynaecol Res. 2021;47(1):137–146. DOI: 10.1111/jog.14444.
13. Tian L., Zou Y., Tan J. et al. Androgen receptor gene mutations in 258 Han Chinese patients with polycystic ovary syndrome. Exp Ther Med. 2021;21(1):31. DOI: 10.3892/etm.2020.9463.
14. Matevossian K., Carpinello O. Polycystic Ovary Syndrome: Menopause and Malignancy. Clin Obstet Gynecol. 2021;64(1):102–109. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000560.
15. Zhu T., Cui J., Goodarzi M.O. Polycystic Ovary Syndrome and Risk of Type 2 Diabetes, Coronary Heart Disease, and Stroke. Diabetes. 2021;70(2):627–637. DOI: 10.2337/db20-0800.
16. Valdimarsdottir R., Wikström A.K., Kallak T.K. et al. Pregnancy outcome in women with polycystic ovary syndrome in relation to second-trimester testosterone levels. Reprod Biomed Online. 2021;42(1):217–225. DOI: 10.1016/j.rbmo.2020.09.019.
17. Rodgers R.J., Suturina L., Lizneva D. et al. Is polycystic ovary syndrome a 20th Century phenomenon? Med Hypotheses. 2019;124:31–34. DOI: 10.1016/j.mehy.2019.01.019.
18. Mykhalchenko K., Lizneva D., Trofimova T. et al. Genetics of polycystic ovary syndrome. Expert Rev Mol Diagn. 2017;17(7):723–733. DOI: 10.1080/14737159.2017.1340833.
19. Khan M.J., Ullah A., Basit S. Genetic Basis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): Current Perspectives. Appl Clin Genet. 2019;12:249–260. DOI: 10.2147/TACG.S200341.
20. Беглова А.Ю., Елгина С.И., Артымук Н.В., Гордеева Л.А. Полиморфизм генов цитохромов у женщин с синдромом поликистозных яичников. Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(3):8–14. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-8-14.
[Beglova A. Yu., Yelgina S.I., Artymuk N.V., Gordeeva L.A. Polymorphisms of cytochrome genes in women with polycystic ovary syndrome. Fundamental and Clinical Medicine. 2019;4(3):8–14 (in Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-8-14.
21. Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации. М.; 2015.
[Polycystic ovary syndrome in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment). Clinical guidelines. M.; 2015 (in Russ.)].
22. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome 2018. (Electronic resource.) URL: https://www.monash.edu/__data/assets/pdf_file/0004/1412644/PCOS_Evidence-Based-Guidelines_20181009.pdf (access date: 12.20.2020).
23. Беглова А.Ю., Елгина С.И. Разработка компьютерной программы диагностики синдрома поликистозных яичников у женщин раннего репродуктивного возраста. Фундаментальная и клиническая медицина. 2020;5(1):35–45. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-35-45.
[Beglova A.Yu., Yelgina S.I. Development of a computer program for the diagnosis of polycystic ovary syndrome in women of early reproductive age. Fundamental and Clinical Medicine. 2020;5(1):35–45 (in Russ.)]. DOI: 10.23946/2500-0764-2020-5-1-35-45.
24. Адамян Л.В., Артымук Н.В., Ермакова О.А. Формуляр лекарственных средств в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
[Adamyan L.V., Artymuk N.V., Ermakova O.A. Formulary of medicines in obstetrics and gynecology. M.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.)].
25. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F. et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Hum Reprod. 2018;33(9):1602–1618. DOI: 10.1093/humrep/dey256.
26. Moini Jazani A., Nasimi Doost Azgomi H., Nasimi Doost Azgomi A., Nasimi Doost Azgomi R. A comprehensive review of clinical studies with herbal medicine on polycystic ovary syndrome (PCOS). Daru. 2019;27(2):863–877. DOI: 10.1007/s40199-019-00312-0.
27. Артымук Н.В., Устинова Т.А., Власова В.В. Опыт применения Vitex Agnus Castus в комплексе лечения пациенток с синдромом поликистозных яичников и бесплодием. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;11(2):61–64.
[Artymuk N.V., Ustinova T.A., Vlasova V.V. Experience in using Vitex Agnus Castus in the complex of treatment of patients with polycystic ovary syndrome and infertility. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2011;11(2):61–64 (in Russ.)].
28. Yi W., Li X., Chen K. et al. Effects of Cangfu Daotan Decoction on obese polycystic ovary syndrome and its mechanism. Steroids. 2021;165:108740. DOI: 10.1016/j.steroids.2020.108740.
29. Xu Y., Tang J., Guo Q. et al. Traditional Chinese Medicine formula FTZ protects against polycystic ovary syndrome through modulating adiponectin-mediated fat-ovary crosstalk in mice. J Ethnopharmacol. 2021;268:113587. DOI: 10.1016/j.jep.2020.113587.
30. Heshmati J., Sepidarkish M., Morvaridzadeh M. et al. The effect of cinnamon supplementation on glycemic control in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. J Food Biochem. 2021;45(1):e13543. DOI: 10.1111/jfbc.13543.
31. Krul-Poel Y.H.M., Koenders P.P., Steegers-Theunissen R.P. et al. Vitamin D and metabolic disturbances in polycystic ovary syndrome (PCOS): A cross-sectional study. PLoS One. 2018;13(12): e0204748. DOI: 10.1371/journal.pone.0204748.
32. Trummer C., Schwetz V., Kollmann M. et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. Eur J Nutr. 2019;58(5):2019–2028. DOI: 10.1007/s00394-018-1760-8.
33. Ostadmohammadi V., Jamilian M., Bahmani F., Asemi Z. Vitamin D and probiotic co-supplementation affects mental health, hormonal, inflammatory and oxidative stress parameters in women with polycystic ovary syndrome. J Ovarian Res. 2019;12(1):5. DOI: 10.1186/s13048-019-0480-x.

34. Liu M., Zhu H., Hu X. et al. Efficacy of coenzyme Q10 supplementation on glucose metabolism, lipid profiles, and biomarkers of inflammation in women with polycystic ovary syndrome: A protocol for a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99(46):e23130. DOI: 10.1097/MD.0000000000023130.
35. Meng J., Zhu Y. Efficacy of simvastatin plus metformin for polycystic ovary syndrome: A meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021;257:19–24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.070.
36. Arentz S., Smith C.A., Abbott J., Bensoussan A. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. BMC Complement Altern Med. 2017;17(1):500. DOI: 10.1186/s12906-017-2011-x.
37. Morley L.C., Tang T., Yasmin E. et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. Cochrane Database Syst Rev. 2017;11(11):CD003053. DOI: 10.1002/14651858.CD003053.pub6.
38. Showell M.G., Mackenzie-Proctor R., Jordan V. et al. Inositol for subfertile women with polycystic ovary syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2018;12(12):CD012378. DOI: 10.1002/14651858.CD012378.pub2.
39. Banaszewska B., Pawelczyk L., Spaczynski R. Current and future aspects of several adjunctive treatment strategies in polycystic ovary syndrome. Reprod Biol. 2019;19(4):309–315. DOI: 10.1016/j.repbio.2019.09.006.
40. Merviel P., James P., Bouée S. et al. Impact of myo-inositol treatment in women with polycystic ovary syndrome in assisted reproductive technologies. Reprod Health. 2021;18(1):13. DOI: 10.1186/s12978-021-01073-3.
41. Laganà A.S., Garzon S., Casarin J. et al. Inositol in Polycystic Ovary Syndrome: Restoring Fertility through a Pathophysiology-Based Approach. Trends Endocrinol Metab. 2018;29(11):768–780. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001.
42. Pundir J., Psaroudakis D., Savnur P. et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. BJOG. 2018;125(3):299–308. DOI: 10.1111/1471-0528.14754.
43. Le Donne M., Metro D., Alibrandi A. et al. Effects of three treatment modalities (diet, myoinositol or myoinositol associated with D-chiro-inositol) on clinical and body composition outcomes in women with polycystic ovary syndrome. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019;23(5):2293–2301. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17278.
44. Shokrpour M., Foroozanfard F., Afshar Ebrahimi F. et al. Comparison of myo-inositol and metformin on glycemic control, lipid profiles, and gene expression related to insulin and lipid metabolism in women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled clinical trial. Gynecol Endocrinol. 2019;35(5):406–411. DOI: 10.1080/09513590.2018.1540570.
45. Fruzzetti F., Fidecicchi T., Palla G., Gambacciani M. Long-term treatment with α-lipoic acid and myo-inositol positively affects clinical and metabolic features of polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol. 2020;36(2):152–155. DOI: 10.1080/09513590.2019.1640673.
46. Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients. Gynecol Endocrinol. 2017;33(1):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
47. Gupta D., Khan S., Islam M. et al. Myo-Inositol's Role in Assisted Reproductive Technology: Evidence for Improving the Quality of Oocytes and Embryos in Patients With Polycystic Ovary Syndrome. Cureus. 2020;12(5):e8079. DOI: 10.7759/cureus.8079.
48. Genazzani A.D. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. Reprod Biomed Online. 2016;33(6):770–780. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024.
49. Muscogiuri G., Palomba S., Laganà A.S., Orio F. Current Insights Into Inositol Isoforms, Mediterranean and Ketogenic Diets for Polycystic Ovary Syndrome: From Bench to Bedside. Curr Pharm Des. 2016;22(36):5554–5557. DOI: 10.2174/1381612822666160720160634.
50. Gateva A., Unfer V., Kamenov Z. The use of inositol (s) isomers in the management of polycystic ovary syndrome: a comprehensive review. Gynecol Endocrinol. 2018;34(7):545–550. DOI: 10.1080/09513590.2017.1421632.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Артымук Наталья Владимировна — *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии им. проф. Г.А. Ушаковой ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; ORCID iD 0000-0001-7014-6492*.
Тачкова Ольга Анатольевна — *к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; 650029, Россия, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а; ORCID iD 0000-0002-6537-3460*.
Контактная информация: *Артымук Наталья Владимировна, e-mail: artymuk@gmail.com*. **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах*. **Конфликт интересов** *отсутствует*. **Статья поступила** *11.01.2021, поступила* **после рецензирования** *22.01.2021,* **принята в печать** *29.01.2021*.

ABOUT THE AUTHORS:
Natalia V. Artymuk — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Prof. G.A. Ushakova Department of Obstetrics & Gynecology, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7014-6492*.
Olga A. Tachkova — *Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Hospital Therapy & Clinical Pharmacology, Kemerovo State Medical University; 22A, Voroshilov str., Kemerovo, 650029, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6537-3460*.

Contact information: *Natalia V. Artymuk, e-mail: artymuk@gmail.com*. **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *11.01.2021,* **revised** *22.01.2021*, **accepted** *29.01.2021*.

Актиферт ®

zaberemenet.com

- ***Актиферт-Гино:*** единственная в России комбинация мио-инозитола и d-хиро-инозитола в соотношении 40:1, которая рекомендована как наиболее эффективная для восстановления овуляции при СПКЯ и нормализации свободного тестостерона, прогестерона, эстрогена и соотношения ЛГ/ФСГ[1]

- ***Актиферт-Андро:*** первое в России сочетание мио-инозитола, N-ацетилцистеина, селена, цинка, карнитина, фолиевой кислоты и витамина Е для улучшения мужской фертильности. Применяется при астено-, олиго- и тератозооспермии[2]

- ***Актиферт-Гель:*** уникальный гель с мио-инозитолом для улучшения качества цервикальной слизи и коэффициента разжижения спермы во влагалище для повышения подвижности сперматозоидов[3]

УЛУЧШАЕТ ФЕРТИЛЬНОСТЬ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН

Всегда в наличии на

apteka.ru

1. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2019 Jun;23(12):5512-5521.
2. Effect of Myoinositol and Antioxidants on Sperm Quality in Men with Metabolic Syndrome. Int J Endocrinol. 2016;2016:1674950.
3. Treating Woman with Myo-Inositol Vaginal Suppositories Improves Partner's Sperm Motility and Fertility. Int J Endocrinol. 2016; 2016: 7621942.

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

На правах рекламы

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-23-30

Особенности васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте на фоне химиотерапии

Ю.Э. Доброхотова[1], Е.И. Боровкова[1], А.М. Арутюнян[1], С.Ж. Данелян[2], Е.М. Малышева[2], Н.В. Жарков[2,3], Т.Н. Аксенова[2]

[1]ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[2]ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ», Москва, Россия
[3]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *изучить процесс васкулогенеза и ангиогенеза в плацентах на фоне химиотерапии.*

Материал и методы: *исследована структура плацент 57 беременных в возрасте от 22 до 38 лет, разделенных на 3 группы: с проведением химиотерапии и без проведения химиотерапии и контрольную группу, которую составили здоровые беременные. Работа выполнена на срезах центральной части плацент, полученных после родоразрешения. После стандартного гистологического исследования проводилось иммуногистохимическое исследование. Для CD31, CD34 оценивали интенсивность реакции, для VEGF, VEGFR1 и VEGFR2, помимо оценки интенсивности реакции, также подсчитывали количество позитивно окрашенных клеток в 1 поле зрения, для eNOS по такой же методике определяли среднее значение позитивно окрашенных клеток отдельно в эпителиальных клетках и клетках стромы.*

Результаты исследования: *при изучении препаратов плацент женщин контрольной группы отмечалось соответствие степени созревания ворсинчатого дерева сроку гестации. В 100% плацент беременных с онкопатологией, которым проводилась химиотерапия, и 46,8% плацент беременных с онкопатологией без химиотерапии отмечалось несоответствие созревания ворсинчатого дерева сроку гестации с отставанием от гестационного срока на 2–4 нед. В результате иммуногистохимического исследования не было выявлено значимых отличий в концентрациях CD31, CD39, eNOS, VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 в ткани плацент от пациенток с онкопатологией без химиотерапии и пациенток в контрольной группе. В плацентах женщин, получавших химиотерапию, интенсивность реакции VEGF и плотность клеток с положительным окрашиванием в 2 раза превышали показатели в контрольной группе, в 11 раз была повышена активность VEGFR1 и в 1,4 раза — VEGFR2. Среднее количество клеток, экспрессирующих VEGFR1 и VEGFR2, в 1 поле зрения возросло в 1,5 и 1,7 раза соответственно. Также выявлено снижение количества CD31 (в 1,6 раза) и CD 34 (в 1,3 раза), повышение уровня eNOS в эпителии и строме ворсин в 1,4 и 1,3 раза соответственно.*

Заключение: *выявленные нами особенности иммуногистохимического распределения экспрессии VEGF и его рецепторов в ткани плацент беременных, получающих терапию цитостатиками, в определенной мере отражают процессы компенсации и нарушения функционирования системы мать — плацента — плод в условиях преплацентарной гипоксии.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *ангиогенез, васкулогенез, сосудистые факторы роста, химиотерапия, гипоксия, плацентарная недостаточность.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Ю.Э. Доброхотова, Боровкова Е.И., Арутюнян А.М. и др. Особенности васкулогенеза и ангиогенеза в плаценте на фоне химиотерапии. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):23–30. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-23-30.*

Placental vasculogenesis and angiogenesis in women undergoing chemotherapy

Yu.E. Dobrokhotova[1], E.I. Borovkova[1], A.M. Arutyunyan[1], S.Zh. Danelyan[2], E.M. Malysheva[2], N.V. Zharkov[2,3], T.N. Aksenova[2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
[2]City Clinical Hospital No. 40, Moscow, Russian Federation
[3] I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to study placental vasculogenesis and angiogenesis in women receiving chemotherapy.*

Patients and Methods: *placental structure was examined in 57 pregnant women aged 22–38 years who were subdivided into 3 groups, i.e., women with malignancies receiving or not receiving chemotherapy and healthy controls. The slices of the central part of placentas collected after childbirth were examined. Immunohistochemistry (IHC) was performed after standard histology. IHC intensity was assessed for CD31 and CD34. In addition to IHC intensity, the number of positive cells per field of view was calculated for VEGF, VEGFR1, and VEGFR2. Mean counts of positive cells separately for epithelial and stromal cells were calculated for eNOS.*

Results: *in the control group, the maturity of the placental villous tree matched the gestational age. Meanwhile, in 100% of pregnant women with malignancies receiving chemotherapy and in 46.8% of pregnant women with malignancies not receiving chemotherapy, the maturity of*

the placental villous tree was 2–4 weeks behind the gestational age. IHC revealed no significant differences in the placental concentrations of CD31, CD39, eNOS, VEGF, VEGFR1, and VEGFR2 between women with malignancies not receiving chemotherapy and the controls. In women receiving chemotherapy, IHC intensity and the number of positive cells were twice as high as in the control group. The activity of VEGFR1 and VEGFR2 was 11 times higher and 1.4 times higher, respectively, than in the control group. The mean number of cells expressing VEGFR1 and VEGFR2 per field of view increased by 1.5 times and 1.7 times, respectively. In addition, 1.6-fold reduction in CD31 level and 1.3-fold reduction in CD34 level as well as 1.4-fold increase in epithelial eNOS level and 1.3-fold increase in stromal eNOS level were revealed.
Conclusions: *our findings on IHC distribution of the expression of VEGF and its recep-tors in the placental tissue of pregnant women undergoing cytostatic chemotherapy in part illus-trate the processes of the compensation and impaired functioning of the mother-placenta-fetus system in pre-placental hypoxia.*
KEYWORDS: *angiogenesis, vasculogenesis, vascular growth factor, chemotherapy, hypoxia, placental insufficiency.*
FOR CITATION: *Yu.E. Dobrokhotova, Borovkova E.I., Arutyunyan A.M. et al. Placental vasculogenesis and angiogenesis in women undergoing chemotherapy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):23–30. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-23-30.*

Введение

Формирование плаценты — это сложный и многоэтапный процесс, полноценность которого во многом определяется васкуло- и ангиогенезом. Васкулогенез — это образование новых кровеносных сосудов из мезодермальных клеток-предшественников эндотелиальных клеток (гемангиобластов), которое начинается в конце 3-й недели гестации [1]. Ангиогенез — это образование сосудов из уже существующих структур за счет механизмов элонгации, инвагинации и капиллярного почкования [2].

Элонгация — это удлинение сосуда за счет пролиферации эндотелиальных клеток, которое представляет собой неразветвляющийся ангиогенез. Инвагинация и капиллярное почкование являются разветвляющимся ангиогенезом. При инвагинации происходит образование нового сосуда внутри просвета предыдущего за счет миграции эндотелиальных клеток, а при капиллярном почковании новая боковая ветвь сосуда формируется при помощи ее латерального роста.

Васкулогенез и ангиогенез регулируются цитокинами и факторами роста [3]. Одним из наиболее значимых является сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) [4–6]. Установлено, что рецепторы VEGFR1 и VEGFR2 экспрессируются в плацентарном синцитиотрофобласте, эндотелиальных клетках капилляров плацентарных ворсин [7, 8]. VEGF, связываясь с мембранными тирозинкиназными рецепторами VEGFR1 (нерастворимая форма), запускает каскад реакций, дающих старт ангиогенезу. Активация VEGFR2 способствует повышению сосудистой проницаемости, миграции и пролиферации эндотелиальных клеток. Установлено, что уровень VEGF увеличивается со сроком гестации и к III триместру в 5 раз превышает исходные показатели [9]. На поздних стадиях ангиогенеза макрофаги, фибробласты и гладкомышечные клетки секретируют антиангиогенные факторы, тормозящие миграцию и пролиферацию эндотелиальных клеток, обеспечивая оптимальный баланс между ангиогенезом и апоптозом эндотелиальных клеток, который необходим для нормального функционирования плаценты [10, 11].

В ходе иммуногистохимических исследований плацент было обнаружено, что VEGF и его рецепторы VEGFR1 и VEGFR2 локализуются не во всех слоях плаценты, а только в цитотрофобласте, ангиогенных клетках, клетках Гофбауэра и преэндотелиальных клетках, формирующих примитивную сосудистую сеть. На фоне гипоксии экспрессия VEGF и VEGFR1 в плаценте несколько повышается [12, 13], а экспрессия VEGFR2 снижается [14].

Тонус сосудов фетоплацентарного комплекса контролируется несколькими вазоактивными медиаторами, главным из которых является оксид азота (NO), синтезируемый под влиянием эндотелиальной синтазы (eNOS). Основное предназначение продукции NO заключается в поддержании низкой сосудистой резистентности в плацентарных артериях не только посредством паракринного эффекта, но и за счет ангиогенеза [15, 16]. Экспериментально доказано, что участие NO более значимо в процессах ангиогенеза, нежели васкулогенеза. Во II и III триместрах продукция эндотелиальной синтазы происходит в синцитиотрофобласте. Образование NO плацентарной NOS в межворсинчатом пространстве может препятствовать адгезии и агрегации тромбоцитов и способствовать расслаблению гладкомышечных клеток ворсин [17]. Иммуногистохимически было обнаружено, что в III триместре беременности троекратно повышается экспрессия eNOS в эндотелии плацентарных сосудов по сравнению с другими отделами кровеносного русла [18], eNOS индуцирует пролиферацию эндотелиальных клеток и ангиогенез. В эндотелиальных клетках VEGF индуцирует eNOS-зависимый синтез NO путем активации VEGFR1 и VEGFR2. Обнаружено, что очень высокий уровень NO может предотвратить ангиогенез, а его влияние на клеточную пролиферацию зависит от концентрации [19].

Важную роль в процессах неоваскуляризации играют ангиогенные Т-лимфоциты (CD31) [20, 21]. Они локализуются между эндотелиальными клетками кровеносных сосудов, обеспечивают клеточную адгезию и регулируют эндотелиальную проницаемость. CD31 характеризуют активность процессов ангиогенеза [22]. Маркером ранней дифференцировки клеток-предшественников гемопоэза и эндотелиальных клеток является трансмембранный белок CD34, он локализуется в ворсинках плацент и сосудистой сети [23]. Данный белок определяет сосудистую плотность, а его уровень коррелирует с процессами васкулогенеза [24]. На фоне плацентарной недостаточности, задержки роста плода и переношенной беременности уровень экспрессии CD34 в капиллярах ворсин цитотрофобласта снижается [25]. Маркеры CD34 и CD31 используются для иммуногистохимической детекции кровеносных сосудов и оценки их плотности в ткани [26].

Проведение химиотерапии во время беременности допустимо со II триместра, но сопряжено с рядом рисков [27, 28], прежде всего формированием плацентарной недостаточности. Плацента выступает в качестве биологического барьера, все химиопрепараты проникают через нее путем пассивной или облегченной диффузии и путем активного транспорта [29]. Скорость проникновения определяется молекулярным весом лекарственного препарата, его липофильностью и связью с белками-переносчиками.

Частично происходит абсорбция химиопрепаратов в тканях плаценты, что позволяет снизить концентрацию лекарства в плодовом кровотоке.

Исследований, посвященных изучению влияния химиопрепаратов на структурные и функциональные изменения в плаценте, недостаточно.

Цель исследования: изучить процесс васкуло- и ангиогенеза в плацентах на фоне химиотерапии.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование по дизайну «случай — контроль», одобренное Локальным этическим комитетом ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. Все пациентки дали информированное согласие на участие в исследовании. В исследование были включены 57 беременных. Первую группу составили 10 беременных с онкопатологией, которым проводилась химиотерапия (n=10), 2-ю группу — 32 беременные с онкопатологией без химиотерапии, 3-ю группу, контрольную, — 15 здоровых пациенток с физиологически протекающей беременностью.

Возраст пациенток 1-й группы был от 22 до 38 лет (29±3,81 года). У 2 женщин во время беременности была диагностирована лимфома Ходжкина II и IV стадии (проведено 3 и 6 курсов химиотерапии по схеме BEACOPP-14 в 29, 32, 35-ю недели гестации и в послеродовом периоде). У 6 пациенток во время беременности диагностирован плоскоклеточный неороговевающий рак шейки матки T1aN0M0–T2bN0M0, IA–IB стадии, проведено 3 курса химиотерапии по схеме: доцетаксел 75–100 мг/м^2, карбоплатин 500 мг (AUC-5) — у трех пациенток в сроки 26, 29 и 32 нед. и у остальных трех в сроки 27, 30 и 33 нед. гестации. У 2 пациенток во время беременности диагностирована светлоклеточная карцинома молочной железы T3N2M0–T4bN3M1, тройной негативный тип, проведено 2 курса химиотерапии по схеме АС доксорубицин 80 мг/м^2, циклофосфан 800 мг/м^2 у одной пациентки в сроки 22 и 25 нед. и у второй — в сроки 24 и 27 нед. гестации.

Течение беременности в группе пациенток с онкопатологией на фоне химиотерапии было физиологическим у 4 (40%) женщин. Во II–III триместрах у 3 (30%) пациенток диагностирована угроза преждевременных родов, у 3 (30%) — развилось нарушение маточно-плацентарного кровотока (НМПК) IA степени, у 2 (20%) — задержка роста плода 1-й степени, у 4 (40%) — анемия легкой и средней степени.

Во всех случаях было проведено оперативное родоразрешение путем операции кесарева сечения в сроки 32,1±2,9 нед.

Возраст беременных 2-й группы был от 22 до 39 лет (33±3,99 года). У 6 пациенток беременность протекала на фоне рака молочной железы (*in situ* (n=2); инвазивный неспецифический рак T1cN2M0–T4bN1Mx, тройной негативный тип (n=2); низкодифференцированный инфильтративный протоковый неспецифический рак T2N0M0 (n=1); апокринная карцинома T2NxMx, люминальный тип B (n=1)), при этом в 1 случае заболевание выявлено в послеродовом периоде, в остальных случаях — во время беременности. Онкоконсилиумом было принято решение родоразрешить беременных в сроки, близкие к доношенному, и назначить химиотерапию в послеродовом периоде.

У 13 пациенток во время беременности был выявлен: плоскоклеточный рак шейки матки *in situ* (n=4) и инвазивный плоскоклеточный рак шейки матки T1bNxM0–T1b2N1M0, IB–IB2 (n=9). У 2 пациенток во время беременности диагностирован светлоклеточный рак почки T1bN0M0-T2bN0M0 II стадии и еще у 2 пациенток — папиллярный переходно-клеточный рак мочевого пузыря T1NxM0. У 3 пациенток беременность наступила после консервативного лечения высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия T1aN0M0. По одной пациентке было с муцинозной цистаденокарциномой T1aN0M0, IA, высокодифференцированной эндометриоидной цистаденокарциномой T1aN0M0, аденокарциномой околоушной слюнной железы T2N2M0, лимфомой Ходжкина I стадии, папиллярным раком щитовидной железы T1aN0M0 и меланомой бедра T2aN0M0, диагностированными во время беременности. Поскольку во время беременности онкологическое заболевание не прогрессировало, онкоконсилиумом было принято решение назначить химиотерапию после родоразрешения.

Во 2-й группе течение беременности у 9 (28,1%) пациенток осложнилось анемическим синдромом, у 19 (59,4%) — угрозой преждевременных родов и плацентарной недостаточностью (НМПК IA и II степени и задержкой роста плода 2–3-й степени) в 3 (9,4%) случаях.

Роды в срок и через естественные родовые пути произошли у 13 (40,6%) пациенток, путем операции кесарева сечения — у 19 (59,4%). Средний срок оперативного родоразрешения составил 37,8±2,19 нед.

Третью, контрольную, группу составили 15 здоровых женщин с физиологически протекающей беременностью в возрасте от 23 до 37 лет (29,0±4,1 года). Все были родоразрешены влагалищным путем в срок 39,6±1,4 нед.

Морфологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследование проводилось на базе отделения патоморфологии ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ». После родоразрешения из центральной части плаценты вырезали участок размером 2×2 см и фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. После стандартной парафиновой проводки изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином Майера и эозином. После стандартного гистологического исследования проводили ИГХ-исследование на депарафинированных срезах толщиной 4–5 мкм. Депарафинирование, демаскировку антигеном и ИГХ-исследования проводили по стандартным протоколам с использованием автостейнера Leica Bond Max. В качестве первичных антител использовали мышиные моноклональные антитела к CD31 (клон JC70, Cell Marque, разведение 1:100), CD34 (клон QBEnd/10, Cell Marque, разведение 1:100), VEGF (клон C12, Cloud-Clone Corp., разведение 1:100) и кроличьи поликлональные антитела к VEGFR1 (GeneTex, разведение 1:100), VEGFR2 (GeneTex, разведение 1:100) и eNOS (Cloud-Clone Corp., разведение 1:100). После проведения ИГХ-реакции ядра клеток докрашивали гематоксилином Майера.

Оценку ИГХ-реакции проводили с использованием полуколичественных и количественных методов. Для CD31, CD34 оценивали интенсивность реакции по шкале от 0 до 3 баллов (0 баллов — реакция отсутствует, 1 балл — слабая реакция, 2 балла — умеренная реакция, 3 балла — выраженная реакция) — это объективная оценка, она проводится с помощью автоматизированной аппаратуры (микроспектрофотометры, денситометры) с использованием единого принципа измерения по закону Ламберта — Бэра на основе поглощения света. Для VEGF, VEGFR1 и VEGFR2, помимо оценки интенсивности реакции, также

подсчитывали количество позитивно окрашенных клеток в 1 поле зрения (при увеличении 200). Подсчет позитивно окрашенных клеток выполняли в 10 полях зрения при увеличении 200 и рассчитывали среднее арифметическое. Для eNOS по такой же методике определяли среднее значение позитивно окрашенных клеток отдельно в эпителиальных клетках и клетках стромы.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics 25 (IBM, США). Рассчитывали средние значения, стандартное отклонение, стандартную ошибку среднего, 95% доверительный интервал. Так как распределение показателей соответствовало нормальному, для определения различий между группами использовали Т-критерий Стьюдента и критерий χ^2. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Материалом для морфологического исследования служили участки центральной части плацент, полученных от 42 женщин с онкологическими заболеваниями и 15 здоровых пациенток.

При гистологическом изучении препаратов плацент здоровых беременных (контрольная группа), окрашенных гематоксилином и эозином, отмечались соответствие степени созревания ворсинчатого дерева сроку гестации, умеренно выраженные компенсаторно-приспособительные и инволютивно-дистрофические процессы. В 10 (100%) плацентах из 1-й группы и 15 (46,8%) плацентах из 2-й группы отмечалось несоответствие созревания ворсинчатого дерева сроку гестации с отставанием от гестационного срока на 2–4 нед. При этом во всех плацентах из 1-й группы выявлялись разной степени выраженности отек стромы ворсин и широкое межворсинчатое пространство. Основную массу ворсинчатого дерева составляли ворсины крупного диаметра с небольшим количеством капилляров.

При ИГХ-исследовании гистологических препаратов плацент в структуре трофобласта и эндотелии сосудов оценивали интенсивность реакции и количество позитивно окрашенных клеток (табл. 1). Интенсивность реакции — это качественный показатель, а среднее количество клеток (плотность) — это количественный показатель, который рассчитывается по числу позитивно окрашенных клеток в 1 поле зрения.

В результате нами не было выявлено значимых отличий в концентрациях CD31, CD39, eNOS, VEGF, VEGFR1 и VEGFR2 в ткани плацент от пациенток с онкопатологией без химиотерапии и пациенток контрольной группы ($p>0,05$).

В плацентах пациенток, получавших химиотерапевтическое лечение, обнаружено значимое повышение уровня VEGF и его рецепторов. Интенсивность реакции VEGF и плотность клеток с положительным окрашиванием в 2 раза превышали показатели в контрольной группе. В 11 раз была повышена активность VEGFR1 и в 1,4 раза — VEGFR2. Среднее количество клеток, экспрессирующих VEGFR1 и VEGFR2, в 1 поле зрения возросло в 1,5 и 1,7 раза соответственно. Эти результаты могут свидетельствовать о развитии компенсаторной реакции на гипоксию [30, 31]. Гипоксия обусловлена несколькими факторами: а) как следует из ИГХ, в группе беременных с химиотерапией снижено количество CD31 и CD34, которые являются показателями ангиогенеза,

Таблица 1. Экспрессия гликопротеинов, факторов роста и их рецепторов в плаценте

Table 1. Placental expression of glycoproteins, growth factors, and their receptors

Маркер Marker	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
CD31	1,6±0,3 (1,5–2,0)	2,3±0,3 (1,5–3,0)	2,5±0,4 (2,0–3,0)
CD34	2,3±0,3 (2,0–2,5)	2,7±0,2 (2,0–3,0)	2,9±0,2 (2,5–3,0)
eNOS:			
эпителий / epithelial	3,0±0,0 (3,0–3,0)	2,5±0,3 (2,0–3,0)	2,1±0,2 (2,0–2,5)
строма / stromal	2,8±0,5 (2,0–3,0)	2,3±0,2 (2,0–3,0)	2,1±0,2 (2,0–2,5)
VEGF:			
интенсивность реакции IHC intensity	1,4±0,3 (1,0–1,5)	1,1±0,49 (0,5–2,0)	0,7±0,3 (0,5–1,0)
среднее количество клеток mean cell count	23,5±2,9 (20,0–26,4)	18,5±3,0 (24,6–32,4)	11,9±2,6 (8,0–15,3)
VEGFR1:			
интенсивность реакции IHC intensity	1,1±0,9 (0,0–2,0)	0,1±0,1 (0,0–2,5)	0,1±0,2 (0,0–0,5)
среднее количество клеток mean cell count	21,5±2,2 (19,8–24,6)	16,9±3,0 (9,9–25,4)	14,5±1,3 (12,9–15,8)
VEGFR2:			
интенсивность реакции IHC intensity	2,8±0,3 (2,5–3,0)	1,9±0,4 (1,5–3,0)	2,0±0,5 (1,5–2,5)
среднее количество клеток mean cell count	36,7±7,2 (29,4–45,5)	22,8±2,2 (18,9–42,3)	21,8±1,5 (19,9–24,1)

Примечание. *Статистическая значимость различий: между 1-й и 2-й группами во всех случаях $p>0,05$, между 2-й и 3-й, 1-й и 3-й — во всех случаях $p<0,05$.*

Note. *significance of differences: $p > 0.05$ group 1 vs. group 2; $p < 0.05$ group 2 vs. group 3 and group 1 vs. group 3.*

соответственно, на фоне лечения онкопатологии химиопрепаратами образование сосудов (ангиогенез, васкулогенез) в развивающейся плаценте не такое активное, как в здоровой плаценте; б) у беременных с онкопатологией на фоне химиотерапии выявлены НМПК в 30% случаев и анемия легкой и средней степени в 40%: НМПК может быть спровоцировано нарушенным ангиогенезом в плаценте, а анемия может быть как следствием подавления эритроцитарного ростка кроветворения вследствие химиотерапии, что является одним из частых осложнений этого лечения, так и следствием гемодилюции при беременности, что является физиологическим процессом.

Весьма интересные данные получены при анализе соотношений интенсивности экспрессии рецепторов и самого фактора роста. В нормальных плацентах при анализе иммуногистохимического распределения рецепторов по сравнению с самим фактором роста наблюдаются более низкие уровни их экспрессии для VEGFR1 и более высокие для VEGFR2. В группе пациенток с химиотерапией отношение интенсивности VEGFR1/VEGF было выше нормальных показателей в 5,5 раза, а отношение интенсивности VEGFR2/VEGF было ниже, чем в контрольной группе, в 1,4 раза (рис. 1–3).

CD31 является показателем активности процессов ангиогенеза, т. е. образования сосудов из уже имеющихся,

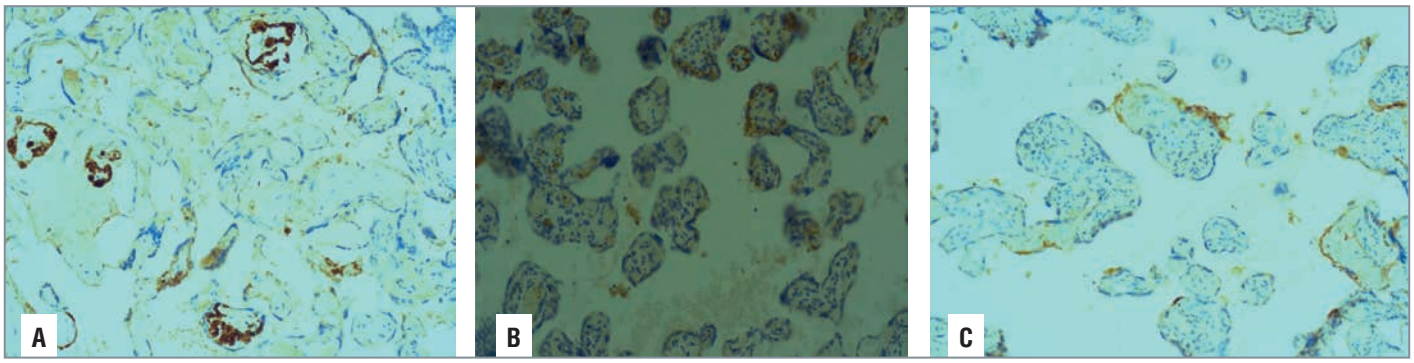


Рис. 1. Интенсивность ИГХ-реакции VEGF в тканях плацент в 1-й (A), 2-й (B) и 3-й (C) группах. ×200
Fig. 1. Placental VEGF intensity by IHC in group 1 (A), group 2 (B), and group 3 (C). × 200

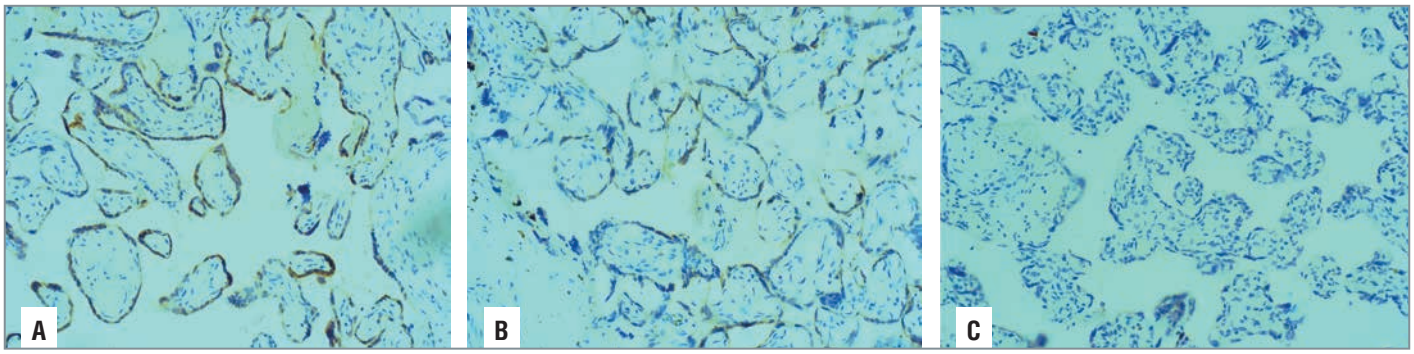


Рис. 2. Интенсивность ИГХ-реакции VEGFR1 в тканях плацент в 1-й (A), 2-й (B) и 3-й (C) группах. ×200
Fig. 2. Placental VEGFR1 intensity by IHC in group 1 (A), group 2 (B), and group 3 (C). × 200

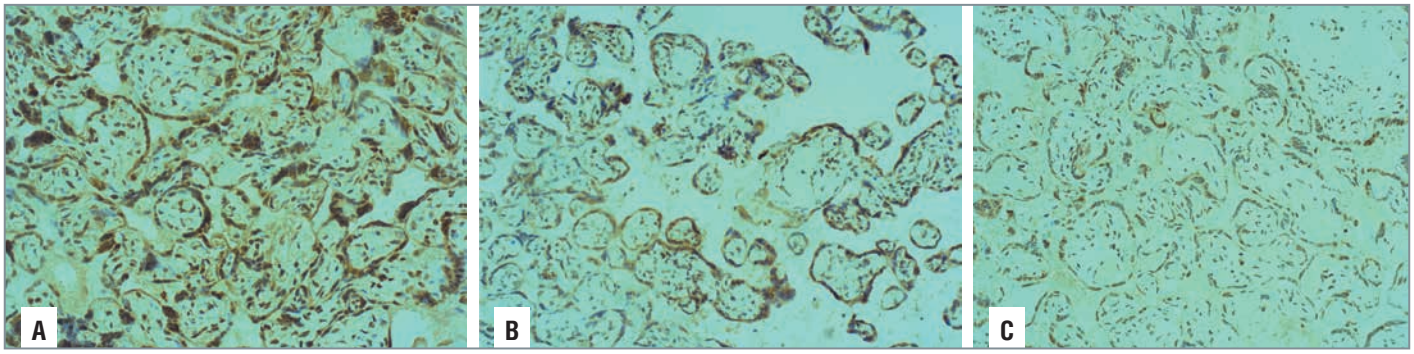


Рис. 3. Интенсивность ИГХ-реакции VEGFR2 в тканях плацент в 1-й (A), 2-й (B) и 3-й (C) группах. ×200
Fig. 3. Placental VEGFR2 intensity by IHC in group 1 (A), group 2 (B), and group 3 (C). × 200

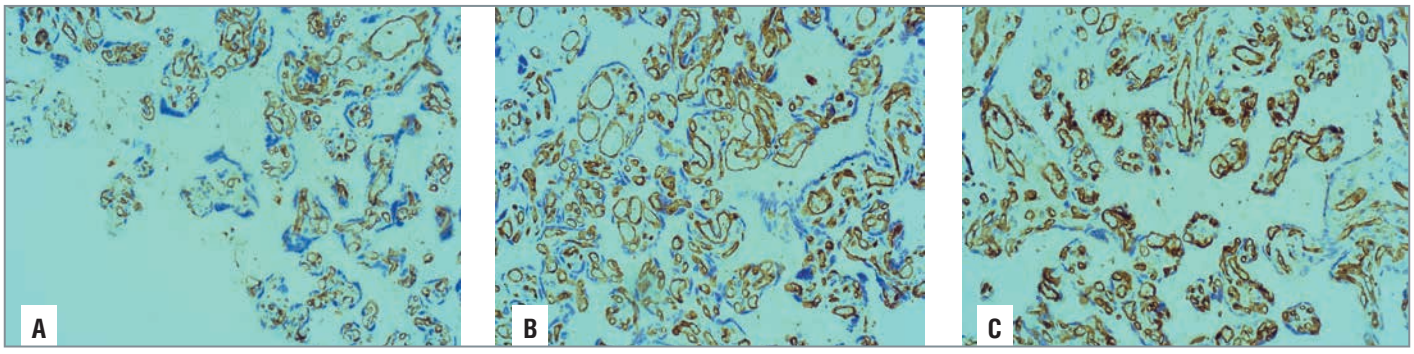


Рис. 4. Экспрессия CD31 в тканях плацент в 1-й (A), 2-й (B) и 3-й (C) группах. ×200
Fig. 4. Placental CD31 expression in group 1 (A), group 2 (B), and group 3 (C). × 200

а CD34 отражает процессы васкулогенеза. В тканях плацент от пациенток, получавших химиотерапию, по сравнению с контрольной группой выявлено снижение количества CD31 (в 1,6 раза) и CD34 (в 1,3 раза) (рис. 4, 5). Полученные результаты позволяют предположить, что химиотерапевтические средства в большей степени влияют на процесс ветвления сосудов и образования капиллярной сети, нежели на формирование сосудов *de novo*.

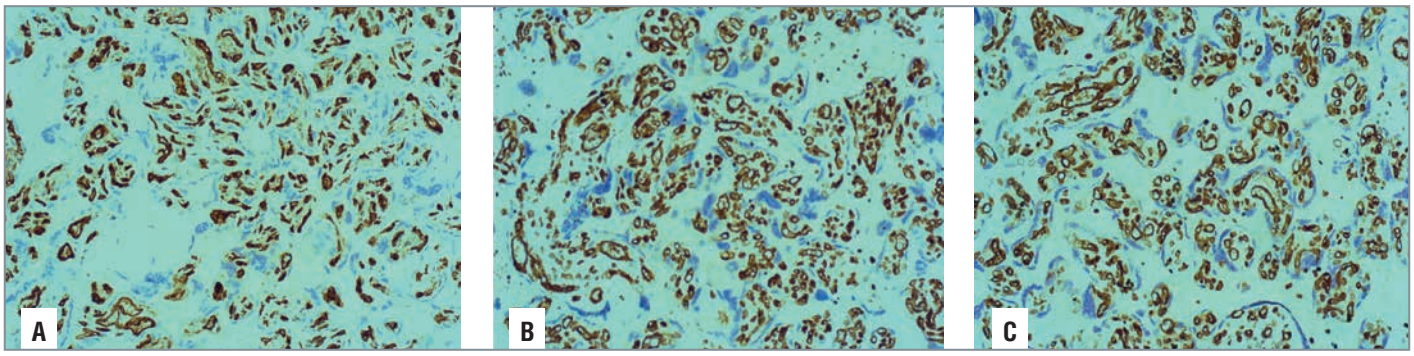


Рис. 5. Экспрессия CD34 в тканях плацент в 1-й (A), 2-й (B) и 3-й (C) группах. ×200
Fig. 5. Placental CD34 expression in group 1 (A), group 2 (B), and group 3 (C). × 200

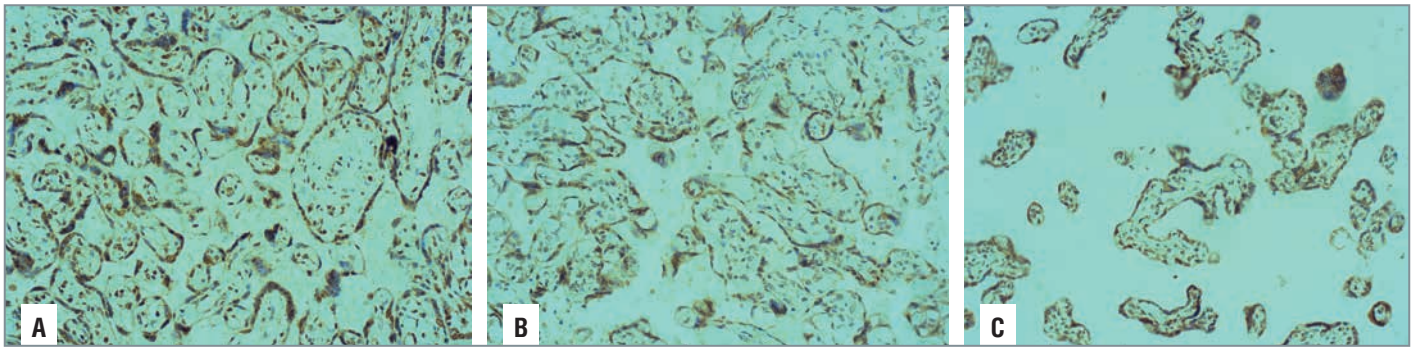


Рис. 6. Интенсивность ИГХ-реакции eNOS в тканях плацент в 1-й (A), 2-й (B) и 3-й (C) группах. ×200
Fig. 6. Placental eNOS intensity by IHC in group 1 (A), group 2 (B), and group 3 (C). × 200

Экспрессия eNOS коррелирует с увеличением содержания VEGF, поскольку только при активации рецепторов к VEGF запускаются процессы образования eNOS и синтеза NO. В тканях плацент от пациенток после химиотерапии выявлено повышение уровня eNOS в эпителии и строме ворсин в 1,4 и 1,3 раза соответственно (рис. 6).

Вопрос ангиогенеза в плаценте в условиях химиотерапии требует дальнейшего изучения с выполнением исследований, включающих большую выборку пациентов, а также влияние различных схем химиотерапии на сосудистую сеть плаценты.

Заключение

Полученные результаты иммуногистохимического исследования нормальных плацент в целом согласуются с данными литературы о распределении VEGF и его рецепторов [2]. Полученные в ходе сравнительного анализа данные свидетельствуют об отсутствии самостоятельного влияния онкологических заболеваний на процессы ангио- и васкулогенеза.

Нами установлено, что в плацентах беременных на фоне химиотерапии преобладает ангиогенез без ветвления сосудов. При этом отмечается более выраженная экспрессия VEGF и его рецепторов VEGFR2 по сравнению с нормальными плацентами. В нормальных условиях связывание VEGF с VEGFR2 активирует процессы ангиогенеза путем усиления пролиферации эндотелиоцитов и их роста. В условиях умеренной гипоксии связывание VEGF с его рецептором VEGFR2 вызывает гиперкапилляризацию промежуточных ворсин по классическому механизму обратной связи, что сопровождается выраженной экспрессией VEGF и VEGFR2 в эндотелиальных клетках сосудов ворсин. Несмотря на то, что на фоне химиотерапии создаются условия для развития преплацентарной гипоксии и выявляется сочетанное повышение экспрессии VEGF и VEGFR2, гистологическое изучение препаратов показало преобладание ангиогенеза без ветвления сосудов. Подобные изменения, по-видимому, обусловлены влиянием факторов и механизмов, препятствующих связыванию VEGF с его рецептором и, соответственно, ингибирующих характерные для гипоксии процессы ангиогенеза с ветвлением.

Выявленные нами особенности иммуногистохимического распределения экспрессии VEGF и его рецепторов в ткани плаценты беременных, получающих терапию цитостатиками, в определенной мере отражают процессы компенсации и нарушения функционирования системы мать — плацента — плод в условиях преплацентарной гипоксии.

Литература

1. Rosen L.S. VEGF-targeted therapy: therapeutic potential and recent advances. Oncologist. 2005;10:382–391. DOI: 10.1634/theoncologist.10-6-382.
2. Соколов Д.И. Васкулогенез и ангиогенез в развитии плаценты. Журнал акушерства и женских болезней. 2007;56(3):129–133.
3. Demir R. Expression of VEGF receptors VEFGR-1 and VEGFR-2, angiopoietin receptors Tie-1 and Tie-2 in chorionic villi tree during early pregnancy. Folia Histochem Cytobiol. 2009;47(3):435–445. DOI: 10.2478/v10042-009-0100-5.
4. Qin Liu, Tao Yin, Guoping Wang et al. Vascular endothelial growth receptor 1 acts as a stress-associated protein in the therapeutic response to thalidomide. Exp Ther Med. 2017;14:4263–4271. DOI: 10.3892/etm.2017.5028.
5. Seo-Ho Lee, Byung-Ju Kim, Uh-Hyun Kim. The critical role of uterine CD31 as a post-progesterone signal in early pregnancy. Reproduction. 2017;154:595–605. DOI: 10.1530/REP-17-0419.

6. Kulandavelu S., Whiteley K.J., Bainbridge S.A. et al. Endothelial NO synthase augments fetoplacental blood flow, placental vascularization, and fetal growth in mice. Hypertension. 2013;61:259–266. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201996.
7. Зубжицкая Л.Б., Кошелева Н.Г., Шаповалова Е.А. и др. Особенности состояния плацентарного барьера женщин при влиянии экзогенных и эндогенных факторов. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(5):36–47.
8. Gardner V., Madu C.O., Lu Y. Anti-VEGF therapy in cancer: a double-edged sword. Intech open science, 2017, chapter 19, 385–410. DOI: 10.5772/66763.
9. Al-Hijji J., Andolf E., Laurini R., Batra S. Nitric oxide synthase activity in human trophoblast, term placenta and pregnant myometrium. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1(1):51. DOI: 10.1186/1477-7827-1-51.
10. Manolea M.M., Gavrila O.A., Popescu F.C., Novac L. The importance of immunohistochemical evaluation of the vascular changes from the decidua and placenta in recurrent pregnancy loss. Rom J Morphol Embryol. 2012;53(2):363–368.
11. Min-cheol Kang, Seo Jin Park, Hei Jung Kim et al. Gestational loss and growth restriction by angiogenic defects in placental growth factor transgenic mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:2276–2282. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303693.
12. Krause B.J., Hanson M.A., Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. Placenta. 2011;32:797–805. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.06.025.
13. Helske S., Vuorela P., Carpen O. et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2 and 3 in placentas from normal and complicated pregnancies. Mol Hum Reprod. 2001;7(2):205–210. DOI: 10.1093/molehr/7.2.205.
14. Nevo O., Lee D.K., Caniggia I. Attenuation of VEGFR-2 expression by sFlt-1 and low oxygen in human placenta. Plos One. 2013;8(11):e81176. DOI: 10.1371/journal.pone.0081176.
15. Ramırez-Velez R., Bustamante J., Czerniczyniec A. et al. Effect of exercise training on eNOS expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta. PLoS One. 2013;8(11):e80225. DOI: 10.1371/journal.pone.0080225.
16. Mackiewicz Z., Dudek E., Glab G. et al. CD34 stem cells in normal placenta tissues and in placenta with intrauterine growth retardation. Acta medica lituanica. 2004;11(2):34–38.
17. Лысяк Д.С., Волкова Н.Н. Патофизиологические механизмы формирования плацентарной недостаточности. Дальневосточный медицинский журнал. 2012;4:134–137.
18. Sheppard C., Shaw C.E., Li Y. Endothelium-derived nitric oxide synthase protein expression in ovine placental arteries. Biol Reprod. 2001;64:1494–1499. DOI: 10.1095/biolreprod64.5.1494.
19. Волкова Е.В., Копылова Ю.В. Роль сосудистых факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности. Акушерство, гинекология, репродукция. 2013;7(2):29–33.
20. Соколов Д.И., Колобов А.В., Лесничия М.В. и др. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты. Медицинская иммунология. 2008;10(4–5):347–352.
21. Daenen L.G.M., Roodhart J.M.L., van Amersfoort M. et al. Chemotherapy enhances metastasis formation via VEGFR-1-expressing endothelial cells. Cancer Res. 2011;71(22):6976–6985. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0627.
22. Dong-bao Chen, Jing Zheng. Regulation of placental angiogenesis. Manuscript 2013. DOI: 10.1111/micc.12093.
23. Robin C., Bollerot K., Mendes S. et al. Human placenta is a potent hematopoietic niche containing hematopoietic stem and progenitor cells throughout development. Cell Stem Cell. 2009;5(4):385–395. DOI: 10.1016/j.stem.2009.08.020.
24. Ульянина Е.В., Фаткуллин И.Ф. Роль сосудистого эндотелиального фактора роста в прогнозе сосудистых нарушений у беременных с синдромом задержки развития плода. Казанский медицинский журнал. 2015;96(2):220–223.
25. Федорова М.В., Смирнова Т.Л. Иммуногистохимические различия плацент при пролонгированной и истинно переношенной беременности. Вестник Чувашского университета. 2013;3:560–563.
26. Нефедова Н.А., Харлова О.А., Данилова Н.В. и др. Маркеры ангиогенеза при опухолевом росте. Архив патологии. 2016:2:55–62.
27. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Арутюнян А.М. Ассоциированный с беременностью рак молочной железы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(4):77–81.
28. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Залесская С.А. и др. Химиотерапия во время беременности: возможности и риски. Российский вестник акушера-гинеколога. 2019;19(3):81–85.
29. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И. Акушерские риски химиотерапии во время беременности. Гинекология. 2018;6:16–19.
30. Malamitsi-Puchner A., Boutsikou T., Economou E. et al. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates. Mediators Inflamm. 2005;2005(5):293–297. DOI: 10.1155/MI.2005.293.
31. Арутюнян И.В., Кананыхина Е.Ю., Макаров А.В. Роль рецепторов VEGF-A165 в ангиогенезе. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2013;VIII(1):12–18.

References

1. Rosen L.S. VEGF-targeted therapy: therapeutic potential and recent advances. Oncologist. 2005;10:382–391. DOI: 10.1634/theoncologist.10-6-382.
2. Sokolov D.I. Vasculogenesis and angiogenesis in development of a placenta. Journal of Obstetrics and Women`s Diseases. 2007;56(3):129–133 (in Russ.).
3. Demir R. Expression of VEGF receptors VEFGR-1 and VEGFR-2, angiopoietin receptors Tie-1 and Tie-2 in chorionic villi tree during early pregnancy. Folia Histochem Cytobiol. 2009;47(3):435–445. DOI: 10.2478/v10042-009-0100-5.
4. Qin Liu, Tao Yin, Guoping Wang et al. Vascular endothelial growth receptor 1 acts as a stress-associated protein in the therapeutic response to thalidomide. Exp Ther Med. 2017;14:4263–4271. DOI: 10.3892/etm.2017.5028.
5. Seo-Ho Lee, Byung-Ju Kim, Uh-Hyun Kim. The critical role of uterine CD31 as a post-progesterone signal in early pregnancy. Reproduction. 2017;154:595–605. DOI: 10.1530/REP-17-0419.
6. Kulandavelu S., Whiteley K.J., Bainbridge S.A. et al. Endothelial NO synthase augments fetoplacental blood flow, placental vascularization, and fetal growth in mice. Hypertension. 2013;61:259–266. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.201996.
7. Zubzhitskaya L.B., Kosheleva N.G., Shapovalova E.A. et al. Status of placental barrier of women at the influence of exogenous and endogenous factors. Journal of Obstetrics and Women`s Diseases. 2015;64(5):36–47 (in Russ.).
8. Gardner V., Madu C.O., Lu Y. Anti-VEGF therapy in cancer: a double-edged sword. Intech open science, 2017, chapter 19, 385–410. DOI: 10.5772/66763.
9. Al-Hijji J., Andolf E., Laurini R., Batra S. Nitric oxide synthase activity in human trophoblast, term placenta and pregnant myometrium. Reprod Biol Endocrinol. 2003;1(1):51. DOI: 10.1186/1477-7827-1-51.
10. Manolea M.M., Gavrila O.A., Popescu F.C., Novac L. The importance of immunohistochemical evaluation of the vascular changes from the decidua and placenta in recurrent pregnancy loss. Rom J Morphol Embryol. 2012;53(2):363–368.
11. Min-cheol Kang, Seo Jin Park, Hei Jung Kim et al. Gestational loss and growth restriction by angiogenic defects in placental growth factor transgenic mice. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2014;34:2276–2282. DOI: 10.1161/ATVBAHA.114.303693.
12. Krause B.J., Hanson M.A., Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. Placenta. 2011;32:797–805. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.06.025.
13. Helske S., Vuorela P., Carpen O. et al. Expression of vascular endothelial growth factor receptors 1, 2 and 3 in placentas from normal and complicated pregnancies. Mol Hum Reprod. 2001;7(2):205–210. DOI: 10.1093/molehr/7.2.205.
14. Nevo O., Lee D.K., Caniggia I. Attenuation of VEGFR-2 expression by sFlt-1 and low oxygen in human placenta. Plos One. 2013;8(11):e81176. DOI: 10.1371/journal.pone.0081176.
15. Ramırez-Velez R., Bustamante J., Czerniczyniec A. et al. Effect of exercise training on eNOS expression, NO production and oxygen metabolism in human placenta. PLoS One. 2013;8(11):e80225. DOI: 10.1371/journal.pone.0080225.
16. Mackiewicz Z., Dudek E., Glab G. et al. CD34 stem cells in normal placenta tissues and in placenta with intrauterine growth retardation. Acta medica lituanica. 2004;11(2):34–38.
17. Lysyak D.S., Volkova N.N. Pathophysiological mechanisms of placental insufficiency. Far East Medical Journal. 2012;4:134–137 (in Russ.).

18. Sheppard C., Shaw C.E., Li Y. Endothelium-derived nitric oxide synthase protein expression in ovine placental arteries. Biol Reprod. 2001;64:1494–1499. DOI: 10.1095/biolreprod64.5.1494.
19. Volkova E.V., Kopylova Yu.V. The role of vascular growth factors in the pathogenesis of placental insufficiency. Obstetrics, gynecology and reproduction. 2013;7(2):29–33 (in Russ.).
20. Sokolov D.I., Kolobov A.V., Lesnichiya M.V. et al. Role of pro- and antiangiogenic factors in placental development. Medical immunology. 2008;10(4–5):347–352 (in Russ.).
21. Daenen L.G.M., Roodhart J.M.L., van Amersfoort M. et al. Chemotherapy enhances metastasis formation via VEGFR-1-expressing endothelial cells. Cancer Res. 2011;71(22):6976–6985. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-11-0627.
22. Dong-bao Chen, Jing Zheng. Regulation of placental angiogenesis. Manuscript 2013. DOI: 10.1111/micc.12093.
23. Robin C., Bollerot K., Mendes S. et al. Human placenta is a potent hematopoietic niche containing hematopoietic stem and progenitor cells throughout development. Cell Stem Cell. 2009;5(4):385–395. DOI: 10.1016/j.stem.2009.08.020.
24. Ul`yanina E.V., Fatkullin I.F. Vascular endothelial growth factor role in predicting vascular disorders in pregnant with fetal growth restriction syndrome. Kazan medical journal. 2015;96(2):220–223 (in Russ.).
25. Fedorova M.V., Smirnova T.L. Immunohistochemical differences in the placentas of prolonged and the true post-term pregnancy. Bulletin of the Chuvash University. 2013;3:560–563 (in Russ.).
26. Nefedova N.A., Kharlova O.A., Danilova N.V. et al. Markers of angiogenesis in tumor growth. Archive of pathology. 2016;2:55–62 (in Russ.).
27. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Arutyunyan A.M. Breast cancer associated with pregnancy. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2019;19(4):77–81 (in Russ.).
28. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Zalesskaya S.A. et al. Chemotherapy during pregnancy: opportunities and risks. Russian bulletin of obstetrician-gynecologist. 2019;19(3):81–85 (in Russ.).
29. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I. Obstetric risks of chemotherapy during pregnancy. Gynecology. 2018;6:16–19 (in Russ.).
30. Malamitsi-Puchner A., Boutsikou T., Economou E. et al. Vascular endothelial growth factor and placenta growth factor in intrauterine growth-restricted fetuses and neonates. Mediators Inflamm. 2005;2005(5):293–297. DOI: 10.1155/MI.2005.293.
31. Arutyunyan I.V., Kananykhina E. Yu., Makarov A.V. Role of VEGF-A165 receptors in angiogenesis. Cellular transplantation and tissue engineering. 2013;VIII(1):12–18 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Доброхотова Юлия Эдуардовна — *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.*
Боровкова Екатерина Игоревна — *д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.*
Арутюнян Анна Меружановна — *аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6392-5444.*
Данелян Соня Жоровна — *к.м.н., врач высшей квалификационной категории, заведующая родильным домом ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ»; 129336, Россия, г. Москва, ул. Таймырская, д. 6; ORCID iD 0000-0002-8594-6406.*
Малышева Евгения Михайловна — *к.м.н., заведующая патологоанатомическим отделением ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ»; 129301, Россия, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7; ORCID iD 0000-0003-0974-0403.*
Жарков Николай Владимирович — *к.б.н., биолог Централизованного патологоанатомического отделения ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ»; 129301, Россия, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7; ORCID iD 0000-0001-7183-0456.*
Аксенова Татьяна Николаевна — *врач-патологоанатом ГБУЗ «ГКБ № 40 ДЗМ»; 129301, Россия, г. Москва, ул. Касаткина, д. 7; ORCID iD 0000-0001-6848-0459.*
Контактная информация: *Арутюнян Анна Меружановна, e-mail: annochka21.90@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *07.12.2020,* **поступила после рецензирования** *30.12.2020,* **принята в печать** *29.01.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:
Yuliya E. Dobrokhotova — *Doct. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.*
Ekaterina I. Borovkova — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.*
Anna M. Arutyunyan — *postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6392-5444.*
Sonya Zh. Danelyan — *Cand. of Sci. (Med.), obstetrician gynecologist of the highest qualification category, Head of the Maternity Hospital, City Clinical Hospital No. 40; 6, Taimyrskaya str., Moscow, 129336, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8594-6406.*
Evgeniya M. Malysheva — *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Morbid Anatomy, City Clinical Hospital No. 40; 7, Kasatkin str., Moscow, 129301, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0974-0403.*
Nikolai V. Zharkov — *Cand. of Sci. (Biol.), biologist of the Centralized Department of Morbid Anatomy, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; morbid anatomist of the Department of Morbid Anatomy, City Clinical Hospital No. 40; 7, Kasatkin str., Moscow, 129301, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7183-0456.*
Tat'yana N. Aksenova — *morbid anatomist of the Department of Morbid Anatomy, City Clinical Hospital No. 40; 7, Kasatkin str., Moscow, 129301, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6848-0459.*
Contact information: *Anna M. Arutyunyan, e-mail: annochka21.90@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *07.12.2020,* **revised** *30.12.2020,* **accepted** *29.01.2021.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-31-35

Профилактика осложненных родов путем нормализации вагинального микробиоценоза

Л.Ю. Карахалис, Н.С. Иванцив

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *изучить влияние лактобактерий на микробиоценоз влагалища у беременных при исходном его нарушении, проявляющемся повышением pH влагалищного содержимого (ВС) выше 4,5 и патологическими вагинальными выделениями в I триместре.*

Материал и методы: *проведено проспективное исследование с участием 261 беременной, вставшей на учет на сроке до 14 нед. беременности. Первую группу составили беременные, имевшие pH ВС выше 4,5 и выделения серо-белого цвета с запахом при отсутствии в мазке «ключевых клеток» и отрицательном аминовом тесте (n=147), 2-ю группу составили беременные с pH ВС 3,8–4,5 и не предъявлявшие жалоб на выделения (n=114). В сроки скрининга (11–14, 18–21 и 30–34 нед.) и перед родами (36–41 нед.) определяли pH ВС, состав условно-патогенной флоры (УПФ) и количество лактобактерий. Беременные 1-й группы после каждого скрининга и перед родами получали курс интравагинального введения лиофилизированной культуры лактобактерий Lactobacillus casei rhamnosus Doderleini (LCR) (в целом 4 курса).*

Результаты исследования: *показано, что использование в течение гестации препарата с лактобактериями LCR способствовало снижению pH ВС с 4,9 (в 11–14 нед.) до 4,5 (в 36–41 нед.) (p=0,001). Во 2-й группе в динамике констатировали увеличение pH ВС с 4,35 до 4,7 (p=0,000). На фоне применения пробиотика с лактобактериями LCR произошло увеличение числа пациенток с выделенным штаммом L. jensenii с 9,52% до 14,96% (в 1,6 раза), во 2-й группе, где пробиотик не применялся, напротив, число беременных с выделенными L. jensenii снизилось с 14,91% до 3,51% (в 4,2 раза; p=0,000). В 1-й группе статистически значимо реже встречались аномалии родовой деятельности (p=0,0001) и преждевременный разрыв плодных оболочек (p=0,0001).*

Заключение: *проведенное исследование демонстрирует положительный опыт использования препарата, содержащего лактобактерии LCR, для снижения частоты осложнений беременности и родов, что особенно актуально для беременных, находящихся в зоне риска по развитию бактериального вагиноза.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *беременность, лактобактерии, вагинальный микробиоценоз, pH-метрия, пробиотики.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Карахалис Л.Ю., Иванцив Н.С. Профилактика осложненных родов путем нормализации вагинального микробиоценоза. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):31–35. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-31-35.*

Prevention of labor complication via the improvement of vaginal microbiocenosis

L.Yu. Karakhalis, N.S. Ivantsiv

Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to assess the effect of Lactobacilli on vaginal microbiocenosis in pregnant women with its pre-existing disturbances manifested as an increase in vaginal pH levels (>4.5) and pathological vaginal discharge in the 1st trimester of pregnancy.*

Patients and Methods: *a prospective study involved 261 pregnant women who registered their pregnancy before 14 weeks. Group 1 included 147 women with vaginal pH>4.5 and gray white smelling discharge, but no cornified squamous epithelial cells and negative whiff test. Group 2 included 114 pregnant women with vaginal pH 3.8–4.5 and no vaginal discharge. At 11–14 weeks, 18–21 weeks, 30–34 weeks, and before delivery (36–41 weeks), vaginal pH, the composition of opportunistic flora, and Lactobacilli count were evaluated. In group 1, intravaginal lyophilized culture of L. casei rhamnosus (LCR) Doderleini was prescribed after each screening and before the delivery (in total, 4 courses).*

Results: *the use of LCR preparation throughout the gestation reduced vaginal pH from 4.9 (11–14 weeks) to 4.5 (36–41 weeks) (p=0.001). In group 2, vaginal pH increased from 4.35 to 4.7 (p=0.000). In group 1 (probiotic containing LCR Lactobacilli was prescribed), the percentage of women with isolated L. jensenii strain increased by 1.6 times (from 9.52% to 14.96%). Meanwhile, in group 2 (no probiotic was prescribed), the percentage of women with isolated L. jensenii strain reduced by 4.2 times (from 14.91% to 3,51%; p=0.000). In group 1, abnormal birth activity and premature rupture of membranes were reported significantly less common (p=0.0001 and p=0.0001, respectively).*

Conclusions: *probiotic containing LCR is favorable in terms of reducing the rate of pregnancy and birth complications. This fact is of particular importance for women who are at risk of bacterial vaginosis.*

KEYWORDS: *pregnancy, Lactobacilli, vaginal microbiocenosis, pH measurement, probiotics.*

FOR CITATION: *Karakhalis L.Yu., Ivantsiv N.S. Prevention of labor complication via the improvement of vaginal microbiocenosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):31–35. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-31-35.*

Введение

Нарушения вагинального микробиоценоза во время беременности не перестают лидировать среди причин осложненных родов. Микробиоценоз влагалища находится в равновесии, пока естественная резистентность и иммунная система обеспечивают барьерную функцию [1, 2]. Любая дисфункция микрофлоры влагалища во время беременности повышает восприимчивость к различным инфекциям, передаваемым половым путем (ИППП) [3–6], а инфекции в 40% наблюдений становятся причиной преждевременных родов и других осложнений гестации [6–9].

Цель исследования: изучить влияние лактобактерий на микробиоценоз влагалища у беременных при исходном его нарушении, проявляющемся повышением pH влагалищного содержимого (ВС) выше 4,5 и патологическими вагинальными выделениями в I триместре.

Материал и методы

Проведено проспективное исследование, в которое вошла 261 беременная, наблюдавшаяся в женской консультации № 2 ГБУЗ «Родильный дом г. Краснодара». Беременных включали в исследование последовательно при соответствии их *критериям включения*: возраст 18–45 лет, срок беременности при постановке на учет до 14 нед., наличие подписанного информированного согласия и способность выполнять условия исследования. *Критериями исключения* являлись: возраст (моложе 18 и старше 45 лет), индивидуальная непереносимость используемого препарата, декомпенсированные экстрагенитальные заболевания или ИППП.

Из общего числа беременных при первой явке в женскую консультацию в сроке 10–12 нед. беременности были сформированы две группы. Первую группу составили беременные, имеющие уровень pH ВС выше 4,5 и выделения серо-белого цвета, при отсутствии в мазке «ключевых клеток» и отрицательном аминовом тесте (n=147), 2-ю группу составили беременные с pH ВС 3,8–4,5 и не предъявляющие жалоб на выделения (n=114). В соответствии с клиническими рекомендациями Российского общества акушеров-гинекологов (РОАГ, 2019) поставить диагноз «бактериальный вагиноз» при наличии только двух симптомов не представляется возможным [10]. Беременным 1-й группы после каждого скрининга и перед родами (всего 4 курса) назначали препарат Лактожиналь® (лиофилизированная культура лактобактерий *L. casei rhamnosus Doderleini* (LCR) не менее 10^8 КОЕ жизнеспособных лактобактерий; «БИОС ИНДАСТРИ», Франция), который разрешен к применению во время беременности. Механизм действия усиленных бактерий LCR в составе препарата состоит в создании сходной с физиологической среды во влагалище, их прикреплении к клеткам эпителия, создании защитной биопленки, сдерживающей размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов; улучшении местных обменных процессов и восстановлении местного иммунитета. Назначали по 1 капсуле во влагалище на ночь в течение 14 дней согласно инструкции по применению. Препарат применяется для восстановления нормальной микрофлоры при предродовой подготовке беременных женщин, относящихся к группе риска по развитию бактериального вагиноза. Увеличение pH ВС и появление патологических вагинальных выделений указывает на изменение вагинального микробиоценоза и расценено как предиктор БВ [11]. Беременным 2-й группы Лактожиналь® не назначался.

Обследование проведено согласно приказу Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н и Федеральному закону от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». В сроки скрининга (11–14, 18–21 и 30–34 нед.) и перед родами (36–41 нед.) определяли pH ВС, состав условно-патогенной флоры (УПФ) и количество лактобактерий. Определение вагинального pH (норма 3,8–4,4) проводили при помощи кольпотеста («Биосенсор АН», Россия), диапазон составлял от 3,0 до 7,0 с шагом деления 0,2, 0,3, 0,5. Условно-патогенную флору и лактобактерии изучали при помощи матрично-активированного лазерного десорбционно-ионизационного времяпролетного масс-спектрометра MALDI-ToF microflex (Bruker Daltonics Inc., США). Исследования проводили в лаборатории ГБУЗ ККБ № 2 Минздрава Краснодарского края.

Статистический анализ проведен с использованием пакета программ Statistica 10 (США, Tibco). Рассчитывали среднее (M), стандартную ошибку среднего (m). Сравнение групп проводили при помощи критерия Манна — Уитни, двухстороннего критерия Стьюдента, критерия Вилкоксона. Во всех критериях использовали общепринятый уровень статистической значимости p=0,05.

Результаты исследования

В структуре перенесенной гинекологической патологии в обеих группах лидировали воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), а также ИППП при отсутствии статистических отличий между группами (табл. 1). Следует отметить, что в обеих группах у 4,4–5,4% беременных (p=0,71) наблюдались обильные менструации, которые являются неблагоприятным фоном для воспалительных процессов.

Настоящая беременность осложнилась ОРВИ у 5,4% беременных в 1-й группе и у 3,5% — во 2-й группе. В 3 раза чаще в 1-й группе встречался отит (критерий

Таблица 1. Частота перенесенной гинекологической патологии в группах

Table 1. The history of gynecological diseases

Патология Condition	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p
ВЗОМТ / Pelvic inflammatory disease	16 (10,9%)	7 (6,1%)	0,17
Опухоли матки и придатков Uterine and adnexal tumors	8 (5,4%)	5 (4,4%)	0,71
Полипы эндометрия Endometrial polyps	8 (5,4%)	5 (4,4%)	0,71
Генитальный эндометриоз Genital endometriosis	8 (5,4%)	6 (5,3%)	0,97
Бесплодие I и II / Infertility	4 (2,7%)	3 (2,6%)	0,96
Обильные менструации Heavy menstrual bleeding	8 (5,4%)	5 (4,4%)	0,71
ИППП / Sexually transmitted infections	16 (10,9%)	11 (9,6%)	0,73
Внематочная беременность Ectopic pregnancy	1 (0,7%)	1 (0,9%)	0,85

Таблица 2. Инфекции, перенесенные во время настоящей беременности
Table 2. The history of infections during pregnancy

Патология Condition	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	p
Отит / Otitis	12 (8,2%)	3 (2,6%)	0,05
Обострение цитомегаловирусной инфекции Cytomegalovirus infection, exacerbation	8 (5,4%)	4 (3,5%)	0,46
ОРВИ / Acute respiratory viral infections	8 (5,4%)	4 (3,5%)	0,46
Обострение хронического тонзиллита Chronic tonsillitis, exacerbation	4 (2,7%)	2 (1,8%)	0,63
Обострение хронического гайморита Chronic sinusitis, exacerbation	4 (2,7%)	3 (2,6%)	0,96

Стьюдента, p=0,05). В остальных случаях отмечено обострение хронической инфекции (табл. 2). Все эти беременные наблюдались также у терапевта и инфекциониста. Перенесенные во время беременности инфекции касались верхних дыхательных путей и слюнных желез.

Число пациенток с повышенным инфекционным индексом в анамнезе (число перенесенных инфекций в течение 12 мес. в пубертате, деленное на возраст) в 1-й группе составило 24,5%, во 2-й группе — 14,0% (p=0,03).

Количественный показатель УПФ, которая характеризовалась обильным (10^6 КОЕ и более), умеренным (10^4–10^5 КОЕ) и скудным (10^3 КОЕ и менее) ростом, менялся в течение беременности в сторону уменьшения: в 1-й группе на 19,0%, во 2-й группе на 19,3% (табл. 3). При этом в 1-й группе число беременных с обильным ростом УПФ снизилось на 23,8%, а во 2-й группе, напротив, отмечен незначительный, на 4,4%, рост. При обильном росте УПФ (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*) во 2-й группе проводилась терапия аэробного вагинита в соответствии с клиническими рекомендациями [11], наметившаяся тенденция к снижению частоты выделения УПФ в обильном количестве в 1-й группе позволила использовать только препарат с лактобактериями LCR интравагинально.

Таблица 3. Показатели роста УПФ
Table 3. The growth of opportunistic flora

Наличие УПФ Growth of opportunistic flora	Срок беременности, нед. Pregnancy, weeks			
	11–14	*18–21*	*30–34*	*36–41*
1-я группа / Group 1				
Рост УПФ / Total	85 (57,8%)	57 (38,8%)	55 (37,4%)	57 (38,8%)
обильный heavy	50 (34,0%)	46 (31,3%)	30 (20,4%)	15 (10,2%)
умеренный moderate	35 (23,8%)	7 (4,8%)	21 (14,3%)	35 (23,8%)
скудный scarce	0	4 (2,7%)	4 (2,7%)	7 (4,8%)
2-я группа / Group 2				
Рост УПФ / Total	52 (45,6%)	39 (34,2%)	39 (34,2%)	30 (26,3%)
обильный heavy	9 (7,9%)*	5 (4,4%)*	14 (12,3%)	14 (12,3%)
умеренный moderate	39 (34,2%)	34 (29,8%)*	21 (18,4%)	12 (10,5%)*
скудный scarce	4 (3,5%)	0	4 (3,5%)	4 (3,5%)

** p<0,05.*

В основном УПФ в обеих группах была представлена следующими микроорганизмами (рис. 1): *Candida* (*albicans* + *glabrata*), *E. coli*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus* (*agalactiae* + *vestibularis*), *Klebsiella pneumoniae*, *Gardnerella vaginalis* и др.

Проведено сопоставление полученных результатов роста УПФ с уровнем лактобактерий, определяемых в эти же сроки (рис. 2). Исходно наиболее распространенными в обеих группах были *L. jensenii*, наличие которых, как показали исследования европейской популяции, коррелирует с уменьшением частоты бактериального вагиноза [12]. В 1-й группе на фоне беременности при использовании Лактожиналя произошло увеличение числа пациенток с выделенным штаммом *L. jensenii* с 9,5% до 15,0% (в 1,6 раза),

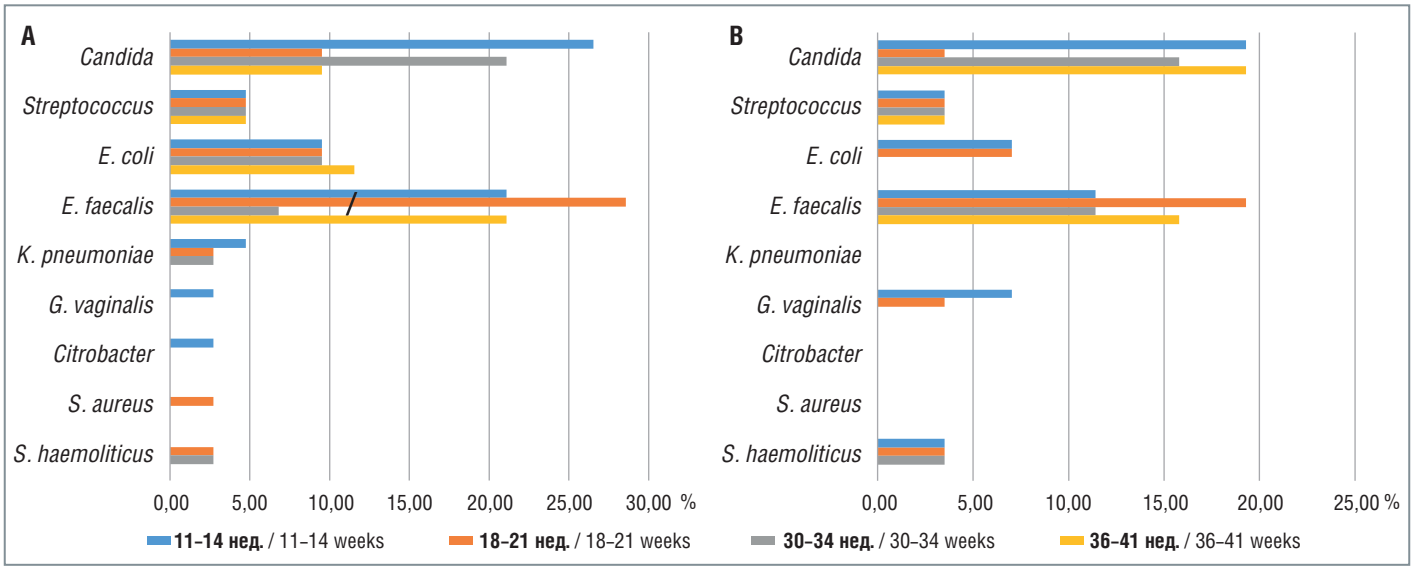


Рис. 1. Частота выявления УПФ в 1-й (A) и 2-й (B) группах во время беременности
Fig. 1. The rate of the isolation of opportunistic flora in group 1 (A) and group 2 (B) during pregnancy

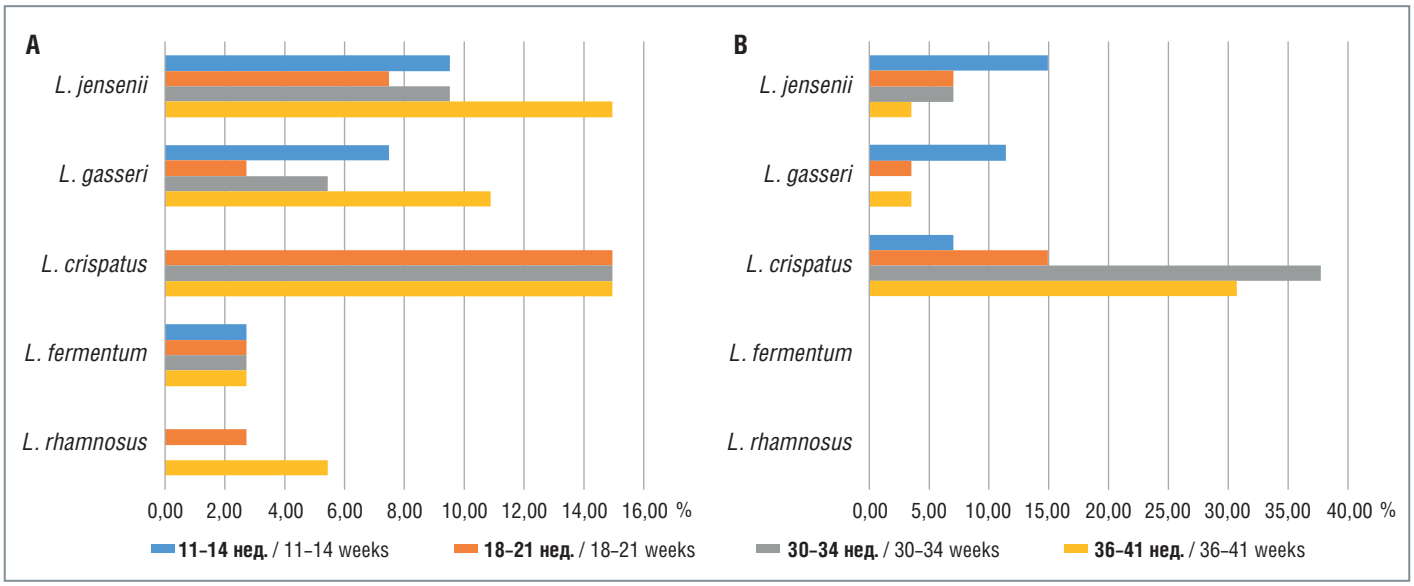


Рис. 2. Частота выделения лактобактерий в 1-й (A) и 2-й (B) группах во время беременности
Fig. 2. The rate of the isolation of Lactobacilli in group 1 (A) and group 2 (B) during pregnancy

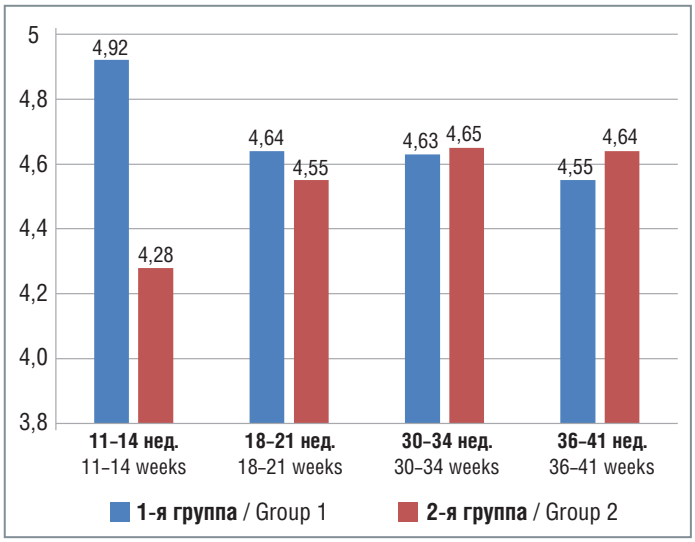


Рис. 3. Изменение уровня pH ВС в исследуемых группах
Fig. 3. Changes in vaginal pH

во 2-й группе, где лактобактерии не назначались, наоборот, число беременных с выделенными *L. jensenii* снизилось с 14,9% до 3,5% (в 4,2 раза; p=0,001). Доля пациенток с *L. crispatus*, препятствующими размножению УПФ, в 1-й группе увеличилась с 0% до 14,96%, при этом число пациенток с ростом УПФ уменьшилось с 57,8% до 37,8%, а встречаемость обильного роста за этот же период снизилась в 3,3 раза. Во 2-й группе с увеличением частоты выявления *L. crispatus* с 7,02% до 30,7% произошло снижение доли пациенток с ростом УПФ с 45,6% до 26,3%. При этом во 2-й группе и *L. fermentum*, и *L. rhamnosus* вовсе отсутствовали (см. рис. 2). При исследовании лактобактерий в сроке 30–34 нед. выявлена статистически значимое увеличение уровня *L. crispatus* во 2-й группе (p=0,022). Отсутствие достоверной разницы межу группами в течение всей беременности, до 30–34 нед., подчеркивает, что состояние их влагалищного биотопа, несмотря на исходную разницу, было схожим и способствовало пролонгированию беременности.

Оценка динамики показателя pH ВС на сроках скрининга в 1-й группе выявила статистически значимое снижение pH ВС (критерий Вилкоксона; p=0,001) (рис. 3). С 11–14 нед. беременности медиана pH ВС снизилась с 4,9 до 4,5 в сроке 36–41 нед. беременности. Несмотря на проводимую согласно клиническим протоколам антибактериальную терапию аэробного вагинита, во 2-й группе за время беременности произошло статистически значимое увеличение pH ВС (p=0,000).

Важным фактором является улучшение клинической картины у беременных 1-й группы, которые при первой явке предъявляли жалобы на серо-белые в повышенном количестве выделения с запахом и имели повышенный уровень pH ВС. После первого курса терапии у 91 (61,9%) беременной и после второго курса еще у 56 (38,1%), что в итоге составило 100%, имеющиеся клинические проявления исчезли.

Аномалии родовой деятельности (АРД) и преждевременные разрывы плодных оболочек (ПРПО) на фоне интравагинального использования лактобактерий встречались статистически значимо реже в 1-й группе, чем во 2-й группе, — 49 (33,3%) против 66 (57,9%) и 45 (30,6%) против 62 (54,4%) соответственно (p<0,0001).

Таким образом, на фоне использования пробиотика с лактобактериями LCR в 1-й группе увеличилось число беременных с *L. jensenii*, что, как было показано в исследовании [13], коррелирует с уменьшением частоты развития нарушений микробиоценоза влагалища. Выявленное во 2-й группе уменьшение количества *L. jensenii* могло стать причиной нарушения влагалищной микробиоты. Использование лиофилизированной культуры лактобактерий LCR способствует снижению pH ВС и поддержанию нормоценоза влагалищной микробиоты. Статистически значимо (p=0,0001) более низкие показатели частоты ПРПО и АРД у беременных 1-й группы могут быть обусловлены более высоким содержанием кислородпродуцирующих лактобактерий (*L. crispatus*, *L. rhamnosus*, *L. jensenii*), продуцирующих молочную кислоту и обеспечивающих таким образом поддержание нормального pH ВС.

Заключение

Проведенное исследование позволяет сделать вывод не только о профилактике бактериального вагиноза и вагинальных инфекций за счет нормализации показателей pH ВС и создания благоприятной среды для увеличения числа собственных лактобактерий, но и о возможном предотвращении развития осложнений в родах, снижении частоты АРД и ПРПО путем интравагинального использования лиофилизированной культуры лактобактерий LCR у беременных пациенток в группе риска развития бактериального вагиноза.

Литература

1. Pines A. Microbiotica in women. Climacteric. 2015;18(5):666–668. DOI: 10.3109/13697137.2015.1017337.
2. Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. Nutrients. 2015;7:17–44. DOI: 10.3390/nu7010017.
3. Чабанова Н.Б., Матаев С.И., Василькова Т.Н., Шевлюкова Т.П. Роль системного воспаления в развитии осложнений беременности у женщин с ожирением. Акушерство и гинекология. 2017;(10):12–18. DOI: 10.18565/aig.2017.10.12-18.
4. Смирнова Е.И. Угроза прерывания беременности и бактериальный вагиноз: есть ли связь? Вестник новых медицинских технологий. 2017;1. DOI: 10.12737/25076.
5. Воронцова М.С., Кравченко Е.Н. Значение бактериального вагиноза в формировании короткой шейки матки у беременных. Врач-аспирант. 2016;4:43–49.
6. Айламазян Э.К., Шипицына Е.В., Савичева А.М. Микробиота женщины и исходы беременности. Журнал акушерства и женских болезней. 2016;65(4):6–14. DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
7. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod Update. 2016;22(1):116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.
8. Petrova M., Lievens E., Malik S. et al. *Lactobacillus species* as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. Front Physiol. 2015;6:81. DOI: 10.3389/fphys.2015.00081.
9. Romero R., Miranda J., Chaemsaithong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.31 09/14767058.2014.958463.
10. Государственный реестр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств и товаров аптечного ассортимента (Электронный ресурс.) URL: https://www.rlsnet.ru (дата обращения: 28.02.2020).
11. Российское общество акушеров-гинекологов. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. М.; 2019.
12. Antonio M.A.D., Hawes S.E., Hillier S.L. The identification of vaginal *Lactobacillus species* and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these *species*. J Infect Dis. 1999;180:1950–1956. DOI: 10.1086/315109.
13. Xiao B., Wu C., Song W. et al. Association analysis on recurrence of bacterial vaginosis revealed microbes and clinical variables important for treatment outcome. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:189. DOI: 10.3389/fcimb.2019.001189.

References

1. Pines A. Microbiotica in women. Climacteric. 2015;18(5):666–668. DOI: 10.3109/13697137.2015.1017337.
2. Conlon M.A., Bird A.R. The impact of diet and lifestyle on gut microbiota and human health. Nutrients. 2015;7:17–44. DOI: 10.3390/nu7010017.
3. Chabanova N.B., Mataev S.I., Vasilkova T.N., Shevlyukova T.P. Role of systemic inflammation in the development of pregnancy complications in obese women. Obsterics and Gynecology. 2017;10:12–18 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2017.10.12-18.
4. Smirnova E.I. Threat of abortion and bacterial vaginosis: is there a connection? Journal of new medical technologies (eEdition). 2017;1 (in Russ.). DOI: 10.12737/25076.
5. Vorontsova M.S., Kravchenko E.N. The importance of bacterial vaginosis in the formation of a short cervix in pregnant women. Vrach-aspirant. 2016;4:43–49 (in Russ.).
6. Aylamazyan E.K., Shipitsyna E.V., Savicheva A.M. Woman's microbiota and pregnancy outcomes. Journal of Obstetrics and Women's Diseases. 2016;65(4):6–14 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD6546-14.
7. Giakoumelou S., Wheelhouse N., Cuschieri K. et al. The role of infection in miscarriage. Hum Reprod Update. 2016;22(1):116–133. DOI: 10.1093/humupd/dmv041.
8. Petrova M., Lievens E., Malik S. et al. *Lactobacillus species* as biomarkers and agents that can promote various aspects of vaginal health. Front Physiol. 2015;6:81. DOI: 10.3389/fphys.2015.00081.
9. Romero R., Miranda J., Chaemsaithong P. et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. Matern Fetal Neonatal Med. 2015;28(12):1394–1409. DOI: 10.31 09/14767058.2014.958463.
10. State Register of Medicines of Russia. Encyclopedia of Medicines and Pharmacy Products (Electronic resource.) URL: https://www.rlsnet.ru (access date: 02.28.2020) (in Russ.).
11. Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. M.; 2019 (in Russ.).
12. Antonio M.A.D., Hawes S.E., Hillier S.L. The identification of vaginal *Lactobacillus species* and the demographic and microbiologic characteristics of women colonized by these *species*. J Infect Dis. 1999;180:1950–1956. DOI: 10.1086/315109.
13. Xiao B., Wu C., Song W. et al. Association analysis on recurrence of bacterial vaginosis revealed microbes and clinical variables important for treatment outcome. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:189. DOI: 10.3389/fcimb.2019.001189.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Карахалис Людмила Юрьевна — *д.м.н., профессор, профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-1040-6736*.
Иванцив Наира Саркисовна — *аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России; 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-4381-5958*.
Контактная информация: *Иванцив Наира Саркисовна, e-mail: nari_80@mail.ru*. **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах*. **Конфликт интересов** *отсутствует*. **Статья поступила** *18.11.2020*, *поступила* **после рецензирования** *11.12.2020*, **принята в печать** *13.01.2021*.

ABOUT THE AUTHORS:
Lyudmila Yu. Karakhalis — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, & Perinatology of the Faculty of Advanced Training & Occupational Retraining, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1040-6736*.
Naira S. Ivantsiv — *postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, & Perinatology of the Faculty of Advanced Training & Occupational Retraining, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4381-5958*.
Contact information: *Naira S. Ivantsiv, e-mail: nari_80@mail.ru*. **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *18.11.2020*, **revised** *11.12.2020*, **accepted** *13.01.2021*.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-36-41

Толстокишечный стаз во время беременности: эффективность применения препаратов на основе пищевых волокон

Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, Т.Д. Симонян, Д.С. Селимшаева

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *оценка клинической эффективности применения пищевых волокон и лактулозы у беременных с толстокишечным стазом.*

Материал и методы: *проведено проспективное обследование 60 беременных в сроке 20–24 нед. с толстокишечным стазом, развившимся на фоне беременности и сохраняющимся не менее 3 мес. Рандомно были сформированы две группы по 30 человек. Пациентки 1-й группы получали терапию с применением растворимых пищевых волокон, 2-й группы — с применением лактулозы. Клиническую эффективность терапии оценивали с помощью специально разработанного опросника, который пациентки заполняли исходно, через 48 ч от начала терапии и далее через 4 и 14 дней.*

Результаты исследования: *возраст пациенток 1-й и 2-й групп составил 27,1±4 года и 28,3±5 лет соответственно. У 87% и 77% пациенток соответственно группам отмечалось опорожнение кишечника реже 3 раз в неделю, у 70% и 60% длительность натуживания занимала более 25% всей продолжительности дефекации, плотный характер каловые массы имели у 100% пациенток, а анальные трещины и чувство неполного опорожнения кишечника отмечали 47% и 57% пациенток соответственно. Комфортное опорожнение кишечника через 48 ч от начала лечения отмечено у 63% пациенток, получавших пищевые волокна, и у 47% пациенток, получавших лактулозу. В 1-й группе к 4-му дню терапии нормализация акта дефекации была достигнута у 80%, во 2-й группе — у 53%. К 14-му дню лечения эффект был достигнут у 87% пациенток 1-й группы и у 70% — 2-й группы. Чаще всего пациентки предъявляли жалобы на вздутие живота, которое в 3,5 раза чаще развивалось на фоне применения лактулозы ($p<0,05$).*

Заключение: *применение пищевых волокон оказалось более эффективным по скорости достижения желаемого результата и удовлетворенности пациенток.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *толстокишечный стаз, дефекация, беременность, пищевые волокна, ОптиФайбер, лактулоза.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Симонян Т.Д., Селимшаева Д.С. Толстокишечный стаз во время беременности: эффективность применения препаратов на основе пищевых волокон. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):36–41. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-36-41.*

Large bowel obstruction during pregnancy: the efficacy of dietary fibers

Yu.E. Dobrokhotova, E.I. Borovkova, T.D. Simonyan, D.S. Selimshaeva

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to evaluate the clinical efficacy of dietary fibers and lactulose in pregnant women with large bowel obstruction.*

Patients and Methods: *this prospective study included 60 pregnant women (20–24 weeks of pregnancy) with large bowel obstruction occurred during pregnancy and persisted for at least 3 months. All women were randomized and divided into two groups. Group 1 received soluble fibers and group 2 received group 2 received lactulose. Clinical efficacy of treatment was evaluated using a specialized questionnaire filled at baseline, 48 h, 4 days, and 14 days after starting treatment.*

Results: *mean age was 27.1±4.0 years in group 1 and 28.3±5.0 years in group 2. Bowel evacuation less than 3 times a week occurred in 87% and 77%, respectively, the duration of pushing occupied more than 25% of defecation in 70% and 60%, respectively, hard stool occurred in 100%, anal fissures and a feeling of incomplete evacuation were reported in 47% and 57%, respectively. Comfort bowel evacuation 48 h after starting treatment was reported in 63% of women who received dietary fibers and 47% of patients who received lactulose. Normal defecation by day 4 was observed in 80% of women in group 1 and 53% in group 2. Treatment effect was achieved by day 14 in 87% in group 1 and 70% in group 2. The most common complaint was abdominal distension that occurred 3.5 times more common after treatment with lactulose ($p<0.05$).*

Conclusions: *dietary fibers were more effective in terms of achieving the desired outcome and patient satisfaction.*

KEYWORDS: *large bowel obstruction, defecation, pregnancy, dietary fibers, OptiFibere, lactulose.*

FOR CITATION: *Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Simonyan T.D., Selimshaeva D.S. Large bowel obstruction during pregnancy: the efficacy of dietary fibers. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):36–41. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-36-41.*

Введение

Гормональные и анатомические изменения, происходящие на фоне беременности, оказывают влияние на функционирование организма. В системе пищеварения изменения наблюдаются в:

- ротовой полости (снижение pH слюны, изменение состава микрофлоры, увеличение и притупление межзубных сосочков десны, развитие гингивита);
- пищеводе (формирование гастроэзофагеального рефлюкса в 40–85% случаев);
- желудке (снижение секреции желудочного сока, моторики, развитие гастроэзофагеального рефлюкса);
- тонком и толстом кишечнике (механическое сдавление маткой, снижение моторики, геморрой);
- желчном пузыре (увеличение объема желчного пузыря и остаточного объема после сокращения, повышение риска формирования камней);
- поджелудочной железе (незначительное повышение уровня амилазы) [1–5].

На фоне высокой концентрации прогестерона и снижения выработки мотилина происходит расслабление гладкомышечной мускулатуры тонкого и толстого кишечника, что является основным фактором формирования толстокишечного стаза [6, 7]. На поздних сроках гестации дополнительно происходит уменьшение внутрибрюшного пространства и механическое давление на тонкий кишечник беременной маткой [8]. Проспективные исследования с использованием критериев Rome II показали, что распространенность запоров у беременных варьирует от 16% до 39% в каждом триместре и сохраняется в течение 6–12 нед. после родов [7–9].

Толстокишечный стаз проявляется отсутствием опорожнения толстого кишечника в течение 32 ч и более (≤3 раз в неделю), чувством неполного опорожнения, небольшим количеством плотного кала и необходимостью значительного натуживания при дефекации [1, 3, 9]. В норме пища, принятая на протяжении 8 ч от последней дефекации, утилизируется и эвакуируется за 24 ч. Частота дефекаций составляет до 3 раз в сутки с интервалом от 1 до 3 дней. Стул должен быть оформленным, мягкой консистенции, дефекация не должна вызывать затруднений, а время естественного натуживания – превышать 1/3 от всей ее продолжительности [9–12].

Чаще всего опорожнение кишечника происходит утром. Это связано с завершением ночного периода формирования каловых масс, срабатыванием ортостатического и сигморектального рефлексов при переходе тела в вертикальное положение, с утренним повышением адренергической активности и расслаблением прямой кишки [2, 12, 13].

Согласно Римским критериям III (2006) для постановки диагноза «запор» необходимо наличие двух и более диагностических критериев, сохраняющихся в течение 3 мес. [9]:

- натуживание занимает 25% общего времени дефекации;
- фрагментированный и твердый стул («овечий кал»);
- ощущение неполного опорожнения кишечника;
- ощущение блокады и/или закупорки в аноректальной области;
- необходимость применения дополнительных манипуляций для облегчения дефекации (изменение позы, надавливание в области тазового дна);
- редкость самостоятельного стула при отмене слабительных препаратов;
- частота стула менее 3 раз в неделю.

Формирование запоров не только снижает качество жизни пациентки, но и может привести к увеличению риска развития ряда осложнений. Прежде всего, происходят активация и чрезмерный рост условно-патогенной флоры с транслокацией микробов и их токсинов через кишечную стенку [10, 11]. Возрастает частота развития геморроя, анальных трещин, воспаления околопрямокишечной клетчатки (парапроктит) и вторичных колита и проктосигмоидита. По данным О.Ф. Серовой [10], повышается риск замершей беременности (15,4%), преждевременного разрыва плодных оболочек (22,2%) и послеродовых инфекционных осложнений (17,8%).

В связи с этим нарушение процесса дефекации требует обязательной коррекции. Применение лекарственных средств во время беременности ограничено, решением FDA большинство слабительных препаратов не разрешены к применению. Согласно клиническим рекомендациям препаратами первого выбора для коррекции запора во время беременности являются пищевые волокна и лактулоза [12–14].

Цель исследования: оценка клинической эффективности применения пищевых волокон и лактулозы у беременных с толстокишечным стазом.

Материал и методы

Нами было проведено сравнительное проспективное исследование эффективности применения пищевых волокон и лактулозы у 60 беременных с толстокишечным стазом. *Критерии включения*: одноплодная беременность, срок гестации 20–24 нед. и наличие затруднений дефекации, развившееся на фоне беременности и сохраняющееся не менее 3 мес. *Критерии исключения:* хронические заболевания кишечника (синдром раздраженного кишечника, долихосигма, дивертикулез, мальабсорбция), соматическая патология (сахарный диабет, ожирение, пищевая аллергия, анемия) и наличие акушерских осложнений.

Все пациентки подписали добровольное информированное согласие на использование их данных и участие в исследовании. Были сформированы 2 группы по 30 человек. Пациентки 1-й группы получали пищевые волокна ОптиФайбер по 5 г 1 р/сут (с дальнейшей коррекцией дозы), пациентки 2-й группы получали лактулозу по 30 мл/сут (с коррекцией дозы). Минимальная продолжительность терапии составила 14 дней.

ОптиФайбер представляет собой биологически активную добавку, содержащую 100% растворимые пребиотические пищевые волокна, способствующие восстановлению и поддержанию нормального баланса микрофлоры кишечника и формированию регулярного размягченного стула. Дополнительным положительным моментом является улучшение всасывания железа из кишечника. В состав препарата входит экстракт плодов циамопсиса четырехкрыльникового (*Cyamopsis tetragonoloba*), без добавления сахара, сенны, лактозы, глютена, ГМО, подсластителей, красителей, ароматизаторов и консервантов.

Клиническую эффективность терапии оценивали с помощью специально разработанного опросника (табл. 1), который заполнялся пациентками перед включением в исследование и через 48 ч от начала терапии, а далее через 4 и 14 дней. В опроснике пациентки отмечали сроки достижения результата терапии и удовлетворенность лечением.

Таблица 1. Опросник для включения в исследование и оценки эффективности терапии
Table 1. Pre-enrollment and treatment efficacy questionnaire

За последние 3 недели / For the last 3 weeks			
Сколько раз в неделю у Вас бывает самостоятельный стул? How many times a week do you have an independent defecation?	**≤ 2**	**2–3**	**≥4**
Сколько времени занимает натуживание? How long does it take to push?	**≥50%**	**30–40%**	**≤25%**
Есть ли примесь крови или слизи в стуле? Blood and mucus in stool?	**Часто** Often	**Иногда** Sometimes	**Нет** No
Сколько жидкости Вы пьете (стаканов в сутки)? How many water (glasses per day) do you drink?	**≤1**	**1–2**	**≥3**
Есть ли у Вас вздутие, газы? Abdominal distension, flatulence?	**Всегда** Always	**Иногда** Sometimes	**Нет** No
Бывает ли у Вас «овечий стул»? Do you ever have a scybalous stool?	**Всегда** Always	**Иногда** Sometimes	**Нет** No
Сколько раз в неделю возникает ощущение неполного опорожнения кишечника? How many times a week do you a feeling of incomplete evacuation?	**Всегда** Always	**Иногда** Sometimes	**Никогда** Never
Используете ли Вы дополнительно микроклизмы? Do you additionally use microclysters?	**Всегда** Always	**Иногда** Sometimes	**Нет** No

Статистическую обработку полученных данных проводили общепринятым методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), среднего квадратического отклонения (σ), ошибки средней арифметической (m). Сравнение параметрических вариантов после предварительной оценки правильности распределения выборок (соответствия распределения нормальному распределению) проводили на основе критерия Стьюдента (t) с вычислением вероятности ошибки (p).

Результаты исследования

Беременные обеих групп были сопоставимы по возрасту (27,1±4 года и 28,3±5 лет соответственно) и социальному статусу. Статистически значимых различий по особенностям соматического статуса между группами не выявлено (p>0,05), но обращает на себя внимание значительная частота перенесенных простудных заболеваний у пациенток обеих групп (табл. 2).

Средний возраст менархе — 12,5 года и 13,2 года соответственно группам, а продолжительность менструального цикла составляла 28,5 дня и 27,3 дня. Нерегулярный менструальный цикл с задержками до 40–50 дней отмечен у 3% пациенток 1-й группы и у 7% — 2-й группы, дисменорея была у 10% и 7% женщин соответственно.

Как видно из таблицы 3, наиболее часто встречающими заболеваниями в обеих группах были эктопия шейки матки и кандидозный кольпит.

Большинство пациенток обеих групп были повторнобеременными (67% и 60% соответственно). Акушерский анамнез был отягощен за счет артифициального аборта. Физиологическими родами предыдущая беременность закончилась у 57% и 53% обследованных, из них путем операции кесарева сечения у 10% и 13% соответственно группам (табл. 4).

Значимых различий между группами в зависимости от особенностей течения настоящей беременности не выявлено (табл. 5). Наиболее частым осложнением настоящей беременности был толстокишечный стаз (критерий включения в исследование). В I триместре чаще всего диагностировали угрозу прерывания беременности и рвоту беременных. Второй триместр беременности протекал физиологически за исключением запора, сохранявшегося у всех пациенток обеих групп.

Таблица 2. Перенесенные экстрагенитальные заболевания
Table 2. History of extragenital disorders

Нозологические формы Conditions	**1-я группа** Group 1	**2-я группа** Group 2
Заболевания органов ЖКТ: Gastrointestinal disorders:	7 (23%)	10 (33%)
хронический гастрит chronic gastritis	5 (17%)	7 (23%)
Заболевания органов дыхания: Respiratory diseases:	12 (40%)	9 (30%)
хронический бронхит chronic bronchitis	2 (7%)	5 (17%)
хронический ринит chronic rhinitis	5 (17%)	2 (7%)
хронический фарингит chronic pharingitis	4 (13%)	1 (3%)
хронический тонзиллит chronic tonsillitis	1 (3%)	–
Заболевания почек и мочевыводящих путей: Kidney and urinary tract diseases:	3 (10%)	2 (7%)
хронический цистит chronic cystitis	1 (3%)	1 (3%)

Таблица 3. Перенесенные гинекологические заболевания
Table 3. History of gynecological diseases

Заболевание Disease	**1-я группа** Group 1	**2-я группа** Group 2
Эктопия шейки матки / Cervical ectropion	17 (57%)	20 (67%)*
Дисфункция яичников / Ovarian dysfunction	1 (3%)	2 (7%)
Внематочная беременность Ectopic pregnancy	1 (3%)	–
Лейкоплакия шейки матки Cervical leukoplakia	2 (7%)	–
Кандидозный кольпит / Candida colpitis	25 (83%)	24 (80%)
Хламидиоз / Clamidiosis	2 (7%)	–
Бактериальный вагиноз Bacterial vaginosis	3 (10%)	2 (7%)
Трихомониаз / Trichomoniasis	1 (3%)	2 (7%)

** p<0,05.*

Таблица 4. Характеристика акушерского анамнеза
Table 4. Obstetric history

Паритет Parity	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Первобеременные / Primipara	10 (33%)	12 (40%)
Повторнобеременные / Multipara	20 (67%)	18 (60%)
Самопроизвольный выкидыш Spontaneous abortion	2 (7%)	–
Артифициальный аборт / Artificial abortion	3 (10%)	2 (7%)
Роды физиологические / Physiologic labor	17 (57%)	16 (53%)
Преждевременные роды / Preterm labor	1 (3%)	–

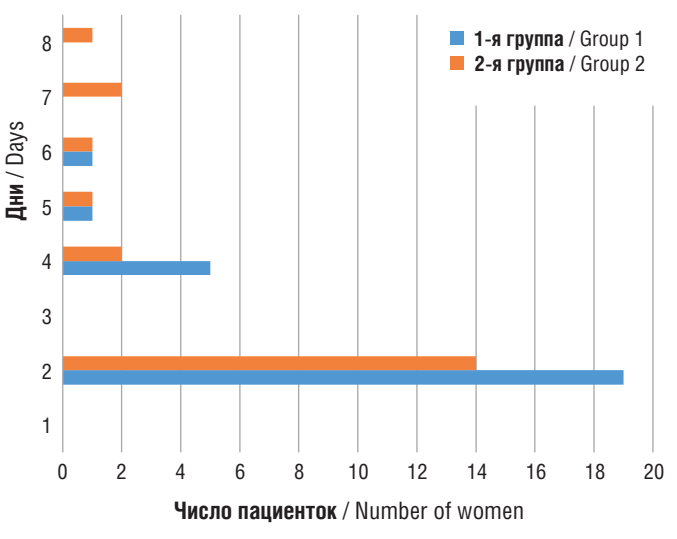


Рис. 1. Сроки нормализации дефекации
Fig. 1. Timing of the normalization of defecation

Анализ опросника показал, что у 26 (87%) и 23 (77%) пациенток соответственно группам отмечалось опорожнение кишечника реже 3 раз в неделю, у 21 (70%) и 18 (60%) — длительность натуживания занимала более 25% всей продолжительности акта дефекации, плотный характер каловые массы имели у 100% пациенток, а анальные трещины и чувство неполного опорожнения кишечника отмечали 14 (47%) и 17 (57%) пациенток соответственно.

После формирования групп пациенткам был назначен ОптиФайбер (по 5 г ежедневно, 1-я группа) или лактулоза (по 30 мл ежедневно, 2-я группа). Через 48 ч проводилась первичная оценка эффективности, повторный анализ осуществлялся на 4-й и 14-й день.

Комфортное опорожнение кишечника через 48 ч от начала лечения отмечено у 63% пациенток, получавших ОптиФайбер, и у 47% пациенток, получавших лактулозу. В связи с отсутствием быстрого эффекта доза лекарства была увеличена для 11 беременных 1-й группы (по 5 г 2 р/сут) и для 16 пациенток 2-й группы (по 45 мл лактулозы в сутки) (рис. 1).

В 1-й группе к 4-му дню терапии нормализация акта дефекации была достигнута у 24 (80%) пациенток, во 2-й группе — у 16 (53%). В таблице 6 представлены данные об общей удовлетворенности пациенток проведенным лечением. Чаще всего пациентки обеих групп жаловались на вздутие живота, которое в 3,5 раза чаще наблюдалось на фоне применения лактулозы ($p<0,05$). Неприятный вкус препарата отмечен только пациентками 2-й группы. Неудовлетворенность проведенным лечением была вызвана отсутствием ожидаемого эффекта. Желание продолжить применение препаратов отмечено у большинства беременных обеих групп (87% и 70% соответственно).

К 14-му дню лечения желаемый эффект был достигнут у 87% пациенток 1-й группы и у 70% — 2-й группы (табл. 7).

Таблица 5. Особенности течения настоящей беременности
Table 5. The course of present pregnancy

Осложнение Complications	I триместр 1st trimester		II триместр 2nd trimester	
	1-я группа Group 1	*2-я группа Group 2*	*1-я группа Group 1*	*2-я группа Group 2*
Рвота беременных Vomiting	4 (13%)	5 (17%)	–	–
Угроза прерывания беременности Threatened miscarriage	6 (20%)	8 (27%)	–	–
ОРВИ ARI	2 (7%)	1 (3%)	3 (10%)	2 (7%)
Бактериальный вагиноз Bacterial vaginosis	1 (3%)	–	1 (3%)	–
Бессимптомная бактериурия Asymptomatic bacteriuria	–	1 (3%)	–	–
Толстокишечный стаз Large bowel obstruction	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)	30 (100%)

Таблица 6. Субъективная оценка удовлетворенности терапией
Table 6. Subjective assessment of treatment satisfaction

Субъективная оценка Subjective assessment	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Нормализация дефекации Normalization of defecation	26 (87%)	21 (70%)*
Метеоризм / Flatulence	5 (17%)	18 (60%)*
Понос / Diarrhea	4 (13%)	6 (20%)
Отсутствие ожидаемого эффекта Lack of desired effect	4 (13%)	9 (30%)*
Неприятный вкус препарата Bad taste of a drug	–	5 (17%)
Желание продолжить терапию Desire for proceeding to treatment	26 (87%)	21 (70%)

** $p<0,05$.*

Обсуждение

Несмотря на кажущуюся безобидность, толстокишечный стаз является заболеванием, которое не только снижает качество жизни женщин, но и может стать самостоятельной причиной развития многочисленных соматических

Таблица 7. Субъективная оценка эффективности терапии
Table 7. Subjective assessment of treatment efficacy

Клиническое проявление Clinical sign	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2
Стул регулярный, каждые 1–2 дня, размягченный Regular stool every 1-2 days, soft	26 (87%)	21 (70%)*
Самостоятельный стул реже 3 раз в неделю Independent defecation less than 3 times a week	4 (13%)	9 (30%)*
Твердый фрагментированный кал Hard fragmented stool	4 (13%)	9 (30%)*
Необходимость длительного натуживания Need to push hard	4 (13%)	9 (30%)*
Ощущение неполного опорожнения кишечника A feeling of incomplete evacuation	4 (13%)	9 (30%)*

** p<0,05.*

и акушерских осложнений. В связи с ограничением использования лекарственных препаратов у беременных основным средством коррекции дефекации являются пищевые волокна. Пищевые волокна не перевариваются и не всасываются в тонком кишечнике, поэтому достигают толстой кишки в неизмененном виде, где ферментируются полностью или частично.

В проведенном нами исследовании основные акценты были сделаны на удовлетворенности пациенток терапией и на сроках получения первого результата при использовании пищевых волокон или лактулозы. Полученные результаты доказали более высокую эффективность применения пищевых волокон в суточной дозе 5–10 г, выразившуюся в более быстром наступлении клинического эффекта и высокой удовлетворенности пациенток. Результаты согласуются с данными E. Derbyshire et al. [6], в работе которых пищевые волокна рекомендованы как препарат первого выбора во время беременности.

Наиболее частым нежелательным эффектом, развивающимся на фоне использования пищевых волокон, является газообразование. E. Nazik et al. [2] отмечают, что на фоне беременности создаются благоприятные условия для чрезмерного роста условно-патогенной флоры с развитием метеоризма, и рекомендуют в качестве способа его устранения применять дополнительно пищевые волокна с целью нормализации пассажа кала и снижения выраженности процессов брожения.

Пищевые волокна не позволяют достичь 100% результата, однако в отличие от других препаратов их эффективность превышает 80% [9, 12, 14]. В нашем исследовании отсутствие желаемого эффекта было отмечено только у 4 пациенток на фоне применения средства ОптиФайбер, что в 2 раза меньше, чем при применении лактулозы.

Заключение

Таким образом, наше исследование подтвердило, что применение пищевых волокон с целью нормализации процесса дефекации эффективно и безопасно на фоне беременности и позволяет достигнуть ожидаемого результата уже через 48 ч от начала терапии.

Благодарность

Редакция благодарит компанию Atrium Innovations за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Atrium Innovations for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Ochsenbein-Kölble N., von Mering R., Zimmermann R., Hummel T. Changes in gustatory function during the course of pregnancy and postpartum. BJOG. 2005;112:1636–1640. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00783.x.
2. Nazik E., Eryilmaz G. Incidence of pregnancy-related discomforts and management approaches to relieve them among pregnant women. J Clin Nurs. 2014;23(11–12):1736–1750. DOI: 10.1111/jocn.12323.
3. Ali R.A., Egan L.J. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21:793–806. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.05.006.
4. O'Boyle A.L., O'Boyle J.D., Magann E.F. et al. Anorectal symptoms in pregnancy and the postpartum period. J Reprod Med. 2008;53:151–154.
5. Bradley C.S., Kennedy C.M., Turcea A.M. et al. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. Obstet Gynecol. 2007;110:1351–1357. DOI: 10.1097/01.AOG.0000295723.94624.b1.
6. Derbyshire E., Davies J., Costarelli V., Dettmar P. Diet, physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy. Matern Child Nutr. 2006;2:127–134. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2006.00061.x.
7. Baquero F., Nombela C. The microbiome as a human organ. Clin Microbiol Infect. 2012;18(Suppl 4):2–4. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x.
8. Cox L.M., Yamanishi S., Sohn J. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell. 2014;158:705–721. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
9. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process, Gastroenterology. 2006;130:1377–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
10. Серова О.Ф., Соловьева А.В., Снапская Л.В. Опасность запоров во время беременности и методы их коррекции. Status Praesens. 2011;2(5):7.
11. Соловьева А.В., Ермоленко К.С. Запоры у беременных. Подходы к терапии. Медицинский совет. 2020;(3):44–47. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-44-47.
12. Ивашкин В.Т., Шелыгин Ю.А., Баранская Е.К. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению СРК. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017;27(5):76–93. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
13. Стандарты лечебного питания. Методические руководства. М.; 2017.
14. Makharia G., Gibson P., Bai J. et al. Диета и кишечник: практические рекомендации Всемирной гастроэнтерологической организации. 2018.

References

1. Ochsenbein-Kölble N., von Mering R., Zimmermann R., Hummel T. Changes in gustatory function during the course of pregnancy and postpartum. BJOG. 2005;112:1636–1640. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2005.00783.x.
2. Nazik E., Eryilmaz G. Incidence of pregnancy-related discomforts and management approaches to relieve them among pregnant women. J Clin Nurs. 2014;23(11–12):1736–1750. DOI: 10.1111/jocn.12323.
3. Ali R.A., Egan L.J. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2007;21:793–806. DOI: 10.1016/j.bpg.2007.05.006.
4. O'Boyle A.L., O'Boyle J.D., Magann E.F. et al. Anorectal symptoms in pregnancy and the postpartum period. J Reprod Med. 2008;53:151–154.
5. Bradley C.S., Kennedy C.M., Turcea A.M. et al. Constipation in pregnancy: prevalence, symptoms, and risk factors. Obstet Gynecol. 2007;110:1351–1357. DOI: 10.1097/01.AOG.0000295723.94624.b1.

6. Derbyshire E., Davies J., Costarelli V., Dettmar P. Diet, physical inactivity and the prevalence of constipation throughout and after pregnancy. Matern Child Nutr. 2006;2:127–134. DOI: 10.1111/j.1740-8709.2006.00061.x.
7. Baquero F., Nombela C. The microbiome as a human organ. Clin Microbiol Infect. 2012;18(Suppl 4):2–4. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2012.03916.x.
8. Cox L.M., Yamanishi S., Sohn J. et al. Altering the intestinal microbiota during a critical developmental window has lasting metabolic consequences. Cell. 2014;158:705–721. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.052.
9. Drossman D.A. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process, Gastroenterology. 2006;130:1377–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
10. Serova O.F., Solovieva A.V., Snapskaya L.V. The danger of constipation during pregnancy and methods of their correction. Status Praesens. 2011;2(5):7 (in Russ.).
11. Soloveva A.V., Ermolenko K.S Constipation in pregnancy. Approaches to the treatment. Medical Council. 2020;(3):44–47 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-3-44-47.
12. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Baranskaya Y.K. et al. Diagnosis and treatment of the irritable bowel syndrome: clinical guidelines of the Russian gastroenterological association and Russian association of coloproctology. Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2017;27(5):76–93 (in Russ.). DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-5-76-93.
13. Standards of medical nutrition. Methodical guidelines. M.; 2017 (in Russ.).
14. Makharia G., Gibson P., Bai J. et al. Diet and Intestines: Practice Guidelines of the World Gastroenterology Organization. 2018 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Доброхотова Юлия Эдуардовна — *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290*.
Боровкова Екатерина Игоревна — *д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X*.
Симонян Татьяна Дмитриевна — *клинический ординатор 1-го года кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1*.
Селимшаева Динара Ситвелиевна — *клинический ординатор 1-го года кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1*.
Контактная информация: *Боровкова Екатерина Игоревна, e-mail: Katyanikitina@mail.ru*. **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах*. **Конфликт интересов** *отсутствует*. **Статья поступила** *01.12.2020, поступила* **после рецензирования** *24.12.2020,* **принята в печать** *20.01.2021*.

ABOUT THE AUTHORS:
Yuliya E. Dobrokhotova — *Doct. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290*.
Ekaterina I. Borovkova — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7140-262X*.
Tat'yana D. Simonyan — *clinical resident of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation*.
Dinara S. Selimshaeva — *clinical resident of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation*.

Contact information: *e-mail: Ekaterina I. Borovkova, Katyanikitina@mail.ru*. **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *01.12.2020,* **revised** *24.12.2020,* **accepted** *20.01.2021*.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45

Оценка эффективности пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными хромосомными аберрациями у детей

Ю.А. Дударева[1], А.А. Шипилов[2]

[1]ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, Барнаул, Россия
[2]КГБУЗ «АККПЦ», Барнаул, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *оценить эффективность пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными хромосомными аберрациями у детей.*

Материал и методы: *проведено описательное поперечное ретроспективное исследование, в ходе которого изучены данные медицинской документации, акушерско-гинекологической базы данных, результатов пренатального скрининга женщин — жительниц Алтайского края, родивших детей с хромосомными аберрациями (ХА) за период 2017–2019 гг. Обследование включало также расчет индивидуального риска хромосомной патологии плода с помощью программ Astraia и PRISCA.*

Результаты исследования: *за указанный период в Алтайском крае родилось 69 детей с ХА, большинство (90,0%) — с синдромом Дауна, при этом девочек родилось в 1,7 раза больше, чем мальчиков. Средний возраст женщин, родивших детей с постнатально установленной хромосомной патологией, составил 35 лет, при этом в 4,3% случаев возраст матери на момент рождения ребенка был 21,3 года, в 40,6% — 31,2 года. Каждая вторая женщина (55,1%) была старше 35 лет. Ретроспективный анализ патологических пренатальных маркеров и автоматизированный расчет индивидуального риска показали, что в 79,7% случаев риск хромосомной патологии плода был средний или высокий, при такой степени риска можно установить диагноз пренатально, и лишь в 20,3% случаев отсутствовали эхографические и биохимические маркеры хромосомной патологии плода. В 20,3% случаев отсутствовал ранний пренатальный скрининг в связи с поздней явкой беременных в женскую консультацию. Наибольшую эффективность в качестве пренатальных маркеров ХА показали эхомаркеры, выявленные врожденные пороки развития и результаты биохимического обследования во II триместре.*

Заключение: *соблюдение технологии пренатального обследования для выявления хромосомной патологии плода позволит своевременно установить диагноз, предоставляя семье право решать вопрос о целесообразности пролонгирования беременности.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *пренатальный скрининг, хромосомная патология, врожденные пороки развития, кариотипирование, медико-генетическое консультирование, неинвазивный пренатальный тест.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Дударева Ю.А., Шипилов А.А. Оценка эффективности пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными хромосомными аберрациями у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):42–45. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45.*

Efficacy of prenatal diagnostic in mothers of children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally

Yu.A. Dudareva[1], A.A. Shipilov[2]

[1]Altay State Medical University, Barnaul, Russian Federation
[2]Altay Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to assess the efficacy of prenatal screening in women those children were diagnosed with chromosomal aberrations postnatally.*

Patients and Methods: *this descriptive cross-sectional retrospective study was performed to analyze medical records, obstetric gynecological database, and the results of prenatal screening in women (Altay Region residents) who gave birth to children with chromosomal aberrations in 2017–2019. The examination also included the calculation of the individual risk of fetal chromosomal aberrations using Astraia and PRISCA software.*

Results: *in 2017–2019, sixty-nine children with chromosomal aberrations were born in the Altay Region. Most (90%) children were diagnosed with Down's syndrome. More girls were born than boys (1.7:1). The mean age of women who gave birth to children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally was 35 years. In 4.3%, mean mother's age was 21.3 years. In 40.6%, mean mother's age was 31.2 years. Every second woman (55.1%) was older than 35 years. A retrospective analysis of pathological prenatal markers and automated calculation of individual risk have demonstrated that the risk of fetal chromosomal aberrations was moderate to high in 79.7%. In this risk score, the diagnosis can be verified prenatally. Sonographic and biochemical markers of fetal chromosomal aberrations were lacking in 20.3%. Early prenatal screening was not performed in 20.3% due to late referral to the maternity clinic. Sonographic markers, diagnosed congenital anomalies, and biochemical tests in the second trimester were the most effective prenatal markers of chromosomal aberrations.*

Conclusions: *following the technology of prenatal screening to identify fetal chromosomal aberrations allows for verifying the diagnosis and granting the families the right to decide on the utility to prolong pregnancy.*

KEYWORDS: *prenatal screening, chromosomal aberrations, congenital anomalies, karyotyping, genetic counseling, noninvasive prenatal testing.*
FOR CITATION: *Dudareva Yu.A., Shipilov A.A. Efficacy of prenatal diagnostic in mothers of children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):42–45. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-42-45.*

Введение

Проблема пренатальной диагностики врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомной патологии плода в настоящее время остается актуальной, несмотря на повсеместное введение скрининговых программ для выявления данной патологии [1]. Заболеваемость детей первого года жизни, связанная с врожденными аномалиями (ВПР), деформациями и хромосомными нарушениями, за последние годы значительно выросла. Так, если в 2005 г. данный показатель составил 84,7 тыс. (из зарегистрированных 3625,4), то в 2010 г. — 125,3 (из 4419,3), в 2017 г. — 139,7 (из 4454,7), в 2018 г. — 141,4 (из 4260,3) [2].

Значимость пренатальной диагностики хромосомных синдромов неоспорима, так как рождение ребенка с хромосомными аберрациями (ХА), не диагностированными пренатально, не только создает психоэмоциональные проблемы, но и сопровождается социально-экономическими потерями в семье и обществе [3]. В настоящее время в России проводится пренатальный скрининг беременных на наиболее частые ХА, такие как трисомия по хромосомам 21, 18, 13, который включает первый ультразвуковой (УЗ) скрининг в 11,0–13,6 нед. на экспертном уровне с одновременным исследованием биохимических маркеров (ассоциированный с беременностью протеин А плазмы (PAPP-A) и свободная β-субъединица хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ)) [4, 5].

На сегодняшний день пренатальным скринингом охвачено около 83–88% беременных, несмотря на это, рождение детей с хромосомной патологией не имеет тенденции к снижению как в России, так и в мире в целом [6, 7].

Цель исследования: оценить эффективность пренатальной диагностики у женщин с постнатально диагностированными ХА у детей.

Материал и методы

Проведено описательное поперечное ретроспективное исследование с использованием данных медицинской документации, базы данных результатов пренатального скрининга 69 женщин, родивших детей с ХА за последние 3 года (2017–2019 гг.) в Алтайском крае. Следует отметить, что диагнозы не были установлены на этапе пренатальной диагностики. Исследование проводилось на основании сведений, предоставленных Алтайской межрегиональной медико-генетической консультацией (г. Барнаул) и центром пренатальной диагностики КГБУЗ «АККПЦ» (г. Барнаул) за период 2017–2019 гг.

Проведен подробный анализ пренатальных факторов риска хромосомной патологии согласно общепринятым подходам к проведению пренатального обследования [4–7].

Обследование включало расчет индивидуального риска хромосомной патологии плода с помощью программного обеспечения Astraia на модуле, разработанном Фондом медицины плода (FMF) [5–7]. Риск определялся как высокий при пороговой отсечке 1:100 и выше, в дальнейшем в ходе медико-генетического консультирования решался вопрос о проведении инвазивных методов диагностики (биопсии ворсин хориона, кордоцентеза). В рамках автоматизированной программы Astraia расчет риска в I триместре проводится на основании анамнестических данных, результатов биохимического скрининга (PAPP-A и β-ХГЧ) и УЗ-маркеров ХА (расширение воротникового пространства, гипоплазия или отсутствие изображения носовых костей и др.), установленных в 11,0–13,6 нед. на экспертном уровне.

Далее осуществлялось второе скрининговое УЗИ в сроке гестации 19,0–21,6 нед. При отсутствии первого пренатального скрининга и расчета риска или при наличии дополнительных показаний, которые определялись в рамках медико-генетического консультирования, рассчитывали индивидуальный риск по результатам обследования, проведенного во II триместре. Данное обследование включало второй биохимический скрининг в 16–18 нед. (α-фетопротеин, ХГЧ, эстриол) и УЗИ в 18–21 нед., с последующим программным комплексным расчетом индивидуального риска рождения ребенка с хромосомной патологией (PRISCA-2), и при наличии пороговой отсечки 1:250 рекомендовались инвазивные методы пренатальной диагностики. Показанием к проведению инвазивных методов исследования также являлись ВПР, которые можно рассматривать как фенотипическое проявление ХА у плода, так и в качестве самостоятельной патологии.

Статистическую обработку данных проводили с использованием компьютерных программ Microsoft office (Word 2007, Excel 2007), пакета прикладных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США). Для расчета и анализа качественных показателей использовали абсолютное число и долю этих значений (отношение числа обследованных пациенток, обладающих изучаемым признаком, к общему числу пациенток). Значения долевых показателей представлены в виде доверительных интервалов.

Сравнительный анализ качественных переменных включал построение таблиц сопряженности 2×2 и оценку с помощью критерия Фишера или χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность.

Результаты исследования

Всего за 3 года в Алтайском крае родилось 69 детей с ХА: 22 — в 2017 г., 29 — в 2018 г. и 18 — в 2019 г.

Ретроспективный анализ показал, что большинство детей с постнатально установленными ХА имели синдром Дауна (47, XX+21, 47, XY+21) — 63 (91,3±6,6%) ребенка. Существенно реже выявлялись синдром Эдвардса (47, XX+18, 47, XY±18) — у 2 (2,9±0,5%) детей, синдром Патау (47, XY+13) — у 1 (1,4±0,3%) и другие ХА — у 3 (4,3±0,6%).

Среди всех родившихся детей с ХА девочек было в 1,7 раза больше, чем мальчиков: 62,3±1,4% и 37,7±1,4% соответственно (p=0,001). Сочетание хромосомной па-

тологии и ВПР выявлено у 12 (17,4±1,2%) детей, из них у 50,0±6,1% отмечены врожденные пороки сердца (преобладают атриовентрикулярные септальные дефекты), на втором месте были пороки мочевыделительной системы — у 25,0±3,7%, пороки опорно-двигательной системы — у 8,3±2,7%, пороки ЖКТ — у 8,3±2,7%, пороки ЦНС — у 8,3±2,7%.

Возраст женщин, родивших детей с постнатально установленной хромосомной патологией, составил 35,0±2,3 года. При этом в 4,3% случаев возраст матери на момент рождения ребенка был 19–25 лет (в среднем 21,3±2,1 года), в 40,6% случаев — 26–34 года (в среднем 31,2±2,6 года). При этом каждая вторая женщина (55,1%) была старше 35 лет (средний возраст 39,0±2,1 года).

Анализ показал, что у 14 (20,3±1,1%) женщин отсутствовали эхографические маркеры ХА, ВПР, отклонения в биохимических показателях, поэтому пренатальная консультация генетика не проводилась. В 79,7±1,1% случаев имелись пренатальные маркеры ХА. Среди всех пренатальных факторов риска у 23,6±1,5% женщин присутствовали эхографические маркеры хромосомной патологии плода при первом и втором УЗ-скринингах, у 21,8±1,5% — ВПР и у 40,0±1,7% — отклонения в биохимических маркерах I или II триместра, при этом в 14,5±1,3% случаев имелось сочетание эхо- и биохимических маркеров.

Среди обследованных женщин у каждой третьей (34,5%) при втором УЗ-скрининге (19,0–21,6 нед.) выявлялись два и более эхографических маркеров хромосомной патологии плода, такие как гипоплазия костей носа, вентрикуломегалия, пиелоэктазия, гиперэхогенный фокус в левом желудочке сердца, единственная артерия пуповины и др. ВПР, выявленные антенатально, наиболее часто ассоциированные с хромосомной патологией плода, также являлись показанием к проведению инвазивных методов обследования у 21,8% женщин. В отличие от эхомаркеров II триместра изолированные эхографические маркеры I триместра имели меньшую прогностическую значимость и обнаруживались у 7,3% женщин. Биохимические маркеры I триместра показали свою чувствительность у 14,5% женщин, маркеры II триместра были изменены в 21,8% случаев (табл. 1).

Автоматизированная оценка риска хромосомной патологии плода показала, что высокий индивидуальный риск (Astraia, PRISCA) имели 43,5±1,4% женщин, средний риск — 18,8±1,1%, ВПР (наиболее часто ассоциированные с ХА) — 17,4±1,1%, следовательно, все эти пациентки нуждались в проведении пренатальной инвазивной диагностики, за исключением 20,3±1,1% женщин, у которых отсутствовали эхо- и биохимические маркеры ХА.

Необходимо отметить, что из всех женщин у каждой пятой (20,3±1,1%) был пропущен ранний пренатальный скрининг в связи с поздней явкой в женскую консультацию. Ретроспективный анализ медицинской документации показал, что по результатам медико-генетического консультирования каждой второй беременной (38–55,1±1,4%) рекомендовано проведение инвазивной пренатальной диагностики с целью пренатального кариотипирования. Все пациентки отказались от инвазивных манипуляций и оформили информированный отказ. Восьми (14,5%) беременным в связи с выявленными ВПР предлагалось прерывание беременности по медицинским показаниям со стороны плода, но от них также получен информированный отказ.

Таблица 1. Пренатальные факторы риска у женщин с постнатально диагностированными ХА у детей

Table 1. Prenatal risk factors in mothers who gave birth to children with chromosomal aberrations diagnosed postnatally

Фактор риска ХА Risk factor of chromosomal aberrations	**Количество пациенток** Number of women
Два и более УЗ-маркера ХА при 1-м скрининге (11,0–13,6 нед.) Two or more sonographic markers at the 1st screening (weeks 11.0–13.6)	4 (7,3±0,9%)
Два и более УЗ-маркера ХА при 2-м скрининге (19,0–21,6 нед.) Two or more sonographic markers at the 2nd screening (weeks 19.0–21.6)	19 (34,5±1,7%)
Врожденные пороки развития Congenital anomalies	12 (21,8±1,5%)
Изменения биохимических маркеров I триместра (PAPP-A, β-ХГЧ) Changes in biochemical markers of the 1st trimester (PAPP-A, β-hCG)	8 (14,5±1,3%)
Биохимические маркеры II триместра (АФП, ХГЧ, эстриол) Biochemical markers of the 2nd trimester (AFP, hCG, estriol)	12 (21,8±1,5%)

Обсуждение

Проведение массового раннего пренатального скрининга в 11,0–13,6 нед. с использованием автоматизированного расчета индивидуального риска ХА с помощью программного модуля Фонда медицины плода показывает очень хорошие результаты и позволяет выявить женщин с высоким и средним риском хромосомной патологии плода, с последующим дообследованием и уточнением диагноза с помощью инвазивных методов [5]. В настоящее время всеобщие усилия врачей — генетиков, акушеров-гинекологов, врачей функциональной диагностики направлены на как можно более полное выявление плодов с ХА в 11,0–13,6 нед., в среднем этот показатель сейчас составляет 72,1% с некоторыми различиями на региональном уровне [6]. В то же время в нашей стране для оценки пренатального риска ХА у плода в основном используются эхографические и биохимические маркеры II триместра [6, 7]. В нашем исследовании, проведенном ретроспективно, уже по факту постнатально диагностированных ХА, установлено, что у каждой пятой женщины отсутствовали эхо- и биохимические маркеры ХА I и II триместров, у 20,3% женщин не проведен ранний пренатальный скрининг из-за поздней явки. В этой связи можно утверждать, что наибольшей эффективностью в группе с постнатально выявленными хромосомными синдромами у детей обладают маркеры II триместра, как эхографические, так и биохимические. Каждой второй женщине (55,1%) предлагалась инвазивная пренатальная диагностика для исследования кариотипа плода, но пациентки категорически отказались. Полученные нами в ходе практической работы и настоящего исследования данные о причинах отказа от обследования согласуются с выводами других авторов. Основной причиной отказа является страх осложнений инвазивной процедуры, некоторые пациентки не могли объяснить причины отказа или высказывали решимость родить ребенка, несмотря на риск.

При этом нами, как и другими авторами [8], была четко установлена зависимость решения женщин от определенных установок врача-генетика, проводящего консультирование. Коммуникация врача и пациентки при консультировании по поводу высокого риска ХА у плода требует определенной формы представления информации, в зависимости от социальных, моральных, религиозных установок конкретных женщин, при сохранении определенной нейтральности врача [8].

Перспективным неинвазивным методом более точного определения пренатального риска ХА в государственных учреждениях медико-генетического консультирования является неинвазивный пренатальный тест, который позволяет уменьшить количество инвазивных процедур и повысить эффективность пренатальной диагностики хромосомной патологии.

Заключение

Соблюдение срока проведения оценки пренатального развития плода с использованием автоматизированного расчета индивидуального риска хромосомной патологии позволяет своевременно выявить группу высокого риска и провести необходимые диагностические мероприятия для уточнения диагноза и дальнейшей тактики ведения пациентки. Ретроспективный анализ пренатальных факторов риска у детей с постнатально выявленной хромосомной патологией показал важность и необходимость своевременной дополнительной оценки эхографических и биохимических маркеров II триместра, недирективность медико-генетического консультирования. Четкое соблюдение технологии антенатального обследования позволит своевременно установить диагноз, предоставляя семье право решать вопрос о целесообразности пролонгирования беременности.

Литература

1. Николаева Ю.З., Криволапов О.В., Бортновская Н.П. и др. Пренатальная диагностика хромосомной патологии плода. Проблемы здоровья и экологии. 2005;2(4):65–69.
2. Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. М.: Росстат; 2019.
3. Вафин А.Ю., Игнашина Е.Г. Ранняя диагностика врожденной патологии как значимый резерв снижения заболеваемости и смертности населения (опыт Республики Татарстан). Вестник современной клинической медицины. 2016;9(2):104–109. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9 (2).104-109.
4. Николаидес К. Ультразвуковое исследование в 11–13+6 недель беременности. Пер. с англ. СПб.: Петрополис; 2007.
5. Абусева А.В., Терегулова Л.Е., Вафина З.И. и др. Пренатальная диагностика хромосомных аномалий у плодов, вошедших в группу среднего и низкого риска по результатам комбинированного пренатального скрининга I триместра по модулю FMF. Практическая медицина. 2014;3(79):112–117.
6. Жученко Л.А., Андреева Е.Н., Голошубов П.А. и др. Пренатальные маркеры частых хромосомных синдромов. Оценка прогностической значимости. Российский вестник акушера-гинеколога. 2016;6:47–53. DOI: 10.17116/rosakush201616647-53.
7. Медведев М.В., Алтынник Н.А. и участники мультицентрового исследования. Мультицентровое исследование «Дородовая диагностика синдрома Дауна в России в 2005–2015 гг.». II. Эхографические маркеры. Пренатальная диагностика. 2018;17(3):203–210. DOI: 10.21516/2413-1458-2018-17-3-203-210.
8. Жученко Л.А., Голошубов П.А., Ижевская В.Л. Анализ причин отказов беременных с высоким риском хромосомной патологии у плода от инвазивной пренатальной диагностики. Медицинская генетика. 2017;16(9):10–15.

References

1. Nikolaeva Ju.Z., Krivolapov O.V., Bortnovskaja N.P. et al. Prenatal diagnostic of chromosomal pathology. Problems of health and ecology. 2005;2(4):65–69 (in Russ.).
2. Healthcare in Russia. 2019. Statistical collection. M.: Rosstat; 2019 (in Russ.).
3. Vafin A. Ju., Ignashina E.G. Early diagnosis of congenital pathology as a significant reserve of decrease in incidence and mortality of the population (experience of the Republic of Tatarstan). The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2016;9(2):104–109 (in Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9 (2).104-109.
4. Nicolaides K.H. Ultrasound examination at 11–13+6 weeks of pregnancy. Translation from English. SPb.: Petropolis; 2007 (in Russ.).
5. Abuseva A.V., Teregulova L.E., Vafina Z.I. et al. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities in fetuses included in the medium and low risk based on the results of the combined first-trimester prenatal screening using FMF. Practical medicine. 2014;3(79):112–117 (in Russ.).
6. Zhuchenko L.A., Andreeva E.N., Goloshubov P.A. et al. Prenatal markers for common chromosomal syndromes. Estimation of prognostic value. Russian Bulletin of Obstetrics-Gynecologist. 2016;6:47–53 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616647-53.
7. Medvedev M.V., Altynnik N.A. and participants in a multicenter study. Multicenter study "Prenatal diagnosis of Down syndrome in Russia in 2005–2015." II. Echographic markers Prenatal diagnosis. 2018;17(3):203–210 (in Russ.). DOI: 10.21516/2413-1458-2018-17-3-203-210.
8. Zhuchenko L.A., Goloshubov P.A., Izhevskaya V.L. Analysis of the causes of rejection of pregnant women at risk of chromosomal abnormalities in the fetus from invasive prenatal diagnosis. Medical Genetics. 2017;16(9):10–15 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Дударева Юлия Алексеевна — *д.м.н., доцент, профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России; 656038, Россия, г. Барнаул, ул. Ленина, д. 40; ORCID iD 0000-0002-9233-7545.*
Шипилов Александр Александрович — *врач-генетик отделения лучевой и функциональной диагностики (пренатальной диагностики) КГБУЗ «АККПЦ»; 656045, Россия, г. Барнаул, ул. Фомина, д. 154; ORCID iD 0000-0001-8614-1725.*
Контактная информация: *Дударева Юлия Алексеевна, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *07.10.2020, поступила* **после рецензирования** *30.10.2020,* **принята в печать** *24.11.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:
Yuliya A. Dudareva — *Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Ophthalmology with the Course of the Additional Professional Education, Altay State Medical University; 40, Lenin str., Barnaul, 656038, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9233-7545.*
Aleksandr A. Shipilov — *geneticist of the Department of Radiological & Functional Diagnostics, Altay Regional Clinical Perinatal Center; 154, Fomin str., Barnaul, 656045, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8614-1725.*

Contact information: *Yuliya A. Dudareva, e-mail: iuliadudareva@yandex.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *07.10.2020,* **revised** *30.10.2020,* **accepted** *24.11.2020.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52

Дисменорея. Как улучшить качество жизни?

А.А. Олина[1,2], Т.А. Метелева[3]

[1]ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», Санкт-Петербург, Россия
[2]ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия
[3]ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *изучить распространенность дисменореи у студенток высших и средних учебных заведений и обосновать дифференцированный подход к применению гормональной контрацепции.*

Материал и методы: *за 4 мес. проведено анкетирование 1435 студенток высших и средних учебных заведений г. Перми в возрасте 18–25 лет. Обследованы (с проведением антропометрии, оценки выраженности боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ), УЗИ органов малого таза) 223 девушки, обратившиеся к врачу в связи с наличием болевого синдрома, связанного с менструальным циклом. Также проведен анализ частоты встречаемости дисменореи за 2010–2019 гг. с применением статистической формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».*

Результаты исследования: *согласно данным официальной статистики частота расстройств менструации (в том числе дисменореи) составляет 0,70–2,03%. По данным анкетирования, боль при менструации испытывают 84,1% студенток, из них лишь 18,4% обращаются к врачу-гинекологу. Среди пациенток с болями 63,2% испытывают боли в течение 2–3 дней, 34% — оценивают боль как сильную (7–10 баллов по ВАШ), 29,1% — для купирования боли вынуждены принимать 3 и более таблеток нестероидных противовоспалительных препаратов в сутки. Симптомы эндометриоза выявлены у каждой 10-й пациентки. Индивидуальный подбор гормональной контрацепции позволил через 6 мес. от начала приема препаратов добиться уменьшения выраженности боли (7–10 баллов по ВАШ не было ни у одной пациентки), продолжительности и обильности менструаций.*

Заключение: *данные официальной статистики не отражают реальной ситуации по распространенности дисменореи. Индивидуальный подбор гормональных контрацептивов обеспечивает высокую комплаентность, необходимую продолжительность терапии, купирование болевого синдрома, нормализацию нейровегетативных, обменно-эндокринных процессов и, как следствие, значимое улучшение качества жизни пациентки.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *дисменорея, гормональная контрацепция, эндометриоз, хроническая тазовая боль, дроспиренон.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Олина А.А., Метелева Т.А. Дисменорея. Как улучшить качество жизни? РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):46–52. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.*

Dysmenorrhea. How to improve the quality of life?

A.A. Olina[1,2], T.A. Meteleva[3]

[1]I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation
[2]D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, St. Petersburg, Russian Federation
[3]Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to evaluate the rate of dysmenorrhea among secondary and high school students and to validate a differentiated treatment approach to hormonal contraception.*

Patients and Methods: *1,435 secondary and high school students of the city of Perm aged 18–25 years were interviewed over a 4-month period. 223 girls who complained of painful periods were examined (anthropometry, pain assessment using a visual analogous scale/VAS, and pelvic ultrasound). In addition, the rate of dysmenorrhea was assessed using the statistical form No. 12 "Data on the number of cases registered in the patients who are resident in the territory serviced by a medical organization".*

Results: *according to official statistics, the rate of menstrual disorders (including dysmenorrhea) is 0.70–2.03%. The survey has demonstrated that 84.1% of students experience period pain. However, only 18.4% of them see a gynecologist. 63.2% experience pain for 2–3 days, 34% describe their pain as severe (VAS 7–10), and 29.1% are forced to take three or more NSAID pills daily. The symptoms of endometriosis were revealed in every tenth girl. A personalized choice of hormonal contraception allowed for the reduction in pain severity (none of the girls reported on severe pain, i.e., VAS 7–10), period duration, and heavy periods.*

Conclusions: *official statistics does not illustrate the actual prevalence of dysmenorrhea. A personalized choice of hormonal contraception provides high compliance rate, the required duration of treatment, pain relief, the improvement of neuro-vegetative and metabolic processes and, as a result, a significant improvement in the quality of life.*

KEYWORDS: *dysmenorrhea, hormonal contraception, endometriosis, chronic pelvic pain, quality of life, drospirenone.*

FOR CITATION: *Olina A.A., Meteleva T.A. Dysmenorrhea. How to improve the quality of life? Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):46–52. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-46-52.*

Введение

Дисменорея — циклически повторяющийся болевой синдром, сопровождающийся нейровегетативными, обменно-эндокринными, психическими и эмоциональными отклонениями в период менструации. Несмотря на то, что накоплено много данных о патогенезе дисменореи, диагностика данного заболевания чрезвычайно проста и известны эффективные методы терапии, частота встречаемости остается высокой, а процент пациенток, получающих терапию, — крайне низким.

В последнее время в литературе все чаще встречается выражение «качество жизни человека». В широком смысле слова это понятие включает в себя не только физическое и психологическое благополучие, но и экономические, социальные и прочие факторы. Медицинские аспекты качества жизни отражают влияние заболевания на повседневную жизнь пациента, его собственное восприятие жизненных изменений, связанных с заболеванием, душевный комфорт [1]. Дисменорея существенно изменяет качество жизни пациенток и является основной причиной ограничения физических нагрузок и повседневной активности, пропуска работы женщинами и занятий в школе девочками. Болевые ощущения во время менструации могут быть настолько выраженными, что пациентки сравнивают их с почечной коликой. В подростковом возрасте у 80% пациенток болевой синдром сопровождается рвотой и/или диареей, у 20% — головокружением, у 15% — обмороками, у 10% — головной болью [2–5].

По разным данным, частота встречаемости дисменореи составляет 15–90%, чаще данное патологическое состояние диагностируют в возрасте до 27 лет. Такой разброс объясняется тем, что не более 15% пациенток целенаправленно обращаются к врачу с жалобами на болезненные менструации, однако при сборе анамнеза положительный ответ на вопрос о болях во время менструаций дают около 90% девушек [2–5].

Выделяют первичную и вторичную дисменорею. Распространенность первичной дисменореи, при которой отсутствует органическая патология органов малого таза, остается крайне недооцененной. Многие пациентки не обращаются к врачу, считая боль нормальным проявлением менструации. Кроме того, зачастую и сами медицинские работники не уделяют этой жалобе должного внимания. Наиболее частыми причинами вторичной дисменореи являются эндометриоз, миома матки, воспалительные заболевания и пороки развития половых органов, спаечный процесс в малом тазу [2, 4, 5].

По степени тяжести дисменорея подразделяется на:

- тяжелую (45%) — выраженная боль, резкое снижение активности, вегетативные симптомы;
- средней степени тяжести (35%) — умеренные боли, снижение повседневной активности;
- легкую (20%) — слабая выраженность боли, прием обезболивающих не требуется [3, 4, 6].

В настоящий момент в Российской Федерации не существует единого клинического протокола оказания помощи при дисменорее. Лишь в приказе Минздрава России № 572н [7] встречается упоминание об этом заболевании с указанием объема обследования и методах терапии (прием нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона, прогестагенов, физиотерапевтическое лечение) без указания на конкретные препараты и дозировки.

В связи с этим проведение новых исследований и накопление информации о распространенности заболевания, методах терапии в различных регионах нашей страны остается актуальным.

Цель исследования: изучить распространенность дисменореи у студенток высших и средних учебных заведений, обосновать дифференцированный подход к применению гормональной контрацепции.

Материал и методы

В ходе научно-просветительского мероприятия за 4 мес. проведено анкетирование 1435 студенток (18–25 лет) высших и средних учебных заведений г. Перми. Анкета включала в себя вопросы о репродуктивных планах, менструальном цикле, контрацепции, вредных привычках и понимании их влияния на здоровье и т. д. Опрос установил, что боли во время менструации испытывают 1208 (84,1%) человек. В ходе мероприятия респонденты были проинформированы о необходимости обращения к врачу при наличии болевого синдрома, в том числе связанного с менструальным циклом. Из 1208 человек только 223 (18,4%) обратились на консультацию к врачу-гинекологу в консультативно-диагностическую поликлинику ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России в 2019 г., они и составили группу исследования.

Субъективную оценку выраженности боли проводили при помощи 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), в которой 0 баллов соответствует отсутствию боли, 10 баллов — невыносимой боли.

Всем пациенткам рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост ($м^2$), проводили УЗИ органов малого таза с применением трансвагинального (3,5–5,0 МГц) и абдоминального (2,0–7,5 МГц) датчиков, на 20–22-й день менструального цикла.

Также проведен анализ частоты встречаемости дисменореи за 2010–2019 гг. с применением статистической формы № 12 «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у пациентов, проживающих в районе обслуживания медицинской организации».

Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных проводили методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel, пакета анализа данных, описательной статистики.

Результаты исследования

Анализ данных официальной статистической формы № 12 за 10-летний период показал, что коды N94.4 и N94.5 (по МКБ-10), которые соответствуют первичной и вторичной дисменорее, включены в общую группу «Болезни мочеполовой системы; расстройства менструации». При этом частота встречаемости расстройств менструации составляет всего 0,70–2,03%.

Средний возраст обследованных респонденток, обратившихся на консультацию к врачу-гинекологу (n=223), составил 19,09±0,23 года, средний возраст менархе — 13±0,18 года (минимум 10 лет — у 8 человек, максимум 16 лет — у 3 человек). Длительность менструации менее 3 дней — у 15 (6,7%) человек, 4–5 дней — у 165 (74%), 5–6 дней — у 32 (14,3%), более 7 дней — у 11 (4,9%).

Большая часть пациенток (75,7%, n=169) отмечали выделение сгустков во время менструации: все девушки с продолжительностью менструации более 7 дней, 84,4% — с продолжительностью 5–6 дней, 78,8% — с продолжительностью 4–5 дней и 1 девушка с длительностью менструации менее 3 дней.

Все пациентки предъявляли жалобы на болезненные менструации. Первичная дисменорея диагностирована у 165 (74%) человек, вторичная — у 58 (26%).

Боли только в первый день менструации испытывала 161 (72,2%) девушка, за 1–2 дня до предполагаемой менструации — 58 (26%), за 3–7 дней до предполагаемой менструации — 4 (1,8%). Больше половины пациенток (63,2%, n=141) испытывали боли на протяжении 2–3 дней, 78 (34,9%) — в течение 1 дня, 4 (1,8%) — 4 и более дней.

Для оценки выраженности боли пациенткам была предложена ВАШ. Сильную боль (7–10 баллов) испытывали 76 (34%) пациенток, умеренную боль (4–7 баллов) — 101 (45,3%), слабую боль (2–4 балла) — 46 (20,7%). Наибольшая выраженность боли отмечена у пациенток с длительными менструациями и у тех, у кого менструации сопровождаются выделением сгустков крови. Мы провели сравнение факторов риска и клинических признаков дисменореи с выраженностью болевого синдрома по ВАШ (табл. 1).

У всех девушек дисменорея сопровождалась теми или иными симптомами: неустойчивым настроением, раздражительностью — у 182 (81,6%), усталостью, сонливостью — у 109 (48,9%), головными болями — у 33 (14,8%), в том числе мигренью без ауры — у 3 девушек, диспепсией — у 22 (9,9%), тошнотой — у 10 (4,5%). Большая часть пациенток отмечали наличие нескольких симптомов одновременно.

Среди обследованных вели половую жизнь 173 (77,6%). Средний возраст коитархе составил 17,9±0,18 года. Для предохранения от нежелательной беременности 2 (1,2%) девушки эпизодически принимали препараты экстренной контрацепции, 29 (16,8%) — использовали прерванный половой контакт и календарный метод, 56 (32,3%) — презервативы, 86 (49,7%) — сочетали презервативы и прерванный половой контакт.

Курили на момент обследования 63 (28,2%) девушки, 6 (2,7%) — отказались от курения за 6–12 мес. до обращения в поликлинику.

Средний ИМТ составил 22,9±0,74 (18,5–40,9) кг/м^2. Дефицита массы тела не было ни у одной пациентки, нормальная масса тела (ИМТ 18,5–24,9 кг/м^2) — у 154 (69%), избыточный вес — у 69 (31%), из них избыток массы тела (ИМТ 25–30 кг/м^2) был у 44 (63,8%), ожирение 1-й степени (ИМТ 30–35 кг/м^2) — у 14 (20,3%), ожирение 2-й степени (ИМТ 35–40 кг/м^2) — у 9 (4,0%), ожирение 3-й степени (ИМТ>40 кг/м^2) — у 2 (2,9%).

Таким образом, наибольшая выраженность боли выявлена у пациенток с ранним менархе, курящих, имеющих избыточную массу тела, с возникновением болевого синдрома за несколько дней до менструации (чем раньше возникает, тем выше интенсивность боли), с длительными менструациями, а также при наличии сгустков крови.

Всем пациенткам проведено УЗИ органов малого таза на 20–22-й день менструального цикла. Результаты распределились следующим образом:

- без патологии — у 98 (43,9%) пациенток;
- мультифолликулярные яичники — у 69 (30,9%);
- киста желтого тела — у 29 (13%);
- генитальный инфантилизм 1-й степени — у 11 (4,9%);
- гипоплазия эндометрия — у 8 (3,6%);
- эхо-признаки диффузного аденомиоза — у 5 (2,2%);
- эндометриоидная киста яичника — у 3 (1,3%).

Таблица 1. Встречаемость факторов риска и клинических проявлений дисменореи в зависимости от выраженности болевого синдрома

Table 1. The occurrence of risk factors and clinical signs of dysmenorrhea depending on pain severity

Факторы риска, клинические проявления Risk factors, clinical signs	Выраженность боли по ВАШ Pain severity (VAS)		
	сильная *severe*	***умеренная*** *moderate*	***слабая*** *mild*
Факторы риска развития дисменореи: Risk factors of dysmenorrhea:			
раннее менархе early menarche (n=8)	4 (50%)	4 (50%)	–
курение smoking (n=63)	29 (46%)	18 (28,6%)	16 (25,4%)
избыточная масса тела, в том числе ожирение overweight including obesity (n=69)	33 (47,8%)	25 (36,2%)	11 (15,9%)
Период появления болевого синдрома: Pain starts:			
только в день начала менструации only at the onset of period (n=161)	53 (32,9%)	65 (40,4%)	43 (26,7%)
за 1–2 дня до менструации 1–2 days before period (n=58)	21 (36,2%)	34 (58,6%)	3 (5,2%)
за 3–7 дней до менструации 3–7 days before period (n=4)	2 (50%)	2 (50%)	–
Продолжительность менструации: Duration of period:			
менее 3 дней less than 3 days (n=15)	2 (13,3%)	9 (60%)	4 (26,7%)
4–5 дней 4–5 days (n=165)	48 (29,1%)	79 (47,9%)	38 (23%)
5–6 дней 5–6 days (n=32)	19 (59,4%)	9 (28,1%)	4 (12,5%)
7 и более дней 7 days or more (n=11)	7 (63,6%)	4 (36,4%)	–
Выделение сгустков во время менструации: Menstrual clots:			
присутствует yes (n=169)	68 (40,2%)	81 (47,9%)	20 (11,8%)
отсутствует no (n=54)	8 (14,8%)	20 (37%)	26 (48,2%)
Продолжительность болевого синдрома: Pain duration:			
1 день 1 day (n=78)	13 (16,7%)	40 (51,3%)	25 (32%)
2–3 дня 2–3 days (n=141)	59 (41,8%)	61 (43,3%)	21 (14,9%)
4 и более дней 4 days or more (n=4)	4 (100%)	–	–

У 2 пациенток кисты правого яичника выявлены впервые (8 и 12 мм), у 1 пациентки эндометриоидная киста левого яичника впервые выявлена полгода назад (диаметр 9 мм, стабильный в динамике).

Для купирования болевого синдрома использовали:

- немедикаментозные методы (ограничение физических нагрузок, тепло на низ живота, покой на период боли) — 27 (12,1%) человек;
- немедикаментозные методы + НПВП — 156 (69,9%) человек;
- немедикаментозные методы + спазмолитики — 40 (18,0%) человек.

Среди пациенток, принимавших НПВП, 70,9% ограничивались приемом 1–2 таблеток/сут, 29,1% были вынуждены принимать 3 и более таблеток/сут.

Несколько (14,3%) девушек отметили, что ранее принимали гормональные контрацептивы (ГК) в течение 1–6 мес. по рекомендации врачей, но самостоятельно отменили прием по различным причинам (увеличение массы тела, отсутствие регулярной половой жизни, нежелание принимать препарат, содержащий синтетические гормоны).

Всем пациенткам нашего исследования, в том числе не живущим половой жизнью, в связи с наличием дисменореи предложен прием ГК: Димиа® — 212 пациенткам, Лактинет®-Рихтер — 3 пациенткам с мигренью без ауры. Восьми пациенткам с УЗ-признаками эндометриоза назначен прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) с диеногестом (Силует®).

В течение первых 3 мес. приема препарата Димиа® у 17 (7,6%) человек наблюдались ациклические кровянистые выделения, в связи с чем им было предложено заменить препарат на низкодозированный (Мидиана®). Три (1,4%) пациентки предъявили жалобы на увеличение массы тела, 19 (8,6%) — отмечали болезненность в молочных железах. Также следует выделить 14 (6,3%) пациенток, которые прекратили прием ГК по собственному желанию.

Через 6 мес. пациентки, продолжающие прием ГК, отмечали уменьшение выраженности болевого синдрома: сильной боли не было ни у одной пациентки, жалобы на умеренную боль предъявляли 24 человека, на слабую боль — 32 человека. Через год приема умеренную боль испытывали лишь 4 человека, слабую боль — 11 (рис. 1).

Кроме того, уже через 3 мес. пациентки отметили уменьшение выраженности вегетативных симптомов: на неустойчивое настроение, раздражительность жаловались 2 (0,89%) пациентки, на усталость, сонливость — 12 (5,4%). По прошествии года данные симптомы не определялись. Жалоб на головные боли, диспепсию, тошноту не было. Уменьшилась также продолжительность и обильность менструаций. Появление сгустков не отмечала ни одна пациентка. Продолжительность менструаций менее 3 дней зафиксирована у 21,5% пациенток, 4–5 дней — у 77,6%, 6 дней — у 0,9%.

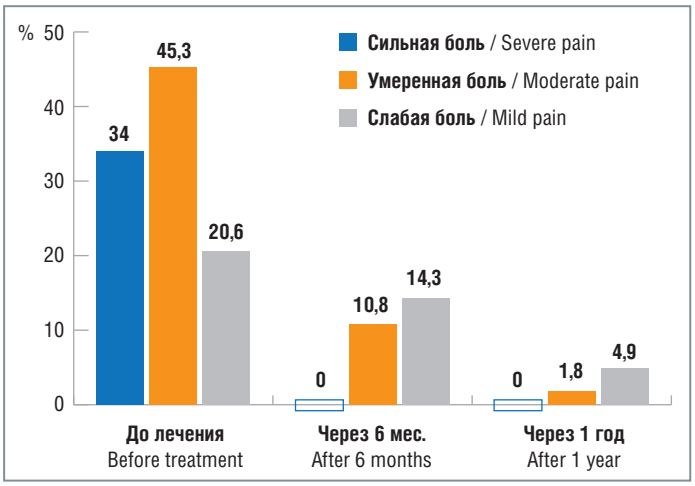


Рис. 1. Динамика выраженности болевого синдрома на фоне проведения гормональной контрацепции

Fig. 1. Changes in pain severity after hormonal contraception

Обсуждение

Результаты анализа данных официальной статистики показали крайне низкую частоту расстройств менструации (в том числе дисменореи) — 0,7–2,03%, что не отражает реальной ситуации и приводит к ошибочному представлению о структуре гинекологической заболеваемости. Это в свою очередь влияет на отношение общественности, в том числе и профессионального сообщества, к медико-социальной значимости данной патологии. По результатам собственных исследований частота дисменореи составила более 80% среди женщин молодого фертильного возраста с преобладанием первичной дисменореи у 74%.

По данным литературы, возникновению дисменореи могут способствовать различные неблагоприятные факторы: раннее менархе, курение, переохлаждение, перегревание, инфекционные заболевания, стрессы, физические травмы, умственные и физические перегрузки, недостаточная продолжительность сна, ожирение, употребление алкоголя, избыточное потребление сахара [2–5].

В клинических рекомендациях «Эндометриоз» (2020), в случае если дисменорея негативно влияет на качество жизни и повседневную активность, вынуждает обратиться к врачу, является причиной пропуска работы/школы и не купируется НПВП и КОК, рекомендуется заподозрить эндометриоз. Особенно следует обратить внимание на пациенток, у которых дисменорея сочетается с прочими признаками эндометриоза: мено- и метроррагиями, постконтрацептивным кровотечением, хронической тазовой болью, диспареунией, бесплодием, эндометриозом у матери или сестры пациентки, связанными с менструацией, болью в кишечнике или при мочеиспускании, запорами/диареей, кровью в моче. К сожалению, в настоящее время эндометриоз не является заболеванием только возрастных многорожавших женщин, как считалось ранее [3, 4, 6, 8–15]. Среди пациенток в нашем исследовании посткоитальные кровотечения отмечали 9,8%, диспареунию — 7,6%, хроническую тазовую боль — 2,5%, эндометриоз у матери — 31,8%, связанную с менструацией диарею — 7,6%. Таким образом, симптомы эндометриоза наблюдаются у каждой 10-й пациентки.

Тазовая боль, особенно в сочетании с нарушениями репродуктивной функции, приводит к тому, что пациентки находятся в состоянии постоянного стресса, страдают от дисфории, депрессии, бессонницы. Болевые ощущения порождают порочный круг: менструальная боль снижает качество и эффективность сна, последующая усталость усиливает негативное влияние боли на дневную активность и настроение. Повышенная болевая чувствительность сохраняется даже вне менструального цикла. У пациентки могут наблюдаться частые рецидивы интерстициального цистита, синдром раздраженного кишечника (СРК), синдром

хронической усталости, хроническая боль в области поясницы, височно-нижнечелюстного сустава, вульводиния, фибромиалгия, мигрень без ауры, тревожные расстройства, аутоиммунные заболевания, бронхиальная астма. Это позволяет говорить о снижении качества жизни у данной категории женщин [3, 4, 16, 17]. В нашем исследовании СРК выявлен у 6,7% пациенток, мигрень без ауры — у 1,3%, бронхиальная астма — у 5,4%, частые обострения цистита — у 3,1%. Подробная оценка качества жизни пациенток с дисменореей — предмет будущих научных работ.

Ряд исследователей [4, 18] предполагают, что более высокое внутриматочное давление, перистальтика и сокращения миометрия, объясняющие первичную дисменорею, приводят к механическому напряжению и повреждению матки и в конечном счете могут стимулировать развитие аденомиоза. Однако вопрос о том, действительно ли первичная дисменорея приводит к развитию вторичной дисменореи и аденомиоза или аденомиоз уже присутствовал, но не был диагностирован, остается открытым.

Основной целью лечения дисменореи является уменьшение болевого синдрома и, как следствие, улучшение качества жизни. Лечение заболевания у подростков направлено в первую очередь на профилактику прогрессирования, сохранение репродуктивной функции и устранение симптомов. В то же время должны учитываться репродуктивное поведение (наличие или отсутствие половых контактов) и репродуктивные планы пациенток, в частности применение высокоэффективных методов контрацепции с целью профилактики нежелательной беременности. В исследуемой группе 77,6% пациенток имели половые контакты, при этом ни одна из них не указала на планирование беременности в течение ближайших 6 мес., и, что особенно важно, ни одна не использовала высокоэффективные методы контрацепции.

Согласно данным литературы 47–70% студенток университетов самостоятельно применяют анальгетики для облегчения боли, до 30% — используют альтернативные методы лечения и лишь 15–20% — обращаются к врачу [4]. Немедикаментозные методы лечения (чрескожная электрическая стимуляция нервов, трансдермальные пластыри нитроглицерина, иглоукалывание и хирургические вмешательства), а также альтернативные методы (грелка, постельный режим в период боли, физические упражнения, медитация, ароматические масла, применение имбиря, корицы, увеличение в рационе белка, уменьшение соли) имеют крайне незначительную эффективность, особенно при тяжелой и среднетяжелой дисменорее [4, 5]. Проведенные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования (3101 девушка в возрасте до 25 лет с первичной и вторичной дисменореей) [19] не показали эффективности пищевых добавок растительного происхождения (с содержанием ромашки, корицы, дамасской розы, укропа, фенхеля, гуавы, ревеня, узары) и витаминно-минеральных комплексов (с мелатонином, витамином Е). Среди добавок, показавших незначительную эффективность, оказались пажитник, имбирь, валериана, затария, сульфат цинка, рыбий жир и витамин B_1.

Препаратами первой линии терапии дисменореи являются НПВП, которые снижают образование простагландинов в эндометрии. Выбор НПВП должен основываться на эффективности и индивидуальной переносимости для каждой пациентки. Эффективность НПВП достигает 65–100%, их прием следует начинать за 1–2 дня до предполагаемого начала менструации и продолжать в течение 2–3 дней [5]. В то же время около 15% женщин всех возрастных групп, страдающих дисменореей, не реагируют или не переносят НПВП. Также НПВП оказывают неблагоприятное влияние на ЖКТ. Последние данные свидетельствуют о том, что длительное использование этих препаратов может увеличивать риск развития нестабильной стенокардии, острого инфаркта миокарда, венозной тромбоэмболии [3, 4].

Гормональные контрацептивы вызывают быстрое уменьшение болевого синдрома, кроме того, нормализуют регулярность менструаций, предотвращают нежелательную беременность. Синтетические гормоны подавляют овуляцию и уменьшают толщину слизистой оболочки матки, тем самым уменьшая объем менструальных выделений, синтез простагландинов и купируя дисменорею [4, 5]. Для лечения дисменореи рекомендуются как циклические (21+7, 24+4), так и непрерывные схемы лечения, однако исследований, сравнивающих эффективность различных схем лечения, не проводилось. Гормональная терапия должна быть предложена женщинам и девочкам, которые в настоящее время не планируют беременность, если не существует противопоказаний — тромбозов (венозных и артериальных) на момент осмотра или в анамнезе, факторов риска тромбозов (в том числе наследственных), мигрени, артериальной гипертензии и т. д. [20, 21]. Следует отметить, что согласно Международным критериям приемлемости методов контрацепции [20, 21] избыточная масса тела (включая ожирение) не является противопоказанием к назначению КОК.

Пока вопрос влияния предшествующего приема КОК на частоту диагностирования эндометриоза в будущем остается открытым. Ряд авторов [5, 22–24] обозначают КОК как препараты первой линии для лечения дисменореи, вызванной эндометриозом. При этом КОК подавляют рост эндометриоидных гетеротопий, облегчают боль и улучшают качество жизни, что позволяет рассматривать их применение как альтернативу хирургическому лечению. Другие авторы [17, 25] отмечают, что предшествующее использование КОК снижает риск диагностирования эндометриоза у рожавших женщин, но повышает его у нерожавших. Такую ситуацию авторы объясняют тем, что многие нерожавшие женщины использовали в прошлом КОК с неконтрацептивной целью, что может свидетельствовать о раннем появлении симптомов эндометриоза, для купирования которых и была назначена гормональная контрацепция. Тем не менее прием КОК при эндометриозе обеспечивает надежный контроль менструального цикла, отсутствие прорывных кровотечений и приводит к купированию болевого синдрома. По всей видимости, по действию они не уступают вовсе или уступают незначительно другим препаратам для лечения эндометриоза. Это дает возможность назначать ГК на продолжительное время. Терапевтическая эффективность КОК при эндометриозе определяется входящим в их состав гестагеном. Диеногест обладает более выраженным антипролиферативным эффектом и подавляет рост эндометриоидных гетеротопий [22].

Несмотря на то, что разговор об индивидуальном подходе к назначению терапии ведется уже давно, нет одного «идеального» контрацептива, подходящего для всех пациенток с дисменореей. Каждая женщина требует тщательного осмотра и подбора препарата с учетом ее специфических особенностей. Основным результатом лечения

дисменореи является степень удовлетворенности пациентки проводимым лечением — полное устранение или значительное уменьшение болевого синдрома и сопутствующих симптомов.

Выводы

1. Частота встречаемости дисменореи среди девушек молодого возраста — более 80%: первичной — 74%, вторичной — 26%.
2. Более 30% девушек испытывают сильную боль (7–10 баллов по ВАШ) во время менструации.
3. Индивидуальный подбор ГК в соответствии с критериями приемлемости методов контрацепции позволяет достичь высокой комплаентности, необходимой продолжительности терапии и высокой безопасности.
4. Длительный прием КОК, содержащих дроспиренон, приводит к купированию болевого синдрома, нормализует нейровегетативные, обменно-эндокринные процессы, корректирует психический и эмоциональный статус, приводя, как следствие, к значимому улучшению качества жизни пациенток с дисменореей.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Гедеон Рихтер Фарма» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Gedeon Richter for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Косенкова О.И., Макарова В.И. Проблема качества жизни в современной медицине. Экология человека. 2007;11:29–34.
2. Синчихин С.П., Мамиев О.Б., Сувернева А.А., Какурин В.И. Дисменорея — современный взгляд на этиологию, патогенез, диагностику, клинику и лечение (обзор литературы). Астраханский медицинский журнал. 2010;5(1):35–43.
3. De Sanctis V., Soliman A., Bernasconi S. et al. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. Pediatr Endocrinol Rev. 2015;13(2):512–520.
4. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
5. Osayande A.S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014;89(5):341–346.
6. Трушкевич А.А., Мысенко А.Д. Оптимизация методов ранней диагностики эндометриоза в группах риска — пациенток раннего репродуктивного возраста с дисменореями. Научный руководитель. 2014;3(4):102–114.
7. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (в ред. приказов Минздрава России от 17.01.2014 № 25н, от 11.06.2015 № 333н, от 12.01.2016 № 5н) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)».
8. Jing Xie, Kvaskoff M., Li Y. et al. Severe teenage acne and risk of endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(11):2592–2599. DOI: 10.1093/humrep/deu207.
9. Yeung Jr.P., Gupta S., Gieg S. Endometriosis in adolescents: a systematic review. J Endometr Pelv Pain Disord. 2017;9(1):17–29. DOI: 10.5301/je.5000264.
10. Matalliotakis M., Goulielmos G.N., Matalliotakiet C. et al. Endometriosis in adolescent and young girls: report on a series of 55 cases. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(5):568–570. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.05.007.
11. Унанян А.Л., Сидорова И.С., Соснова Е.А. и др. Дисменорея, аденомиоз, эндометриоз, опухолевый процесс: причинно-следственные связи. Медицинский совет. 2017;11:186–188.
12. Леваков С.А., Хамошина М.Б. Эндометриоз: мировой прорыв в медикаментозном лечении. М.: Редакция журнала StatusPraesens; 2012.
13. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Endometriosis: a life cycle approach? Am J Obstet Gynecol. 2013;209(4):307–316. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.009.
14. Harada T., Khine Y.M., Kaponis A. et al. The impact of adenomyosis on women' fertility. Obstet Gynecol Surv 2016;71(9):557–568. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000346.
15. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М.; 2020.
16. Smorgick N., Marsh C.A., As-Sanie S. et al. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013;26(3):171–175. DOI: 10.1016/j.jpag.2012.12.006.
17. Tølbøll Glavind M., Forman A., Håkonsen Arendt L. et al. Endometriosis and pregnancy: a Danish cohort study. Fertil Steril. 2016;109(1):160–166. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.020.
18. Carrarelli P., Lunardi Rocha A.L., Belmonte G. et al. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. Fertil Steril. 2014;101(5):1353–1358. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.052.
19. Pattanittum P., Kunyanone N., Brown J. et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3(3):CD002124. DOI: 10.1002/14651858.CD002124.pub2.
20. Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции. ВОЗ, 2012. 4-е изд. М.; 2012.
21. Медицинские критерии приемлемости использования методов контрацепции. ВОЗ, 2015. 5-е изд. Женева; 2015.
22. Кузнецова И.В., Ховрина Е.А., Кирпиков А.С. Всерьез и надолго. Возможности применения КОК при эндометриозе половых органов. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2012;4(10):36–40.
23. Tu F.F., Du H., Goldstein G.P. et al. The influence of prior oral contraceptive use on risk of endometriosis is conditional on parity. Fertil Steril. 2014;101(6):1697–1704. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.014.
24. Vercellini P., Buggio.L, Berlanda N. et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertil Steril. 2016;106(7):1552–1571. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
25. Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. Fertil Steril. 2014;101(4):1031–1037. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.049.

References

1. Kosenkova O.I., Makarova V.I. Problem of quality of life in present-day medicine. Human Ecology. 2007;11:29–34 (in Russ.).
2. Sinchihin S.P., Mamiev O.B., Suverneva A.A., Kakurin V.I. Dysmenorrhoea — modern attitude to etiology, pathogenesis, diagnostics, clinic and treatment (literature review). Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal. 2010;5(1):35–43 (in Russ.).
3. De Sanctis V., Soliman A., Bernasconi S. et al. Primary dysmenorrhea in adolescents: prevalence, impact and recent knowledge. Pediatr Endocrinol Rev. 2015;13(2):512–520.
4. Iacovides S., Avidon I., Baker F.C. What we know about primary dysmenorrhea today: a critical review. Hum Reprod Update. 2015;21(6):762–778. DOI: 10.1093/humupd/dmv039.
5. Osayande A.S., Mehulic S. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014;89(5):341–346.
6. Trushkevich A.A., Mysenko A.D. Optimization of methods for early diagnosis of endometriosis in risk groups — patients of early reproductive age with dysmenorrhea. Nauchnyy rukovoditel'. 2014;3(4):102–114 (in Russ.).
7. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.11.2012 No. 572n (as amended by orders of the Ministry of Health of Russia dated 17.01.2014 No. 25n, dated 11.06.2015 No. 333n, dated 12.01.2016 No. 5n) "On approval of the procedure for the provision of medical care in the field of obstetrics and gynecology (excluding the use of assisted reproductive technologies)" (in Russ.).
8. Jing Xie, Kvaskoff M., Li Y et al. Severe teenage acne and risk of endometriosis. Hum Reprod. 2014;29(11):2592–2599. DOI: 10.1093/humrep/deu207.

9. Yeung Jr.P., Gupta S., Gieg S. Endometriosis in adolescents: a systematic review. J Endometr Pelv Pain Disord. 2017;9(1):17–29. DOI: 10.5301/je.5000264.
10. Matalliotakis M., Goulielmos G.N., Matalliotakiet C. et al. Endometriosis in adolescent and young girls: report on a series of 55 cases. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017;30(5):568–570. DOI: 10.1016/j.jpag.2017.05.007.
11. Unanyan A.L., Sidorova I.S., Sosnova E.A. et al. Dysmenorrhea, adenomyosis, endometriosis, tumor process: causation. Meditsinskiy sovet. 2017;11:186–188 (in Russ.).
12. Levakov S.A., Khamoshina M.B. Endometriosis: a worldwide breakthrough in medical treatment. M.: StatusPraesens; 2012 (in Russ.).
13. Brosens I., Puttemans P., Benagiano G. Endometriosis: a life cycle approach? Am J Obstet Gynecol. 2013;209(4):307–316. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.03.009.
14. Harada T., Khine Y.M., Kaponis A. et al. The impact of adenomyosis on women' fertility. Obstet Gynecol Surv 2016;71(9):557–568. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000346.
15. Endometriosis. Clinical guidelines. M.; 2020 (in Russ.).
16. Smorgick N., Marsh C.A., As-Sanie S. et al. Prevalence of pain syndromes, mood conditions, and asthma in adolescents and young women with endometriosis. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2013;26(3):171–175. DOI: 10.1016/j.jpag.2012.12.006.
17. Tølbøll Glavind M., Forman A., Håkonsen Arendt L. et al. Endometriosis and pregnancy: a Danish cohort study. Fertil Steril. 2016;109(1):160–166. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.020.
18. Carrarelli P., Lunardi Rocha A.L., Belmonte G. et al. Increased expression of antimüllerian hormone and its receptor in endometriosis. Fertil Steril. 2014;101(5):1353–1358. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.01.052.
19. Pattanittum P., Kunyanone N., Brown J. et al. Dietary supplements for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2016;3(3):CD002124. DOI: 10.1002/14651858.CD002124.pub2.
20. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO, 2009. 4th ed. M.; 2012 (in Russ.).
21. Medical eligibility criteria for contraceptive use. WHO, 2015. 5th ed. Geneva; 2015 (in Russ.).
22. Kuznetsova I.V., Khovrina E.A., Kirpikov A.S. Seriously and for a long time the possibility of using COCs for genital endometriosis. StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, barren marriage. 2012;4(10):36–40 (in Russ.).
23. Tu F.F., Du H., Goldstein G.P. et al. The influence of prior oral contraceptive use on risk of endometriosis is conditional on parity. Fertil Steril. 2014;101(6):1697–1704. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.02.014.
24. Vercellini P., Buggio.L, Berlanda N. et al. Estrogen-progestins and progestins for the management of endometriosis. Fertil Steril. 2016;106(7):1552–1571. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.022.
25. Kitajima M., Dolmans M.-M., Donnez O. et al. Enhanced follicular recruitment and atresia in cortex derived from ovaries with endometriomas. Fertil Steril. 2014;101(4):1031–1037. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.12.049.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Олина Анна Александровна — *д.м.н., профессор, первый заместитель директора ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта»; 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д.3; профессор кафедры акушерства и гинекологии им. С.Н. Давыдова ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России; 191015, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41; ORCID iD 0000-0001-9101-7569*.
Метелева Татьяна Александровна — *ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 1 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д.26; ORCID iD 0000-0002-1448-1840*.
Контактная информация: *Олина Анна Александровна, e-mail: olina29@mail.ru*. **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах*. **Конфликт интересов** *отсутствует*. **Статья поступила** *03.12.2020, поступила* **после рецензирования** *28.12.2020,* **принята в печать** *28.01.2021*.

ABOUT THE AUTHORS:
Anna A. Olina — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, First Deputy Director, D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology, & Reproduction, 3, Mendeleevskaya line, St. Petersburg; 199034, Russian Federation; professor of S.N. Davydov Department of Obstetrics & Gynecology, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University; 41, Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9101-7569*.
Tat'yana A. Meteleva — *Assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology No. 1, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1448-1840*.

Contact information: *Anna A. Olina, e-mail: olina29@mail.ru*. **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *03.12.2020,* **revised** *28.12.2020,* **accepted** *28.01.2021*.

VI Общероссийский семинар

18–20 марта 2021 Москва

РУДН МАРС

StatusPraesens profmedia spnavigator

«Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии. ВЕСЕННИЕ ЧТЕНИЯ»

+7 (499) 346 3902
ova@praesens.ru
praesens.ru
stpraesens
praesens
statuspraesens

Идеология

- Обновлённый Порядок оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология», утверждённый Приказом Минздрава РФ №1130н от 20 октября 2020 года: что изменится в работе службы?
- Клинические рекомендации: новый статус и новый виток контраверсий. Как будет строиться работа врачей?
- Повышение квалификации и допуск к медицинской деятельности в 2021 году: выясняем важные нюансы. Новый приказ — вышел!
- COVID-19: продолжаем жить и работать в условиях пандемии. Концентрируем внимание на глобальной проблеме инфекционной безопасности.

Контраверсии

ЛЕЧЕНИЕ ВАГИНИТОВ В ПОСТАНТИБИОТИКОВУЮ ЭРУ: КАК МИНИМИЗИРОВАТЬ ВЕРОЯТНОСТЬ РЕЦИДИВОВ?

РЕПРОДУКТИВНО ЗНАЧИМЫЕ ИНФЕКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ И РОДИЛЬНИЦ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИЮ И ПРОФИЛАКТИКЕ. ПАЦИЕНТКИ С НАРУШЕНИЕМ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА: ТАКТИКА ДЕЙСТВИЙ ВРАЧА

БЕСПЛОДИЕ ПРИ ЭНДОМЕТРИОЗЕ И ЭНДОМЕТРИОЗ БЕЗ БЕСПЛОДИЯ: СМЕНА ПАРАДИГМЫ

МЕНОПАУЗАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД: СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ МГТ И ФИТОЭСТРОГЕНОВ

ГИПОАНДРОГЕНИЯ – МИФ ИЛИ РЕАЛЬНОСТЬ?

СКРИНИНГ И РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ОНКОЗАБОЛЕВАНИЙ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ: ЧТО В ЗОНЕ ОТВЕТСТВЕННОСТИ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА?

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ОВАРИ- И МАСТЭКТОМИЯ: ЦЕНА ПОБЕДЫ?

ЕСТЕСТВЕННЫЕ РОДЫ ПРИ ОПЕРИРОВАННОЙ МАТКЕ: ЧТО В ПРОЕКТЕ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ (2021)? ПРОГРАММИРОВАННЫЕ РОДЫ ПРИ ГСД СНИЖАЮТ ЧАСТОТУ АБДОМИНАЛЬНЫХ РОДОРАЗРЕШЕНИЙ. ПОЧЕМУ НЕ ВНЕДРЯЮТ?

ЭПОХА ANTI-AGEING: ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ И ПРИНЦИПЫ АНТИВОЗРАСТНОЙ МЕДИЦИНЫ. РОЛЬ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА В ДОСТИЖЕНИИ АКТИВНОГО И ЗДОРОВОГО ДОЛГОЛЕТИЯ

ПРОЛАПСЫ ПОЛОВЫХ ОРГАНОВ. ПЛЮСЫ И МИНУСЫ ОПЕРАТИВНЫХ МЕТОДОВ. ВОЗМОЖНО ЛИ КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ РАННИХ СТАДИЙ ПРОЛАПСОВ?

ВНЕДРЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ FAST-TRACK-ХИРУРГИИ

ТОНКИЙ ЭНДОМЕТРИЙ: ОФИЦИАЛЬНОГО ДИАГНОЗА НЕТ, А СОСТОЯНИЕ ЕСТЬ. ЧТО ЛЕЧИТЬ?

СТРАТЕГИЯ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ ПЕРЕД ВРТ: ЧТО ГЛАВНОЕ?

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-53-58

Железодефицитная анемия в акушерской практике

Т.П. Зефирова[1], Е.Ю. Юпатов[1], Р.Р. Мухаметова[2]

[1]КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия
[2]ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена анемии беременных, которая сегодня является глобальной проблемой и затрагивает десятки миллионов женщин. Частота анемии прогрессирует с увеличением срока беременности и достигает максимума в III триместре, негативно влияя на течение гестации. Рассмотрены основные причины неблагоприятных перинатальных исходов, связанных с анемическим синдромом. Подчеркивается, что анемия беременных увеличивает число мертворождений, преждевременных родов, внутриутробной задержки развития плода. Особое внимание уделено механизмам, приводящим к плацентарной недостаточности, среди которых циркуляторная гипоксия, нарушение реологических свойств крови, микроциркуляторные сдвиги. Представлены современные данные, касающиеся повышения риска материнской смертности при анемии. Основными ее причинами называются кровотечения, инфекционно-септические осложнения и тромбозы. Сделаны важные акценты на диагностике и терапии анемии. Особо отмечено, что для персонифицированной тактики и рационального выбора железосодержащих препаратов требуется понимание метаболизма железа, знание роли гипцидин-опосредованного подавления механизма его утилизации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *железодефицитная анемия, беременность, материнская смертность, плацентарная недостаточность, гепцидин, прегравидарная подготовка, гемодилюция.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Зефирова Т.П., Юпатов Е.Ю., Мухаметова Р.Р. Железодефицитная анемия в акушерской практике. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):53–58. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-53-58.*

Iron deficiency anemia in obstetrics

T.P. Zefirova[1], E.Yu. Yupatov[1], R.R. Mukhametova[2]

[1]Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation
[2]Kazan Federal University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses the anemia of pregnancy that is a global issue affecting tens of millions of women. The prevalence of anemia increases as pregnancy progresses and is maximum in the third trimester having a negative impact on pregnancy course. Major causes of unfavorable perinatal outcomes related to anemia are addressed. The authors highlight that anemia of pregnancy increases the rate of stillbirths, premature birth, and intrauterine growth restriction. The mechanisms accounting for placental insufficiency (e.g., circulatory hypoxia, abnormal blood rheology, microcirculatory abnormalities) are described. Current data on the increased risk of maternal death in anemia are discussed. Its major causes are hemorrhages, infectious septic complications, and thromboses. Diagnostic and therapeutic modalities for anemia are emphasized. Personalized management strategy and rational choice of iron products require an understanding of iron metabolism and the knowing of the role of hepcidin-mediated inhibition of the mechanism of iron metabolism.

KEYWORDS: *iron deficiency anemia, pregnancy, maternal mortality, placental insufficiency, hep-cidin, pre-pregnancy preparation, hemodilution.*

FOR CITATION: *Zefirova T.P., Yupatov E.Yu., Mukhametova R.R. Iron deficiency anemia in obstetrics. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):53–58. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-53-58.*

Введение

Ежегодно 26 ноября в мире отмечают Международный день дефицита железа. И это не случайно, так как анемия признана одним из самых частых заболеваний человека. От дефицита железа страдают больше людей, чем от любого иного нарушения здоровья. В последние десятилетия анемия приняла характер «неинфекционной эпидемии», которая масштабно затрагивает не только низкоресурсные, но и промышленно развитые страны. По данным ВОЗ, в мире недостаточность железа определяется более чем у 2 млрд человек, т. е. у каждого 3–4-го жителя планеты [1]. Это имеет глобальные медицинские и социальные последствия, так как даже латентная нехватка данного микроэлемента ухудшает здоровье и обусловливает преждевременную смертность. Так, популяционное исследование, включавшее 5000 человек в возрасте от 35 до 74 лет, продемонстрировало, что риск смерти в ближайшие 5 лет у участников со сниженным балансом железа возрастает в 1,3 раза [2]. Известно, что наиболее уязвимыми категориями с точки зрения распространенности анемии являются дети и, особенно, женщины, в то время как мужская популяция менее подвержена этой патологии. В настоящее время анемия имеется почти у 0,5 млрд женщин репродуктивного возраста, в т. ч. у 50–60 млн беременных. Ключ к пониманию гендерных различий кроется в физиологии женского организма и в современных особенностях репродуктивного поведения,

которые заключаются в снижении количества беременностей и в многократном увеличении числа менструаций. Несмотря на усилия мирового медицинского сообщества, частота анемии у женщин разных возрастов остается стабильно высокой. Это вынудило ВОЗ в 2014 г. признать отсутствие прогресса в решении данной проблемы [3].

Анемии подвержены женщины всех возрастных групп. Наиболее часто она проявляется у беременных. Даже в европейских странах частота дефицита железа и клинической анемии достигает 30–40%. Причинами этого считаются проблемы прегравидарного этапа, в частности недостаточное потребление железа с пищей женщинами репродуктивного возраста. Анализ данных 24 исследований, проведенных в 14 благополучных европейских странах, показал, что 60–100% женщин получали железо с пищей ниже рекомендуемой нормы, которая в разных странах варьировала от 14,8 мг до 30 мг в день [4]. В странах Африки, Юго-Восточной Азии, в Индии распространенность анемии у беременных значительно выше. В России частота этого заболевания с учетом всех его форм оценивается в 40–45%. Причем данный показатель возрастает с увеличением срока беременности и достигает максимума к III триместру [5, 6]. Рост частоты анемии в III триместре связан с несколькими причинами. Во-первых, повышаются нутритивные потребности матери и плода. Во-вторых, физиологическая в этот период гемодилюция формирует благоприятную основу для анемии в условиях дефицита запасов железа. Процесс гемодилюции сводится к относительному разведению крови за счет интенсивного роста объема плазмы. Сам по себе он носит полезный адаптационный характер и преследует цели создания «резервного фонда» объема циркулирующей крови на случай кровопотери. Кроме того, в нем есть и другой, более глубокий физиологический смысл. Гемодилюция приводит к снижению вязкости крови, улучшая тем самым ее реологические характеристики и поддерживая адекватную микроциркуляцию, в первую очередь в межворсинчатом пространстве. Гестационная гиперплазмия достигает максимума к сроку 20–24 нед., когда уровень гемоглобина может опускаться до 105 г/л. Такая низкая концентрация гемоглобина не ухудшает транспорт кислорода. Одним из объяснений этому считается возобновление синтеза в организме женщины фетального гемоглобина, который функционально более активен. В остальные периоды беременности содержание гемоглобина должно быть выше 110 г/л [7, 8].

Риски анемии для беременной

Проблеме железодефицитных состояний у беременных посвящены многочисленные исследования и рекомендации, среди которых наиболее актуальны рекомендации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO), опубликованные в 2019 г. [9]. В них задекларирована главная цель — борьба с анемией как ключевой причиной перинатальных осложнений и материнских потерь во всем мире. Например, в Англии анемия беременных занимает второе место среди факторов, определяющих риск материнских потерь, и более чем троекратно повышает риск смерти женщины [10]. Мировые тенденции отразились в результатах широкомасштабного анализа, опубликованных в 2019 г. Было изучено 117 исследований, описывающих 4 127 430 случаев беременности. Оказалось, что анемия у женщины увеличивает риск низкой массы тела плода при рождении в 1,65 раза, риск преждевременных родов — в 2,11 раза, перинатальную смертность — в 3,01 раза, частоту мертворождений — в 1,95 раза, частоту послеродовых кровотечений — в 2–3 раза. При этом материнская смертность возрастает в среднем в 3,2 раза [11]. В ряду причин, приводящих к необратимым последствиям, на первом месте стоят массивные акушерские кровотечения в родах и послеродовом периоде. На примере 3278 случаев послеродовых кровотечений, осложнивших 84 750 родов и повлекших смерть 178 женщин, показано, что тяжелая хроническая дородовая анемия (уровень гемоглобина 7 г/л и менее) ассоциирована с риском материнской смертности от послеродового кровотечения (отношение шансов (ОШ) 7,05) [12]. Очевидно, что диагностика и рациональное лечение антенатальной анемии может уменьшить число материнских потерь, связанных с послеродовыми кровотечениями. На этом делается особый акцент в актуальных рекомендациях [13].

Другими жизнеугрожающими состояниями при беременности на фоне анемии следует считать тромбозы и венозные тромбоэмболические осложнения (ВТЭО). Известно, что у госпитализированных пациенток с острыми состояниями анемия является независимым фактором риска ВТЭО, даже несмотря на проведение тромбопрофилактики (ОШ 1,71). Подтверждением этого в акушерском контексте служат результаты популяционного контролируемого когортного исследования, включавшего 634 292 женщины в период до 180 дней после родов. Установлено, что 1169 из них имели ВТЭО, а доказанным их предиктором, наряду с возрастом родильниц, высоким индексом массы тела, тромбофилией, гестационным диабетом и многоплодной беременностью, была и анемия. Особое беспокойство вызывает тот факт, что венозные тромбозы могут иметь нетипичную для акушерской практики и поэтому плохо распознаваемую внутримозговую локализацию. Имеются данные, что среди пациенток с церебральными венозными тромбозами анемия встречалась в 4 раза чаще, низкое содержание железа в сыворотке крови — в 7,5 раза чаще, чем в популяции. Делается вывод, что лечение анемии у пациенток с факторами риска гиперкоагуляции, такими как голодание, прием КОК и беременность, может снизить заболеваемость церебральными венозными тромбозами [14–16].

Еще одной причиной материнских потерь следует считать инфекционную патологию на фоне анемии, в частности септические осложнения во время беременности и, особенно, после родоразрешения. Патофизиологической основой этой взаимосвязи служит хорошо известное снижение иммунной защиты при анемическом синдроме. Анемия является фактором риска послеродового сепсиса даже в странах с высоким уровнем дохода и качественной медициной. Есть данные, что сепсис после родов у женщин с тяжелой анемией развивается в 16 раз чаще в сравнении с женщинами без анемии. Кроме того, ретроспективное когортное исследование, включавшее 828 269 одноплодных родов, продемонстрировало, что анемия входит в число основных идентифицируемых факторов риска при летальных исходах от сепсиса, наряду с затяжными родами, ведением родов неподготовленным лицом и небезопасным абортом. Анемия после родов повышает риск сепсиса со смертельным исходом в 3,4 раза [17, 18].

Риски анемии для плода

Проблема анемии беременных не исчерпывается негативным влиянием этой патологии на здоровье женщины. Она также включает риски для плода, новорожденного и в дальнейшем находит отражение в нарушении здо-

ровья растущего организма. Механизмы перинатальных повреждений многочисленны и разнообразны. Немалое значение имеет гемическая гипоксия женщины. Следует отметить, что ее отрицательное действие, как правило, реализуется посредством механизмов анаэробного окисления, которые включаются при довольно низком (85 г/л и ниже) содержании гемоглобина [19].

Играют свою патогенетическую роль и микроциркуляторные сдвиги в маточно-плацентарном звене. Они связаны как непосредственно с нарушением реологических свойств крови у беременной, так и с изменением свойств сосудистой стенки, а также с периваскулярными повреждениями. Это подтверждается данными биомикроскопических исследований, которые демонстрируют целый комплекс нарушений: очаги микрозастоя и кровоизлияний, неравномерность и аневризмы капилляров и венул, распространенный сладж-феномен и уменьшение числа функционирующих венул с увеличением их диаметра [20].

Особое внимание в настоящее время уделяется исследованиям, касающимся влияния анемии на формирование нервной системы плода. Согласно данным, полученным в ходе наблюдения за детьми, рожденными женщинами с анемией, уже в течение первого года жизни эти дети демонстрируют нарушения когнитивного и эмоционального развития, последствия которых отслеживаются на протяжении многих лет [21–23].

В последние годы начали проясняться механизмы, с которыми может быть связан этот патологический сценарий. Оказалось, что даже латентный дефицит железа, не говоря уже об истинной анемии, препятствует физиологической активации большого числа генов гиппокампа. Это приводит к нарушению трансмиссии сигналов, ответственных за нейрокогнитивные процессы. Причем восстановленный баланс железа обеспечивает нормализацию экспрессии всего лишь 198 из более чем 300 генов-кандидатов. Это говорит о необратимости нарушений, особенно если они сформировались на этапе раннего нейрогенеза — в самом начале становления нервной системы плода, который приходится на 6–8-ю недели беременности. Очевидно, что вопросы качественной прегравидарной подготовки, выявления и лечения анемии, в т. ч. латентной, до момента зачатия являются актуальными как с медицинской, так и с социальной точки зрения [24, 25].

Тактические аспекты лечения анемии беременных

Сегодня в практике акушера-гинеколога определяющими при выборе диагностических и лечебных мероприятий являются клинические протоколы. К их числу относится клинический протокол «Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц» (2014), в котором изложены рекомендации по диагностике и терапии анемии у беременных и родильниц, построенные на современной доказательной базе [26]. Согласно этому регламенту основой диагноза «железодефицитная анемия» у беременных и родильниц является комплексная оценка клинических признаков, коморбидности и лабораторных данных, к числу которых относятся не только показатели концентрации элементов крови, но и эритроцитарные индексы и, в обязательном порядке, маркеры баланса железа (сывороточный ферритин и коэффициент насыщения трансферрина). Первой линией терапии во всех случаях (за исключением особых ситуаций, например при экстренной помощи, при определенных состояниях ЖКТ) являются пероральные препараты железа. В арсенале лечащего врача сейчас имеется широкий спектр железосодержащих препаратов для приема *per os*. Они делятся на 2 группы: соли двухвалентного железа и комплексы на основе трехвалентного железа. Последние в силу своей химической структуры и особенностей всасывания обладают несколько более низкой биодоступностью, демонстрируя при этом высокий профиль безопасности и небольшое количество побочных эффектов [27]. Солевые препараты, напротив, практически не имеют препятствий на этапе прохождения через стенку кишечника, что определяет их высокую биодоступность, но создает некоторые потенциальные проблемы. Основная из них — риск токсических эффектов при неосторожном выборе препарата (или схемы лечения) с высоким содержанием железа. Нужно помнить, что этот микроэлемент обладает рядом агрессивных свойств, поэтому природа создала механизмы защиты от его избыточного поступления в кровоток. Известно, что железо может инициировать свободнорадикальное окисление в организме и угнетать антиоксидантную защиту, дестабилизировать клеточные мембраны, а также обеспечивать метаболизм бактериальной флоры. Установлено, что железо модулирует клеточные события (синтез ДНК, клеточное дыхание) практически у всех живых организмов. Поэтому бактерии, населяющие макроорганизмы, вынужденно используют в своих целях железо хозяина, утилизируя свободный гем и гемсодержащие белки. Очевидно, что агрессивная дотация железа может вызвать активацию жизненных процессов симбионтной, в т. ч. условно-патогенной, флоры, инициируя и усиливая воспалительные события в организме хозяина [28, 29]. Связь метаболизма железа и инфекционно-воспалительных событий в настоящее время является объектом пристального изучения. В фокусе внимания находится гепцидин — гормон, секретируемый гепатоцитами. Он подавляет ферропортин-зависимый механизм всасывания железа. При воспалительных процессах синтез гепцидина возрастает, тем самым блокируются всасывание железа в кишечнике и реутилизация из депо. Как следствие, падает обеспечение гемом микроорганизмов, что приводит к их энергетическому дефициту и снижению активности. Параллельно формируется железодефицитный эритропоэз и развивается анемический синдром, известный как инфект-анемия, которая по сути является триггером воспаления. Попытки лечения инфект-анемии препаратами железа лишь усугубляют воспалительный процесс, не приводя при этом к компенсации анемического синдрома. Важной клинической задачей являются качественная диагностика и исключение анемии воспаления перед принятием решения о выборе рациональной противоанемической терапии [30–32]. В исследованиях последних лет получены доказательства еще одного, ятрогенного, пути активации синтеза гепцидина. Установлено, что быстрое поступление в кровоток высоких доз железа (100 мг или 200 мг) вызывает ответный выброс гепцидина, частично блокирующего всасывание микроэлемента на период не менее 24 ч. Это наводит на мысль о том, что альтернативное применение пероральных препаратов железа (например, через день) у женщин с анемией может быть предпочтительным, поскольку способствует увеличению его абсорбции [33–35]. Однако результаты недавнего анализа 25 исследований с участием 10 996 менструирующих женщин репродуктивного возраста, в которых сравнивались режимы: без лечения анемии, прием плацебо и применение препаратов железа по непрерывным и прерывистым схемам (один раз в 2–3 дня), не показали безусловных преимуществ отдельных схем лечения. Сделано

заключение о том, что для рекомендаций по выбору рациональной тактики лечения анемии требуется больше информации о побочных эффектах, экономической составляющей и приверженности лечению [36].

Тем не менее уже сегодня можно выделить те ключевые характеристики, которые делают препарат железа максимально эффективным и безопасным. Если речь идет о средствах на основе двухвалентного железа, то предпочтение следует отдавать наиболее популярной соли — сульфату железа, так как помимо основного действия хорошо известны его дополнительные положительные эффекты в отношении кожи и ее придатков (волос, ногтей). Учитывая высокую способность двухвалентного железа преодолевать кишечный барьер и быстро создавать высокие концентрации в крови, рационально было бы для лекарственного средства, чтобы атомы железа были упакованы в технологичную матрицу, которая обеспечивает постепенное высвобождение микроэлемента на пути прохождения в кишечнике. Это исключительно важно с позиции защиты кишечника и минимизации побочных эффектов, особенно с учетом того, что лечение анемии должно быть длительным. Хорошая переносимость лекарственного средства и отсутствие нежелательных явлений — залог высокой приверженности терапии и партисипативного поведения пациентки. Замедленное высвобождение железа несет в себе еще один несомненный плюс — подавление сигнального пути выработки гепцидина, а значит, постоянную и гарантированную утилизацию микроэлемента. Также важным считается достижение стабильного лечебного эффекта насколько можно минимальной дозой действующего вещества.

Этим требованиям полностью соответствует препарат Тардиферон®, который с успехом применяется в отечественной клинической практике. Таблетка Тардиферона включает в себя относительно невысокую дозу элементарного железа — 80 мг в виде сульфата [37]. Главное преимущество заключается в том, что активный компонент, Fe^{2+}, помещен в матричную структуру, которая содержит уникальный запатентованный полимерный комплекс Eudragit (RL и RS) [38]. Особенностью этой лекарственной формы является pH-независимое пролонгированное высвобождение железа в двенадцатиперстной кишке и верхнем отделе тонкого кишечника [39]. Именно технология замедленного высвобождения железа позволяет использовать этот микроэлемент в меньшей дозировке без снижения эффективности. Кроме того, подобный фармакокинетический механизм помогает защитить слизистую оболочку пищеварительного тракта от воспалительной реакции, которая является основным побочным эффектом пероральных железосодержащих препаратов. Отсутствие местного раздражающего действия на слизистую оболочку ЖКТ способствует хорошей переносимости препарата и повышает приверженность терапии. Обычно достаточная доза препарата составляет 1 таблетку в сутки, при необходимости суточную дозу можно увеличить до 2 таблеток. К настоящему времени накоплена значительная доказательная база, которая демонстрирует эффективность и хорошую переносимость препарата Тардиферон®. Это послужило основанием рекомендовать его для лечения анемии у женщин разных возрастных групп, у беременных, а также на этапах прегравидарной подготовки [41].

Залогом успеха терапии железодефицитной анемии в акушерской практике являются своевременная и правильная диагностика патологии, идентификация и коррекция коморбидных состояний, а также рациональный персонифицированный выбор лекарственных препаратов и схем лечения, основанный на современных клинических рекомендациях. В качестве демонстрации взвешенного подхода к выбору терапевтической тактики приводим наши наблюдения.

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка В., 27 лет. Жалоб на приеме не предъявляет. Планирует беременность. Менструации с 13 лет по 5 дней через 28 дней. Выяснено, что в течение первых 4 дней месячных женщина обычно использует три прокладки, одна из них (ночная) промокает полностью, две дневные — умеренно. Гинекологические заболевания отрицает. Половая жизнь с 17 лет. Контрацепция барьерными методами. Соматический анамнез не отягощен. При гинекологическом осмотре патологии не выявлено. Женщине назначены обследование и консультации смежных специалистов. Дополнительно рекомендовано определить сывороточный ферритин. Этот анализ не считается рутинным при прегравидарной подготовке. Он назначается по показаниям и не оплачивается по системе ОМС. В нашем наблюдении мотивом для исследования послужили следующие факты: длительный интервал между менархе и планированием беременности, повышенный объем менструальной кровопотери. При подсчете используемых гигиенических средств кровопотеря была оценена 120 баллами, при допустимой норме не выше 100 баллов согласно рекомендациям экспертной группы FIGO. Результаты обследования показали, что на фоне нормальных показателей красной крови (гемоглобин 119 г/л, эритроциты $3{,}8\times10^{12}$/л, эритроцитарные индексы в пределах референсных значений) уровень сывороточного ферритина составил всего 5,8 мкг/л. Согласно рекомендациям ВОЗ данные показатели уже можно расценивать как анемию [40]. Женщине было предложено отложить репродуктивные планы на 2–3 мес. и назначен препарат Тардиферон® по 1 таблетке в день. Отсутствие побочных эффектов и удобный режим приема препарата определили приверженность пациентки рекомендованному лечению. Повторный анализ через 6 нед. показал, что уровень сывороточного ферритина составил 28 мкг/л, гемоглобина — 126 г/л. Рекомендован контроль лабораторных показателей во время беременности.

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка М., 34 года. Беременность 4-я на сроке 22 нед. В анамнезе 1 роды и 2 медикаментозных аборта. Гинекологические заболевания отрицает. Из соматических отягощений указывает на рецидивирующий цистит (3–4 раза в год). Данная беременность неплановая, прегравидарную подготовку не прошла. В I триместре обследована, все лабораторные тесты в пределах нормы, уровень гемоглобина — 128 г/л, эритроциты — 4×10^{12}/л. Получала фолиевую кислоту (400 мкг) и йод (200 мкг). На сроке 16 нед. при очередном посещении женской консультации пациентка не предъявляла никаких жалоб. Однако по результатам анализов было установлено, что уровень гемоглобина снизился до 106 г/л. Показатель находился близко к нижней границе нормы для II триместра беременности. Количество эритроцитов равнялось $3{,}6\times10^{12}$/л, MCV — 81 fl. В данной ситуации необходимо провести дифференциальную диагностику между физиологической гемодилюцией и анемией, с этой целью был назначен анализ на сывороточный ферритин, уровень которого составил 10,2 мкг/л, что однозначно требовало лечения. Но внимание врача привлекла незначительная лейкоцит-

урия. С учетом анамнеза пациентки решено было исключить инфекцию мочевыводящих путей, отложив назначение препаратов железа, которые могли спровоцировать активацию воспалительного процесса. В результате обследования был установлен диагноз «бессимптомная бактериурия», проведено антибактериальное лечение и вслед за этим назначен Тардиферон® по 1 таблетке в день. Длительная (12 нед.) схема терапии такой дозой с последующим переходом на прием 1 таблетки через день способствовала не только устойчивой нормализации показателя гемоглобина (до 122 г/л), но и восстановлению баланса железа (контрольный анализ сывороточного ферритина: 32 мкг/л на сроке 36 нед. беременности). Женщина отмечала хорошую переносимость препарата, поэтому назначенный режим не нарушала, несмотря на длительное лечение.

Клиническое наблюдение № 3

Пациентка Ф., 32 года. Наблюдалась по поводу 3-й беременности и предстоящих 2-х родов. В анамнезе 1 роды и 1 выкидыш на сроке 18 нед., осложнившийся кровотечением. Данная беременность протекала с угрозой прерывания, требовала поддержки препаратами прогестерона. Также отмечался рецидивирующий смешанный вагинит, в связи с чем трижды получала терапию местными препаратами. Показатели красной крови на всех сроках оставались в рамках нормы, препараты железа не получала. На сроке 39 нед. уровень гемоглобина составлял 112 г/л, эритроциты — $3{,}8\times10^{12}$/л. Женщина относилась к группе высокого риска по кровотечению, в родах ей была проведена профилактика утеротоническими средствами и ингибитором протеаз. Тем не менее кровопотеря оказалась патологической, хотя и нетяжелой (550 мл). На первые сутки после родов была назначена антианемическая терапия препаратом Тардиферон®. Выбрана схема: по 1 таблетке дважды в день, хотя показатель гемоглобина в этот момент сохранялся на нормальном уровне — 110 г/л. Известно, что первичная компенсация кровопотери происходит за счет резервов эритроцитов, депонированных в селезенке. И только позже включается механизм гемодилюции тканевой жидкостью. Поэтому истинные показатели, отражающие эффекты кровопотери, будут очевидны только к 3-му дню после события. Данный факт определяет необходимость раннего лечения острой постгеморрагической анемии с применением адекватных доз препаратов железа. Послеродовой период протекал без осложнений, пациентка выписана на 4-е сутки с уровнем гемоглобина 102 г/л и рекомендациями продлить лечение амбулаторно под контролем показателей крови. Через месяц доза Тардиферона была снижена до 1 таблетки в день, показатели крови составляли: гемоглобин — 114 г/л, эритроциты — $3{,}8\times10^{12}$/л. Еще через 2 мес. было рекомендовано принимать препарат по 1 таблетке через день до конца лактации. Женщина следовала рекомендациям и сообщала об отсутствии нежелательных явлений на всех этапах наблюдения.

Заключение

Таким образом, проблема анемии у беременных сохраняет свою глобальную актуальность, нуждается в дальнейшем изучении и выработке универсальных терапевтических стратегий, демонстрирующих эффективность и безопасность. Выбор препаратов, когда речь идет о беременных женщинах, должен быть особенно взвешенным. Невысокая доза элементарного железа, устойчивая положительная динамика показателей красной крови, отсутствие побочных эффектов — вот основные ожидания врача. Им в полной мере соответствует препарат Тардиферон®, зарекомендовавший себя в практике акушера-гинеколога как действенное средство с хорошей переносимостью.

Благодарность

Редакция благодарит компанию «Пьер Фабр» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to Pierre Fabre for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. World Health Organization. Nutrition. Micronutrient deficiency. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/nutrition/topics/ida/ru/ (access date: 10.26.2020).
2. Schrage B., Rübsamen N., Schulz A. et al. Iron deficiency is a common disorder in general population and independently predicts all-cause mortality: results from the Gutenberg Health Study. Clin Res Cardiol. 2020;109(11):1352–1357. DOI: 10.1007/s00392-020-01631-y.
3. World Health Organization. Newsletter № 92. 2014;92(4). (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/bulletin/volumes/92/4/14–137810/ru/ (access date: 11.26.2020).
4. Milman N.T. Dietary Iron Intake in Pregnant Women in Europe: A Review of 24 Studies from 14 Countries in the Period 1991–2014. J Nutr Metab. 2020;2020:7102190. DOI: 10.1155/2020/7102190.
5. Worldwide prevalence of anaemia: report 1993–2005: WHO global database on anaemia. B. De Bunoist, E. McLean, I. Egli, Cogswell M., eds. Geneva: World Health Organization.
6. Wemakor A. Prevalence and determinants of anaemia in pregnant women receiving antenatal care at a tertiary referral hospital in Northern Ghana. BMC Pregnancy and Childbirth. 2019;19(1):495. DOI: 10.1186/s12884-019-2644-5.
7. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е. Национальное руководство. Акушерство. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
[Ailamazyan E.K., Kulakov V.I., Radzinskii V.E. National Guide. Obstetrics. 2 ed. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.)].
8. Ouzounian J.G., Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. Cardiol Clin. 2012;30(3):317–329. DOI: 10.1016/j.ccl.2012.05.004.
9. FIGO Working Group on Good Clinical Practice in Maternal-Fetal Medicine. Good clinical practice advice: Iron deficiency anemia in pregnancy. Int J Gynaecol Obstet. 2019;144(3):322–324. DOI: 10.1002/ijgo.12740.
10. Hair M., Knight M., Kurinczuk J.J. Risk factors and newborn outcomes associated with maternal deaths in the UK from 2009 to 2013: a national case-control study. BJOG. 2016;123(10):1654–1662. DOI: 10.1111/1471-0528.13978.
11. Jung J., Rahman M.M., Rahman M.S. et al. Effects of hemoglobin levels during pregnancy on adverse maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. Ann N Y Acad Sci. 2019;1450(1):69–82. DOI: 10.1111/nyas.14112.
12. Tort J., Rozenberg P., Traoré M. et al. Factors associated with postpartum hemorrhage maternal death in referral hospitals in Senegal and Mali: a cross-sectional epidemiological survey. BMC Pregnancy Childbirth. 2015;15:235. DOI: 10.1186/s12884-015-0669-y.
13. Postpartum Haemorrhage, Prevention and Management. Green-top Guideline No. 52. (Electronic resource.) URL: https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg52/ (access date: 10.26.2020).
14. Chi G., Gibson C.M., Hernandez A.F. et al. Association of Anemia with Venous Thromboembolism in Acutely Ill Hospitalized Patients: An APEX Trial Substudy. Am J Med. 2018;131(8):972.e1–972.e7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2018.03.031.
15. Galambosi P.J., Gissler M., Kaaja R.J., Ulander V.M. Incidence and risk factors of venous thromboembolism during postpartum period: a population-based cohort-study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2017;96(7):852–861. DOI: 10.1111/aogs.13137.
16. Nemati R., Nazerib M., Emami S. Association between iron deficiency anemia and cerebral venous thrombosis. Journal of the Neurological Sciences. 2017;381:631–632. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.1781.

17. 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.
18. Lisonkova S., Potts J., Muraca G.M. et al. Maternal age and severe maternal morbidity: A population-based retrospective cohort study. PLoS Med. 2017;14(5):1002307. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002307.
19. Салов И.А., Лысенко Л.В., Маршалов Д.В., Петренко А.П. Зависимость тканевой оксигенации от уровня гемоглобина у беременных и рожениц с анемией. Фундаментальные исследования. 2014;4(часть 1):163–166.
[Salov I.A., Lysenko L.V., Marshalov D.V., Petrenko A.P. Dependence on the tissue oxygenation of the hemoglobin levels in pregnant women and women in labor with anemia. Fundamental Research. 2014;4(part 1):163–166 (in Russ.)].
20. Sharawy N., Hussein A., Hossny O. et al. Effects of haemoglobin levels on the sublingualmicrocirculation in pregnant women. Clin Hemorheol Microcirc. 2016;64(2):205–212. DOI: 10.3233/CH-162064.
21. Rukuni R., Bhattacharya S., Murphy M.F. et al. Maternal and neonatal outcomes of antenatalanemia in a Scottish population: a retrospective cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand. 2016;95(5):555–564. DOI: 10.1111/aogs.12862.
22. Iglesias L., Canals J., Arija V. Effects ofprenatal iron status on child neurodevelopment andbehavior: A systematic review. Crit Rev Food Sci Nutr. 2018;58(10):1604–1614. DOI: 10.1080/10408398.2016.1274285.
23. Auerbach M. Commentary: Iron deficiency of pregnancy — a new approach involving intravenous iron. Reprod Health. 2018;15(Suppl 1):96. DOI: 10.1186/s12978-018-0536-1.
24. Barks A., Fretham S.J.B., Georgieff M.K., Tran P.V. Early-life neuronal-specific iron deficiency alters the adult mouse hippocampal transcriptome. J Nutr. 2018;148(10):1521–1528. DOI: 10.1093/jn/nxy125.
25. Mattei D., Pietrobelli A Micronutrients and brain development. Curr Nutr Rep. 2019;8(2):99–107. DOI: 10.1007/s13668-019-0268-z.
26. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А., Серов В.Н. и др. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2014.
[Konovodova E.N., Burlev V.A., Serov V.N. et al. Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency in pregnant women and puerperas. Federal clinical guidelines. M.; 2014 (in Russ.)].
27. Palacios S. Ferrous versus ferric oral iron formulations for the treatment of iron deficiency: a clinical overview. Scientific World Journal. 2012;2012:846824. DOI: 10.1100/2012/846824.
28. Runyen-Janecky L.J. Role and regulation of heme iron acquisition in gram-negative pathogens. Front Cell Infect Microbiol. 2013;3:55. DOI: 10.3389/fcimb.2013.00055.
29. Richard K.L., Kelley B.R., Johnson J.G. Heme uptake and utilization by gram-negative bacterial pathogens. Front Cell Infect Microbiol. 2019;9:81. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00081.
30. Wang C.Y., Babitt J.L. Hepcidin regulation inthe anemia of inflammation. Curr Opin Hematol. 2016;23(3):189–197. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000236.
31. Ganz T. Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. Blood. 2003;102(3):783–788. DOI: 10.1182/blood-2003-03-0672.
32. Fisher A.L., Nemeth E. Iron homeostasis during pregnancy. Am J Clin Nutr. 2017;106(Suppl 6):1567S–1574S. DOI: 10.3945/ajcn.117.155812.
34. Stoffel N., Zeder C., Brittenham G. et al. Iron absorption from supplements is greater with alternate day than with consecutive day dosing in iron-deficient anemic women. Haematologica. 2020;105(5):1232–1239. DOI: 10.3324/haematol.2019.220830.
35. Stoffel N., von Siebenthal H., Moretti D., Zimmermann M. Oral iron supplementation in iron-deficient women: How much and how often? Mol Aspects Med. 2020;75:100865. DOI: 10.1016/j.mam.2020.100865.
36. Fernández-Gaxiola A., De-Regil L.M. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in adolescent and adult menstruating women. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1(1):CD009218. DOI: 10.1002/14651858.CD009218.pub3.
37. Тардиферон. Государственный реестр лекарственных средств. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=996b7a39–8d8b-40ee-ae48-f059986a3e16&t= (дата обращения: 26.10.2020).
[Tardiferon. State register of medicines. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=996b7a39–8d8b-40ee-ae48-f059986a3e16&t= (access date: 10.26.2020) (in Russ.)].
38. Бертумье Д., Дюпине П., Трануа Ф. Композиция с пролонгированным высвобождением активного вещества, способ ее получения и применение. Патент № 2414211. (Электронный ресурс.) URL: https://patents. google.com/patent/RU2414211C2/ru (дата обращения: 26.10.2020).
[Bertumier D., Dupinet P., Tranois F. Composition with prolonged release of active substance, method of its obtaining and application. Patent № 2414211. (Electronic resource.) URL: https://patents.google.com/patent/ RU2414211C2/ru (access date: 10.26.2020) (in Russ.)].
39. Thakral S., Thakral N.K., Majumdar D.K. Eudragit: a technology evaluation. Expert Opin Drug Deliv. 2013;10(1):131–149. DOI: 10.1517/17425247.2013.736962.
40. World Health Organization. Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and Mineral Nutrition Information System. (Electronic resource). URL: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?ua=1. (access date: 10.26.2020).
41. Доброхотова Ю.Э., Маркова Э.А. Коррекция железодефицитной анемии у пациенток с акушерско-гинекологической патологией (фармакоэкономический сравнительный анализ). РМЖ. Мать и дитя. 2018;2(I):29–33.
[Dobrohotova Yu.E., Markova E.A. Correction of iron deficiency anemia in patients with obstetric and gynecological pathology (pharmacoeconomic comparative analysis). Russian Journal of Woman and Child Health. 2018;2(I):29–33 (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Зефирова Татьяна Петровна — *д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д.36; ORCID iD 0000-0001-6785-6063.*
Юпатов Евгений Юрьевич — *к.м.н., доцент, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д.36; ORCID iD 0000-0001-8945-8912.*
Мухаметова Рената Рузалевна — *врач акушер-гинеколог медико-санитарной части ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет»; 420008, Россия, г. Казань, ул. Кремлевская, д.18.*
Контактная информация: *Зефирова Татьяна Петровна, e-mail: tzefirova@gmail.com.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *04.11.2020, поступила* **после рецензирования** *27.11.2020,* **принята в печать** *22.12.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:
Tat'yana P. Zefirova — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6785-6063.*
Evgeniy Yu. Yupatov — *Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8945-8912.*
Renata R. Mukhametova — *obstetrician & gynecologist, Kazan Federal University; 18, Kremlevskaya str., Kazan, 420008, Russian Federation.*
Contact information: *Tat'yana P. Zefirova, e-mail: tzefirova@gmail.com.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *04.11.2020,* **revised** *27.11.2020,* **accepted** *22.12.2020.*

Тардиферон®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА[1]

№1

по продажам
ВО ВСЕМ МИРЕ[2]
Высокая эффективность[3]
Минимальный риск побочных эффектов[4]

№1

по показателю
ЗАТРАТЫ/ЭФФЕКТИВНОСТЬ[5,6]
Доступная цена[5]

1 таблетка

1 раз в день[1]*
Удобный прием
Комплаенс > 95%[7]

ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЖЕЛЕЗА

ОТЛИЧИЕ В ПРЕИМУЩЕСТВАХ

Реклама

Pierre Fabre

За информацией обращаться: ООО «Пьер Фабр», 119435, г. Москва, Саввинская набережная, д. 15
Тел.: (495) 789-95-33, факс: (495) 789-95-34. www.pierre-fabre-russia.ru
Информация только для медицинских работников

1. Инструкция по применению Тардиферон®. Регистрационный номер. ПN013865/01. 2. Данные IQVIA: Тардиферон® – лидер розничного рынка препаратов железа (АТС B3A) в уп. за 2019 год во всем мире (без учета Индии). 3. Donnez J. et al. The New England Journal of Medicine, 2012; 366; 409–420. 4. Palacios S. Gynecological Endocrinology, 2011; 27 (S(1)): 11261130. 5. Доброхотова Ю. Э. РМЖ. Мать и дитя, 2018, 2; 29–33. 6. Грибкова И. В. и др., Акушерство и гинекология, 2018; 3; 138–144. 7. Fadeenko G. D., Kushnir I. E. Suchasna Gastroenterologia. 2009; 5 (49): 74-80.

Торговое название: Тардиферон®. **МНН:** железа сульфат. **Показания:** лечение железодефицитной анемии (ЖДА); профилактика железодефицитных состояний (ЖДС) в период беременности при недостаточном поступлении железа с пищей. ***Способ применения:** для взрослых и детей старше 6 лет. Внутрь перед едой или во время еды. Лечение ЖДА: взрослые 1-2 табл. в сутки. Профилактика ЖДС в период беременности: по 1 табл. 1 раз в сутки или 1 раз в 2 суток с 4 месяца беременности. **Противопоказания:** повышенное содержание железа в организме, повышенная чувствительность к компонентам препарата, детский возраст до 6 лет. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению препарата Тардиферон®. (РУ П N013865/01).

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-59-64

Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста

О.И. Летяева, О.Р. Зиганшин

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена одной из актуальных проблем гинекологии — воспалительным заболеваниям урогенитального тракта, ассоциированным с условно-патогенными микроорганизмами. Проблема терапии и возможность длительного контроля над такими состояниями определяются их частотой и высоким риском формирования осложнений. Одним из факторов риска формирования хронического воспалительного процесса является нарушение локальной противоинфекционной защиты. Учитывая, что даже после успешно проведенного лечения может возникнуть рецидив, отечественные и зарубежные исследователи все чаще уделяют внимание иммунотерапии как в составе комплексной терапии, так и самостоятельно используемой. Локальная иммунотропная терапия может выступать как способ профилактики рецидивов и активации собственных защитных сил организма. В статье представлены два клинических описания тактики ведения пациенток с микст-инфекциями. В первом наблюдении иммунотерапия у пациентки с цервицитом, вызванным U. urealyticum, кандидозным вульвовагинитом, аэробным вагинитом и хроническим рецидивирующим течением воспалительного процесса при неэффективности ранее проведенной этиотропной терапии сопровождалась стойкой ремиссией заболевания. Во втором случае у пациентки с сочетанием папилломавирусной инфекции (генитальные кондиломы) и бактериального вагиноза применение иммунотерапии и локального этиотропного препарата позволило уменьшить выраженность клинических симптомов, размер и количество кондилом, что значительно облегчило выполнение их химической деструкции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *генитальный тракт, урогенитальные инфекции, папилломавирусная инфекция, бактериальный вагиноз, локальный иммунитет, биопленки.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Патогенетические аспекты терапии воспалительных заболеваний урогенитального тракта у женщин репродуктивного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):59–64. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-59-64.*

Pathogenic treatment of the inflammatory diseases of the urogenital tract in women of reproductive age

O.I. Letyaeva, O.R. Ziganshin

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses one of the important gynecological issues, inflammatory diseases of the urogenital tract caused by opportunistic microbes. The treatment and long-term control over these conditions are challenging and depend on their occurrence and high risk of complications. Impaired local anti-infectious protection is one of the risk factors of chronic inflammation. Since the disease may recur even after successful treatment, domestic and foreign authors increasingly focus on immunotherapy as a part of complex strategy and isolated entity. Local immunotherapy may prevent recurrences and activate host defense. This paper describes the management of two women with mixed infections. The first woman with chronic recurrent inflammation (cervicitis caused by U. urealyticum, vulvovaginal candidiasis, and aerobic vaginitis) in whom prior etiological therapy was ineffective received immunotherapy which resulted in long-term remission. The second woman with coexistent papillomavirus infection (genital warts) and bacterial vaginosis received immunotherapy and topical etiological treatment. As a result, clinical symptoms, the size and number of genital warts reduced which greatly facilitated their chemical destruction.

KEYWORDS: *genital tract, urogenital infections, papillomavirus infection, bacterial vaginosis, local immunity, biofilms.*

FOR CITATION: *Letyaeva O.I., Ziganshin O.R. Pathogenic treatment of the inflammatory diseases of the urogenital tract in women of reproductive age. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):59–64. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-59-64.*

Введение

Одной из актуальных проблем современной медицины является стабильно высокий показатель числа инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, что приводит не только к огромным материальным затратам, но и является угрозой демографической ситуации [1, 2].

Последние 10–15 лет специалисты отмечают четкую тенденцию к изменению этиологической структуры инфекционных заболеваний, а именно снижение удельного веса инфекций, вызываемых облигатными патогенами, и возрастающую роль условно-патогенных микроорганизмов. Следует отметить, что течение инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта, ассоциированных с патобионтами, характеризуется стертой клинической картиной, но при этом способствует формированию комплекса патологических симптомов и/или

синдромов, таких как синдром патологических вагинальных выделений, спаечный процесс, осложнения течения беременности и родов, дисфункция локальной противоинфекционной защиты [3–5]. В случае микст-инфекции этиологическую роль каждого из участников воспаления выделить практически невозможно, но каждый из них привносит свою лепту в развитие патологического процесса, а значительная антигенная нагрузка способствует усилению вирулентности микроорганизмов, формированию антибактериальной резистентности, приводя к неэффективности терапии и развитию осложнений [6].

В основе патологического процесса, вызванного условно-патогенными микроорганизмами, лежит формирование биопленки, в составе которой микроорганизмы защищены от разных стрессовых воздействий, включая лекарственные препараты и иммунную систему хозяина, и благодаря которой повышается устойчивость к антибиотикам, антисептикам, дезинфектантам и защитным механизмам организма. На сегодня доказано, что 99% микроорганизмов находятся в составе биопленок. При хроническом процессе очаг воспаления содержит биопленку в 60% случаев, в то время как при остром процессе этот показатель составляет лишь 6% [7, 8]. Биопленки стимулируют воспаление, увеличивая проницаемость сосудов, образование экссудата и формирование фибринового струпа. В клетках биопленки образуются ферменты, вызывающие деградацию или модификацию лекарственных препаратов, обусловливая неэффективный воспалительный ответ [7–9].

Основными компонентами биопленок урогенитального тракта являются комменсалы, такие как *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium vaginae*, дифтероиды, аэробные бактерии. Они активируются лишь при определенных условиях, стимулируя образование медиаторов воспаления, повреждение тканей, гипоксию, нарушение микроциркуляции и сенсибилизируя макроорганизм. Работы разных авторов [4, 9–11] свидетельствуют о том, что патогенность *G. vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *M. hominis*, *U. urealyticum* и анаэробных бактерий связана с массивностью размножения микробного агента в очаге инфекции. Именно изменение численности того или иного вида микроорганизмов или появление бактерий в несвойственном для них месте обитания служит сигналом для адаптивных или необратимых изменений в биоценозе влагалища [6, 12–15].

При обследовании 1817 пациенток с воспалительными процессами различной этиологии было установлено, что в 432 случаях хронический воспалительный процесс явился результатом воздействия различных условно-патогенных микроорганизмов. То есть речь идет о микст-инфекциях, вызванных одновременно несколькими микроорганизмами, совместно участвующими в патогенезе заболевания [12]. Наиболее часто встречались различные сочетания *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, грибов рода *Candida*, *G. vaginalis*, *A. vaginae*. В состав микробной ассоциации входили такие микроорганизмы, как *Streptococcus epidermidis*, *Streptococcus saprophyticus*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium xerosis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*. Достоверно чаще выявлялся *S. aureus*, и его присутствие в диагностически значимом титре во многом определяло характер течения воспалительного процесса. Эти пациентки чаще жаловались на тянущие боли внизу живота, болезненные менструации, клинически отмечались слизисто-гнойные желтоватые выделения [12].

В этом же исследовании было показано, что в этиологическом аспекте хронический воспалительный процесс, вызванный *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *C. albicans*, сопровождается увеличением среднего титра грибов рода *Candida* свыше 10^4 КОЕ/мл, увеличением среднего титра стафилококков и стрептококков, снижением среднего титра лактобактерий; в случае ассоциации *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, *G. vaginalis*, *A. vaginae* хронический воспалительный процесс сопровождается резким угнетением лактобифидофлоры, увеличением частоты выявления и среднего титра таких микроорганизмов, как *Mobiluncus spp.*, *Proteus spp.*, дифтероиды. Хронический воспалительный процесс, ассоциированный с *U. urealyticum*, *U. parvum*, *M. hominis*, сопровождается значительной частотой выявления *E. coli* при увеличении среднего титра до 6,8±2,1 lg КОЕ/мл, а также других микроорганизмов кишечной группы [12].

Изучение взаимодействия грибов рода *Candida* и макроорганизма показало, что поражения носят исключительно инвазивный характер, сопровождаются присутствием гарднерелл, лактобактерий, повреждением ультраструктуры эпителиоцитов влагалища и нарушением местного иммунного ответа [15].

Особое значение в развитии инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта принадлежит анаэробной микрофлоре. Чаще всего первичным колонизатором влагалища выступают именно гарднереллы, создавая условия для последующего роста анаэробных микроорганизмов. *G. vaginalis* обладает уникальной способностью не только адгезироваться на эпителиоцитах влагалища, но и заселять верхние отделы генитального тракта [4, 10, 11]. Микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом, продуцируют различные протеазы, муциназы, гемолизин, янтарную кислоту, что приводит к структурным и функциональным повреждениям лейкоцитов, нарушает их мигрирующую и фагоцитарную способность. Кроме того, такие микроорганизмы, снижая каталазную и пероксидазную активность вагинального отделяемого, а тем самым и противоинфекционную защиту репродуктивного тракта, повышают риск инфицирования ИППП, активации скрыто протекающей вирусной инфекции вследствие низкого редокс-потенциала и гипоксии тканей влагалища при высоком значении pH [4, 10, 12]. Сохранение возбудителя в глубоких слоях слизистой влагалища становится причиной упорных рецидивов тех или иных заболеваний, в частности инфекций мочевыводящих путей и бактериального вагиноза. Именно такое сочетание наблюдают у 83% больных с часто рецидивирующей формой бактериального вагиноза [10]. При хроническом течении заболевания наряду с экссудативными изменениями определяются пролиферативные изменения: воспалительные инфильтраты в субэпителиальном слое, цилиндрический эпителий на отдельных участках трансформируется в многослойный плоский и, нередко, в ороговевающий, исходом чего может стать рубцовая атрофия ткани [4].

На сегодняшний день существует несколько основополагающих документов, регламентирующих тактику ведения пациентов с урогенитальными инфекциями: приказы Минздрава России от 1 ноября 2012 г. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (с изменениями на 21 февраля 2020 г.), от 15 ноября 2012 г. № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «дерматовенерология». Кроме того, разработа-

ны и внедрены в практику Клинические рекомендации по ведению пациентов с ИППП и урогенитальными инфекциями (2017). В этих документах отражена тактика действия врача в случае стандартных ситуаций — в основе лечения инфекций, вызванных облигатными или условно-патогенными микроорганизмами, лежит этиологическая терапия. Именно наличие воспалительного процесса является основанием для назначения антибактериальной терапии при выявлении условно-патогенных микроорганизмов [2, 16, 17].

Однако большинство лекарственных препаратов, применяемых в лечении урогенитальных инфекций, эффективны при неосложненных или острых процессах. В случае же хронического рецидивирующего процесса необходимы иные подходы, в частности, применение локальной иммунокоррекции является весьма обнадеживающим методом преодоления терапевтических неудач [18–20]. Использование локального иммунотропного препарата является оптимальным, так как основные события развиваются на слизистой оболочке влагалища [12, 18, 19]. Препарат Полиоксидоний® (азоксимера бромид) (ООО НПО «Петровакс Фарм») является иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным средством. Препарат выпускается в форме таблеток (12 мг азоксимера бромид), лиофилизата для приготовления раствора для инъекций и местного применения (1 ампула или флакон содержит 3 мг азоксимера бромида), суппозиториев (по 6 и 12 мг азоксимера бромида). Показаниями к назначению препарата являются хронические рецидивирующие воспалительные заболевания любой этиологии, не поддающиеся стандартной терапии, острые и хронические бактериальные инфекции (в т. ч. уретрит, цистит, хронический сальпингоофорит, эндометрит, вагинит, заболевания, вызванные вирусом папилломы человека). Полиоксидоний® имеет высокую (70%) биодоступность, увеличивает резистентность организма в отношении бактериальных, грибковых и вирусных инфекций; восстанавливает иммунные реакции при вторичных иммунодефицитных состояниях, вызванных инфекциями, при этом механизм иммуномодулирующего действия препарата заключается в прямом влиянии на фагоцитирующие клетки и NK-клетки, а также стимуляции антителообразования. Препарат обладает выраженной детоксицирующей и антиоксидантной активностью, повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность. Применение Полиоксидония® в комплексной терапии позволяет повысить эффективность и сократить продолжительность лечения, значительно уменьшить использование антибактериальных препаратов и удлинить срок ремиссии [21].

Клиническое наблюдение № 1

Пациентка А., 25 лет, предъявляет жалобы на постоянные выделения из влагалища, дискомфорт при половых контактах, ощущение сухости во влагалище. Больна более 2 лет. За последний год описанные симптомы резко возникали не менее 4 раз, и практически постоянно отмечается дискомфорт во влагалище, что существенно влияет на качество жизни. При первичном обращении к врачу был выставлен диагноз: цервицит, ассоциированный с уреаплазменной инфекцией, вульвовагинальный кандидоз. Был назначен джозамицин по 500 мг трижды в день № 10, флуконазол 150 мг однократно. После лечения отметила незначительное улучшение. Через месяц симптомы возобновились. Далее

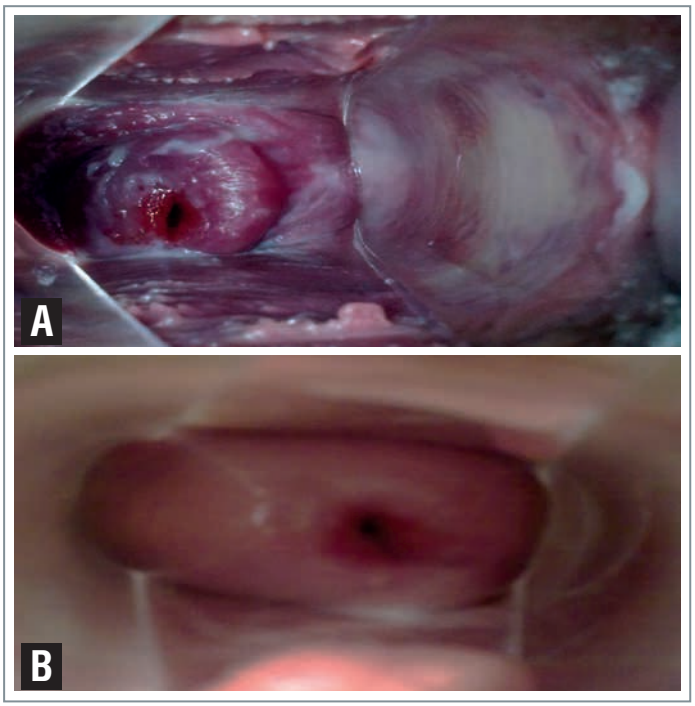


Рис. 1. Кольпоскопическая картина до (A) и через 6 мес. после (B) лечения

Fig. 1. Colposcopy before (A) and 6 months after treatment (B)

пациентка самостоятельно принимала антибактериальные препараты, эубиотики, вагинальные свечи с антимикотиком. За последний год назначались три курса антибактериальной терапии, локально антисептики, эубиотики перорально. Эффект от терапии сохранялся не более месяца. Пациентка очень эмоционально воспринимает свое состояние и считает, что стрессовые ситуации провоцируют обострение.

Из анамнеза: детские инфекции, рецидивирующий цистит, хронический тонзиллит. Менструации с 12 лет, регулярные, безболезненные, менструальный цикл 26 дней. Половая жизнь с 18 лет, в браке.

Результаты обследования. По данным осмотра, наружные половые органы сформированы правильно, рост волос по женскому типу. Отмечается умеренная гиперемия вульвы. Губки уретры несколько отечны, стенка мочеиспускательного канала пастозна, при пальпации выделения слизистые в незначительном количестве. Слизистая оболочка влагалища застойно-красного цвета, выражена складчатость, на поверхности крошковидный белесоватый налет в умеренном количестве. Шейка матки конической формы, с эктопией цилиндрического эпителия, выделения из цервикального канала слизистые, слегка желтоватые (рис. 1А). Тело матки — в *anteflexio*, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, безболезненны.

При исследовании с использованием тест-системы «Фемофлор 16» выявлены: *U. urealyticum*, *C. albicans*, *E. coli*, *E. faecalis* в диагностически значимом титре 10^4 КОЕ/мл. Лактобактерии в титре 10^3 КОЕ/мл. Микроскопия мазка из урогенитального тракта выявила 25 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения, пласты эпителиальных клеток. При цитологическом исследовании патологии не выявлено. Проведенный в рамках клинического исследования анализ факторов локального иммунитета показал снижение активности нейтрофильных гранулоцитов, снижение уровня дифенсинов, лактоферрина, секреторного иммуноглобулина А, интерферона γ, что свидетельствует

Рис. 2. Вид наружных половых органов до (A), через 1 мес. (B) лечения и после химической деструкции генитальных кондилом (C)

Fig. 2. External genitalia before (A), 1 month after treatment (B), and after the chemical destruction of genital warts (C)

о выраженной дисфункции в системе локальной противоинфекционной защиты.

Диагноз: N72.0 + A.63.8 Цервицит, вызванный *U. urealyticum*. B37.3 Кандидозный вульвовагинит. Аэробный вагинит.

Аэробный вагинит — состояние, обусловленное снижением пула лактобацилл и развитием воспаления при участии аэробных условно-патогенных микроорганизмов: *E. coli*, *E. faecalis*, *S. viridans*, *S. epidermidis*, *S. agalactiae*, *S. aureus*, его симптомы зависят от тяжести воспалительного процесса.

Лечение. Принимая во внимание хроническое рецидивирующее течение воспалительного процесса, наличие микст-инфекции, неэффективность ранее проведенной этиотропной терапии, пациентке назначили терапию препаратом Полиоксидоний® в свечах в дозировке 12 мг по схеме: 1 суппозиторий ежедневно интравагинально в течение 3 дней, затем 1 суппозиторий через день общим курсом 10 введений, флуконазол 150 мг в 1, 4, 7, 14-й дни терапии, наружно эпиген-гель для интимной гигиены.

На контрольном визите через месяц при объективном осмотре: наружные половые органы обычной окраски. Губки уретры бледно-розового цвета, выделения отсутствуют. Слизистая оболочка влагалища розового цвета, выделения в заднем своде белесоватые, в незначительном количестве, без запаха. Шейка матки с эктопией цилиндрического эпителия, выделения из цервикального канала слизистые, скудные (рис. 1B). При микроскопии: полиморфноядерные лейкоциты 12 в поле зрения, эпителиальные клетки 3–5 в поле зрения. При ПЦР-диагностике: *Candida*, *E. coli*, *E. faecalis* не выявлены, *U. urealyticum* — в количестве 10^2 ГЭЕ. Учитывая отсутствие жалоб, разрешение клинической картины, нормализацию клинико-лабораторных показателей, пациентке рекомендовали динамическое наблюдение. На контрольном визите через 6 мес. пациентка жалоб не предъявляла, клинико-лабораторные признаки воспаления отсутствовали, что было показателем достижения ремиссии.

В представленном клиническом наблюдении пациентка категорически отказалась принимать антибактериальный препарат, настаивать на его использовании было нецелесообразно. Учитывая, что *U. urealyticum* является условно-патогенным микроорганизмом, а активность воспалительного процесса определяется выраженностью дисфункции в системе противоинфекционной защиты генитального тракта и глубиной дисбиотических нарушений, предположили, что активация локального иммунного ответа может устранить эти нарушения и способствовать стабилизации микробиоценоза.

С нашей точки зрения, использование препарата Полиоксидоний® привело к активации синтеза антимикробных пептидов нейтрофильными гранулоцитами, что в свою очередь способствовало усилению фагоцитарной активности и эффективной воспалительной реакции [12].

Клиническое наблюдение № 2

Пациентка Е., 32 года, предъявляет жалобы на значительное количество бородавок в области половых органов, постоянные выделения из влагалища, дискомфорт при половых контактах. Больна более полутора лет, с тех пор как начали появляться высыпания, за последние 3 мес. их количество увеличилось в 2 раза. При попытке удаления методом электрокоагуляции около 6 мес. назад упала в обморок и с тех пор к врачу не обращалась.

Из анамнеза: детские инфекции, эпилепсия? (со слов пациентки, лекарств не принимает по этому поводу), HCV (в анамнезе). Менструации с 13 лет, регулярные, безболезненные, менструальный цикл 30 дней. Половая жизнь с 16 лет, в браке.

Результаты обследования. По данным осмотра, наружные половые органы сформированы правильно, рост волос по женскому типу. В аногенитальной области большое количество бородавчатых образований размером до 0,3–0,4 см, коричневого цвета, с дольчатой структурой, безболезненных при пальпации (рис. 2A). Отмечается умеренная гиперемия вульвы. Губки уретры без особенностей. Слизистая оболочка влагалища умеренно гиперемирована, выделения в заднем своде белесоватые, со слизью, без запаха. Слизистая оболочка шейки матки гиперемирована, выделения из цервикального канала слизистые, умеренные.

Тело матки — в *anteflexio*, подвижное, безболезненное при пальпации. Придатки с обеих сторон не увеличены, безболезненны.

При обследовании методом ПЦР выявлены: *G. vaginalis*, *M. hominis*, ВПЧ 6-го и 11-го типа. Лактобактерии в титре 10^2 КОЕ/мл. Микроскопия мазка из урогенитального тракта выявила 12 полиморфно-ядерных лейкоцитов в поле зрения, «ключевые клетки». При цитологическом исследова-

нии патологии не выявлено. Тест на HCV, HBV, ИФА ВИЧ, сифилис отрицательный.

Диагноз: А.63.0 Аногенитальные бородавки, N89.0 Бактериальный вагиноз.

Учитывая длительность заболевания, обширность поражения, психоэмоциональный настрой пациентки, было принято решение провести предварительно терапию бактериального вагиноза и скорректировать имеющиеся иммунологические нарушения. С этой целью был назначен клиндамицин 2% крем дважды в день № 5, с 6-го дня лечения — Полиоксидоний® в свечах 12 мг по схеме: 1 суппозиторий ежедневно интравагинально в течение 3 дней, затем по 1 суппозиторию через день общим курсом 10 введений.

При осмотре через месяц было отмечено уменьшение размеров и количества аногенитальных бородавок (рис. 2B).

Локальная иммунокорригирующая терапия позволила уменьшить выраженность клинических симптомов, что значительно облегчило выполнение химической деструкции аногенитальных бородавок (рис. 2C).

Около 90% случаев генитального кондиломатоза вызвано ВПЧ 6-го и 11-го типа. Иммунитет при ВПЧ-инфекции типоспецифический и низкий. Клеточный иммунитет блокирует персистенцию вируса и в ряде случаев способствует спонтанному регрессу поражений. Часто при ВПЧ-инфекции наблюдается снижение клеточного иммунитета, цитокинов, а также дефицит α-интерферона и γ-интерферона, что неоднократно подтверждено многими исследованиями [19, 22].

С учетом того, что ВПЧ-инфекция персистирует в организме у лиц с иммунодефицитным состоянием, а также имеется высокий риск рецидива кондилом после хирургического удаления, данному контингенту пациенток рекомендована иммунотерапия. Для активации противоинфекционного иммунитета наиболее целесообразно применение иммуномодуляторов, воздействующих в первую очередь на клеточный иммунитет, а также стимулирующих гуморальное звено иммунитета [19]. В связи с этим Полиоксидоний® можно рекомендовать как препарат выбора на первом этапе терапии при лечении инфекций [12, 19]. Препарат активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и NK-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях [12, 18, 19]. Активация макрофагов ведет к усилению синтеза практически всех цитокинов, вырабатываемых этими клетками, следствием чего является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета. Исследования показали, что Полиоксидоний® повышает иммунную резистентность организма в отношении заболеваний нижних отделов половых путей, вызванных самыми разными патогенными микроорганизмами [12, 18, 19].

Заключение

Микст-инфекции, ассоциированные с условно-патогенными микроорганизмами, свидетельствуют о дисбалансе в локальной противоинфекционной защите репродуктивного тракта. Терапия таких состояний будет оптимальна при использовании иммунотропного воздействия, и это является основанием для назначения иммунотропного препарата в составе комплексной терапии хронических, рецидивирующих воспалительных заболеваний.

Иммуномодулятор (Полиоксидоний®) может использоваться как в составе комплексной терапии, так и в виде монотерапии, что позволяет обеспечить персонализированный подход к лечению и существенно повысить качество оказываемой медицинской помощи.

Благодарность

Редакция благодарит ООО НПО «Петровакс Фарм» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC “Petrovax Pharm” for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
2. Федеральные клинические рекомендации. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд. М.: Деловой экспресс; 2017. (Электронный ресурс.) URL: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/ (дата обращения: 22.11.2020).
3. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. Curr Infect Dis Rep. 2013;15:104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
4. Пустотина О.А. Бактериальный вагиноз: патогенез, диагностика, лечение и профилактика. Акушерство и гинекология. 2018;4:150–156. DOI: 10.18565/aig.2018.3.150-156.
5. Fortner R.T., Terry K.L. Bender N. Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses’ Health Studies. Br J Cancer. 2019;120(8):855–860. DOI: 10.1038/s41416-019-0422-9.
6. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? Clin Microbiol Rev. 2013;26(2):185–230. DOI: 10.1128/CMR.00059-12.
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(3):605–609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
8. Мясникова А.В., Потатуркина-Нестерова Н.И., Немова И.С. и др. Морфологический состав биопленки биотопа влагалища при воспалительных заболеваниях репродуктивного тракта. Вестник новых медицинских технологий. 2011; XVIII (4):21–24.
9. Katzianer D.S., Wang H., Carey R.M., Zhu J. "Quorum Non-Sensing": Social Cheating and Deception in *Vibrio* cholera. Appl Environ Microbiol. 2015;81(11):3856–3862. DOI: 10.1128/AEM.00586-15.
10. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(1):38–42. DOI:10.1097/QCO.0000000000000516.
11. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(3):605–609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
12. Летяева О.И. Клинико-иммунологические, микробиологические особенности течения и терапии урогенитальных микст-инфекций у женщин репродуктивного возраста: дис. … д-ра мед. наук. М.; 2014.
13. Chen X., Li T., Wang F.J. Changes of local vaginal immune regulation in rats infected with vulvovaginal candidiasis. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2019;54(5):330–337.
14. Гизингер О.А., Летяева О.И. Ультразвуковая кавитация в терапии женщин с кандидозно-микоплазменной инфекцией генитального тракта. Врач. 2014;1:83–88.
15. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. Am J Obstet Gynecol. 2019;220(1):91.e1–91.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.
16. Приказ 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)» (с изменениями на 21 февраля 2020 г.) (Электронный ресурс.) URL: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=368474 (дата обращения: 20.11.2020).

17. Приказ Минздрава России от 15 ноября 2012 г. № 924н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «дерматовенерология». (Электронный ресурс.) URL: http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-*rossii*-ot-15112012-n-924n/ (дата обращения: 20.11.2020).
18. Шульженко А.Е., Шубелко Р.В., Зуйкова И.Н. Рецидивирующие смешанные инфекции мочеполового тракта у женщин: стратегия коррекции иммунитета слизистой оболочки. Consilium Medicum. 2016;18(6):87–93. DOI: 10.26442/2075-1753_2016.6.87-93.
19. Роговская С.И., Бебнева Т.Н. Регрессия генитальных кондилом и цервикальной интраэпителиальной неоплазии легкой степени на фоне иммунотерапии (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(2):1–5. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-1-5.
20. Летяева О.И., Зиганшин О.Р. Актуальные тенденции терапии урогенитальных инфекций у женщин репродуктивного возраста. Клиническая дерматология и венерология. 2016;15(3):26–31. DOI: 10.17116/klinderma201615326-31.
21. Инструкция по применению лекарственного препарата Полиоксидоний®. (Электронный ресурс.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74caffe6–7bc5–49e1-aa7e-78dde698e1c4&t= (дата обращения: 20.11.2020).
22. Lv P., Zhao F., Xu X. et al. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human *Papillomavirus* Infection. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2019;2019:9678104. DOI: 10.1155/2019/9678104.

References

1. Gynecology: national guidelines. Edited by G.M. Savelyeva, G.T. Sukhoi, I.B. Manukhin, M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
2. Federal clinical guidelines. Dermatology 2015: diseases of the skin. Sexually transmitted infections. 5th ed. M.: Business Express; 2017 (in Russ.). (Electronic resource.) URL: http://www.cnikvi.ru/docs/clinic_recs/klinicheskie-rekomendatsii-2017/ (access date: 11.22.2020).
3. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. Curr Infect Dis Rep. 2013;15:104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
4. Pustotina O.A. Bacterial vaginosis: pathogenesis, diagnosis, treatment and prevention Obstetrics and gynecology. 2018;4:150–156 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.3.150-156.
5. Fortner R.T., Terry K.L. Bender N. Sexually transmitted infections and risk of epithelial ovarian cancer: results from the Nurses' Health Studies. Br J Cancer. 2019;120(8):855–860. DOI: 10.1038/s41416-019-0422-9.
6. Beceiro A., Tomás M., Bou G. Antimicrobial Resistance and Virulence: a Successful or Deleterious Association in the Bacterial World? Clin Microbiol Rev. 2013;26(2):185–230. DOI: 10.1128/CMR.00059-12.
7. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(3):605–609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
8. Myasnikova A.V., Potaturkina-Nesterova N.I., Nemova I.S. et al. Morphological composition of the biofilm of the vaginal biotope in inflammatory diseases of the reproductive tract. Journal of New Medical Technologies. 2011;XVIII(4):21–24 (in Russ.).
9. Katzianer D.S., Wang H., Carey R.M., Zhu J. "Quorum Non-Sensing": Social Cheating and Deception in *Vibrio* cholera. Appl Environ Microbiol. 2015;81(11):3856–3862. DOI: 10.1128/AEM.00586-15.
10. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. Curr Opin Infect Dis. 2019;32(1):38–42. DOI:10.1097/QCO.0000000000000516.
11. Swidsinski A., Loening-Baucke V., Swidsinski S. et al. Polymicrobial *Gardnerella* biofilm resists repeated intravaginal antiseptic treatment in a subset of women with bacterial vaginosis: a preliminary report. Arch Gynecol Obstet. 2015;291(3):605–609. DOI: 10.1007/s00404-014-3484-1.
12. Letiaeva O.I. Clinical and immunological, microbiological features of the course and therapy of urogenital mixed infections in women of reproductive age: Thesis. M.; 2014 (in Russ.).
13. Chen X., Li T., Wang F.J. Changes of local vaginal immune regulation in rats infected with vulvovaginal candidiasis. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 2019;54(5):330–337.
14. Giesinger O.A., Letyaeva O.I. Ultrasound cavitation in the treatment of women with candida-mycoplasma infection of the genital tract. Vrach. 2014;1:83–88 (in Russ.).
15. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. Am J Obstet Gynecol. 2019;220(1):91.e1–91.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.
16. Order of the Ministry of Health of Russia dated November 1, 2012 No. 572n. On approval of the Procedure for providing medical care in the profile "obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)" (as amended on February 21, 2020) (in Russ.). (Electronic resource.) URL: https://normativ.kontur.ru/document?moduleId=1&documentId=368474 (access date: 11.20.2020).
17. Order of the Ministry of Health of Russia dated November 15, 2012 No. 924n "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile of "dermatovenerology" (in Russ.). (Electronic resource.) URL: http://legalacts.ru/doc/prikaz-minzdrava-*rossii*-ot-15112012-n-924n/ (access date: 11.20.2020).
18. Shulzhenko A.E., Schubelko R.V., Zuykova I.N. Recurrent mixed infections of the urogenital tract in women: a strategy for the correction of mucosal immunity. Consilium Medicum. 2016;18(6):87–93 (in Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_2016.6.87-93.
19. Rogovskaya S.I., Bebneva T.N. Regression of genital warts and mild cervical intraepithelial neoplasia on the background of immunotherapy (clinical observation). Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(2):1–5 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-2-1-5.
20. Letyaeva O.I., Ziganchin O.R. Current trends in the therapy of urogenital infections in women of reproductive age. Clinical dermatology and venereology. 2016;15(3):26–31 (in Russ.). DOI: 10.17116/klinderma201615326-31.
21. Instructions for medical use of the drug Polyoxidonium® (in Russ.). (Electronic resource.) URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=74caffe6–7bc5–49e1-aa7e-78dde698e1c4&t= (access date: 11.20.2020).
22. Lv P., Zhao F., Xu X. et al. Correlation between Common Lower Genital Tract Microbes and High-Risk Human *Papillomavirus* Infection. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2019;2019:9678104. DOI: 10.1155/2019/9678104.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Летяева Ольга Ивановна — *д.м.н., доцент, профессор кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-9085-6229*.
Зиганшин Олег Раисович — *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой дерматовенерологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-5857-0319*.
Контактная информация: *Летяева Ольга Ивановна, e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru*. **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах*. **Конфликт интересов** *отсутствует*. **Статья поступила** *24.11.2020, поступила* **после рецензирования** *17.12.2020*, **принята в печать** *19.01.2021*.

ABOUT THE AUTHORS:
Olga I. Letyaeva — *Doct. of Sci. (Med.), Associate Professor, professor of the Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9085-6229*.
Oleg R. Ziganshin — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenerology, South Ural State Medical University; 64, Vorovskiy str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5857-0319*.
Contact information: *Olga I. Letyaeva, e-mail: olga-letyaeva@yandex.ru*. **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *24.11.2020*, **revised** *17.12.2020*, **accepted** *19.01.2021*.

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушерок России

XXII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября 2021

МВЦ «Крокус Экспо», 3 павильон, 4 этаж, 20 зал, метро Мякинино

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция — COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
- Демография и репродуктивное здоровье женщин: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика абортов и их осложнений
- Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
- Непрерывное профессиональное медицинское образование
- Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
- Правовые основы защиты профессиональной репутации врача

Акушерство

- Неотложные состояния в акушерстве
- Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
- Невынашивание беременности и преждевременные роды
- Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
- Экстрагенитальные заболевания и беременность
- Онкологические заболевания и беременность
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
- Эндокринная патология и беременность
- Фетальная медицина — перспективы развития
- Инфекции в акушерстве
- Менеджмент крови пациента в акушерстве

Гинекология

- Детская гинекология: нерешенные вопросы
- Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
- Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
- Миома матки, эндометриоз
- Неотложная гинекология
- Гинекологическая эндокринология
- Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
- Онкогинекологические заболевания
- Патология молочных желез
- Эстетическая гинекология
- Контрацепция в современных условиях
- Инфекционно-воспалительные заболевания
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии

Неонатология

- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
- Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
- Поражения ЦНС новорожденных
- Клинический аудит в неонатологическом стационаре
- Перинатальная кардиология
- Проблемы неонатальной хирургии
- Перинатальный консилиум
- Патология гемостаза у новорожденных
- Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных

Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии

Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии

В рамках форума

XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

Всероссийский научно-образовательный конгресс
«Современные принципы ультразвуковой и лучевой диагностики в акушерстве, гинекологии и перинатологии»

XI Научно-практическая конференция
«Невынашивание беременности: социальная проблема, медицинские решения»

IX Всероссийская конференция
«Иммунология репродукции»

МЕДИ Экспо

Подробнее на сайтах mother-child.ru и mediexpo.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-65-69

Роль и источники белка в питании детей раннего возраста

Е.А. Пырьева, А.И. Сафронова, Е.А. Нетунаева, М.И. Тимошина

ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются вопросы, связанные с организацией прикорма в свете новых представлений о его роли в сохранении здоровья и развития ребенка. К наиболее дискуссионным из них относится потребление белка, существенно меняющееся на фоне введения прикорма как в количественном, так и в качественном отношении. Избыточное потребление белка сопряжено с метаболической нагрузкой на организм, ускорением темпов роста, что рассматривается в качестве предиктора избыточной массы тела и ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета. Обсуждается значение мясного пюре в питании детей первого года жизни, в т. ч. с точки зрения оптимизации питания по уровню цинка и железа. Приведены данные отечественных и зарубежных исследований, в которых рассматриваются вопросы влияния белка из различных источников (мяса, молока и др.) на процессы роста у детей, риск формирования ожирения. Отмечена важность не столько количественного, сколько качественного состава потребляемого белка.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *дети раннего возраста, прикорм, белок, мясо, рост, инсулиноподобный фактор роста.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Нетунаева Е.А., Тимошина М.И. Роль и источники белка в питании детей раннего возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):65–69. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-65-69.*

Role and sources of protein in the nutrition of young children

E.A. Pyr'eva, A.I. Safronova, E.A. Netunaeva, M.I. Timoshina

Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses the introduction of complementary feeding considering the novel data on its role in ensuring the health and development of a child. One of the most controversial issues is protein intake that significantly changes both quantitatively and qualitatively after introducing supplementary food. Excessive protein intake is associated with metabolic load and growth acceleration that is considered the predictor of overweight and obesity, metabolic syndrome and diabetes. The importance of meat puree in the first year of life (also from the perspective of optimizing nutrition to achieve adequate zinc and iron levels) is highlighted. Domestic and international studies on the effects of proteins of various origins (meat, milk, etc.) on growth and the risk of obesity are addressed. The importance of qualitative rather than quantitative composition of consumed protein is emphasized.

KEYWORDS: *young children, supplementary food, protein, meat, growth, insulin-like growth factor.*

FOR CITATION: *Pyr'eva E.A., Safronova A.I., Netunaeva E.A., Timoshina M.I. Role and sources of protein in the nutrition of young children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):65–69. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-65-69.*

Вопросы, связанные с назначением прикорма, остаются в сфере пристального внимания специалистов. Введение прикорма сопряжено со значительными изменениями в структуре питания ребенка вследствие изменений поступления нутриентов как в количественном, так и в качественном отношении. Особое внимание привлекает способность прикорма влиять на темпы роста ребенка, формирование алиментарнозависимых состояний. Имеющиеся на сегодняшний день результаты исследований не позволяют сделать однозначных выводов относительно отсроченных эффектов прикорма.

Аналитический обзор, включивший 283 источника, представленный Европейским агентством по безопасности продуктов питания (EFSA, 2017), вновь поставил под сомнение некоторые, казалось бы, очевидные аспекты [1]. По заключению экспертов, нет данных, подтверждающих влияние сроков назначения прикорма на состав тела, риск развития избыточной массы тела и ожирения, атопических заболеваний, целиакии, сахарного диабета 1 типа, а также формирование пищевого поведения, частоту потребления овощей и фруктов в последующие периоды жизни. Назначение прикорма здоровым детям с 6 мес. жизни оправданно только при условии, что они не входят в группу риска по дефициту железа. К этой группе отнесены дети от матерей с низкой обеспеченностью железом, с ранним пережатием пуповины, недоношенные, «маленькие для гестационного возраста», а также имеющие высокие темпы роста. Указывается и на то, что последовательность назначения прикорма также не влияет на показатели здоровья ребенка. При этом авторы подчеркивают важность расширения и углубления исследований по вопросам прикорма.

Введение прикорма обусловлено изменением потребности в пищевых веществах, и в первую очередь необходимостью дополнительных количеств железа и цинка ко второму полугодию жизни. Значимыми источниками указанных нутриентов являются зерновой прикорм, обогащенный железом и цинком, а также мясо с исходно высоким содержанием железа и цинка, причем в оптимальной

для усвоения форме. При этом именно с мясом в организм ребенка поступает значимое количество белка животного происхождения.

Проблема избыточного поступления белка в организм ребенка раннего возраста остается в числе обсуждаемых, учитывая ключевую роль белка в пищевом программировании. Действительно, уровень белка в рационе ребенка первого года жизни значительно возрастает за счет продуктов, составляя к 9–12 мес. жизни в среднем 3 г на 1 кг массы тела [2].

Этот факт оценивается неоднозначно. Избыточное потребление белка сопряжено с метаболической нагрузкой на организм, ускорением темпов роста, что, как известно, рассматривается в качестве предиктора формирования избыточной массы тела и ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета. По данным C. Druet et al. [3], ускорение набора веса на 2,5 кг (1 SD) у ребенка в возрасте от 0 до 12 мес. приводит к увеличению риска развития ожирения во взрослой жизни на 23%. С другой стороны, продукты — источники белка необходимы для коррекции рациона питания ребенка на определенном этапе развития.

Механизм действия избытка белка связывают с его способностью стимулировать синтез инсулина и инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) — непосредственных участников процессов роста в раннем возрасте (в последующем они уступают свое первенство соматотропному гормону). Известно, что для детей, находящихся на искусственном вскармливании и соответственно в условиях более высокого поступления белка, характерны и более высокие прибавки массы тела в сравнении со сверстниками, получающими материнское молоко.

Однако сегодня большинство специалистов приоритет в данном вопросе отдают не столько количеству потребления белка, сколько его качественным характеристикам — аминокислотному скору. При этом вклад в метаболическое программирование отдельных источников белка с различным аминокислотным составом остается не до конца ясным.

В недавних исследованиях подтверждено, что концентрация белка в питании младенцев сама по себе не влияет на уровень ИФР-1 в плазме крови и скорость роста. Указывается на роль отдельных аминокислот, которые прямо или косвенно через инсулин могут влиять на ИФР-1 [4, 5]. В этом отношении наиболее активны разветвленные аминокислоты (лейцин, изолейцин и валин), способные стимулировать продукцию инсулина и ИФР-1 и соответственно влиять на систему mTOR, с которой ассоциирована экспрессия ряда ключевых белков, определяющих созревание адипоцитов и их пролиферацию [4].

В пользу указанной теории свидетельствуют результаты 11 клинических исследований (1882 участника), согласно которым дети, получавшие питание с содержанием белка (1,8 г на 100 ккал) и аминокислотным профилем, сопоставимым с профилем грудного молока (ГМ), имели массо-ростовые показатели, сравнимые с таковыми у детей на естественном вскармливании [6].

В другое исследование [7] были включены дети, получающие грудное вскармливание (ГВ), матери которых отличались параметрами физического развития. Более высокие прибавки массы тела отмечены у детей, матери которых страдали ожирением, в сравнении с детьми, чьи матери имели нормальную массу тела. Фактическое питание детей было сравнимым. В качестве одного из механизмов рассматривались различия в аминокислотном профиле ГМ женщин с различным нутритивным статусом. Содержание инсулиногенных аминокислот с разветвленными боковыми цепями (лейцина, изолейцина и валина) у женщин с ожирением на 20% превышало их уровень в ГМ женщин с нормотрофией.

Применительно к прикорму изучается влияние молочного и мясного белка на процессы роста младенцев. В работе [4] показано, что у детей, получающих ГВ, введение мяса приводило к увеличению показателя Z-score длины тела по возрасту, при этом Z-score массы тела по возрасту менялся недостоверно.

В рандомизированном контролируемом исследовании M. Tang et al. [8] у детей, находившихся на искусственном вскармливании, оценивали влияние мясного и молочного прикорма на параметры роста. Под наблюдение были взяты дети с 5 мес. жизни, которые получали вскармливание одной и той же смесью. Дети были разделены на две группы: «мясную», в которой в качестве прикорма использовали преимущественно мясное пюре, и «молочную», получавшую молочные продукты (детский йогурт, мягкий сыр). Динамику антропометрических показателей детей (роста и массы тела) оценивали от момента введения прикорма до 12 мес. жизни, кроме того, анализировали уровни ИФР-1, ИФР-связывающего белка 3 и азота мочевины. Фруктовый и овощной прикорм назначался всем одинаково. Исходный уровень потребления белка составлял 2 г на 1 кг массы тела в сутки. С учетом антропометрических показателей родителям давались индивидуальные рекомендации по назначению прикорма, позволяющие к 10–12 мес. жизни приблизить потребление белка к 3 г/кг в сутки. Различий между количеством потребляемых белка, жиров и по энергетической ценности рациона между группами не было. К 10 мес. жизни «мясная» группа получала белок из мясных продуктов в количестве 2,1 г на 1 кг массы тела, из молочных — 0,03 г на 1 кг массы тела, а «молочная» — в количестве 2,0 г на 1 кг массы тела и 0,01 г на 1 кг массы тела соответственно.

Притом что различий в получении аминокислот исходно не отмечалось, к 12 мес. они были четко установлены для отдельных аминокислот. «Мясная» группа в сравнении с «молочной» получала достоверно большее количество изолейцина (1,86±0,31 и 1,55±0,35 г/день соответственно, p=0,03), лизина (12,92±0,61 и 2,14±0,58 г/день соответственно, p=0,03), метионина (0,93±0,33 и 0,68±0,16 г/день соответственно, p=0,001), гистидина (1,12±0,24 и 0,78±0,16 г/день соответственно, p=0,0002).

Анализ антропометрических показателей выявил существенные различия между группами. «Мясную» группу отличали более высокие темпы линейного роста (Z-score роста по возрасту), а «молочную» — показатели Z-score вес по росту, которые относят к факторам риска избыточной массы тела. Достоверных различий в динамике уровня ИФР-1, ИФР-связывающего белка 3 и азота мочевины между группами не установлено.

Таким образом, в исследованиях подтверждена способность мясного белка влиять на линейный рост младенцев, не влияя на показатель Z-score вес по росту, увеличение которого свидетельствовало бы об увеличении количества жировой ткани.

Важность своевременного включения в питание мясного прикорма обусловлена его высокой пищевой ценностью. Для детей раннего возраста введение мяса позволяет оп-

Таблица 1. Содержание витаминов и минералов в различных видах мяса [10]
Table 1. Vitamin and mineral composition of various meats [10]

Микронутриент Micronutrient	**Содержание, мг/100 г мяса** Content, mg/100 g of meat				
	Говядина *Beef*	***Телятина*** *Veal*	***Свинина*** *Pork*	***Цыпленок*** *Chicken*	***Индейка*** *Turkey*
B_1	0,10	0,16	0,84	0,09	0,05
B_2	0,20	0,25	0,20	0,15	0,22
PP	5,4	6,0	3,9	6,1	7,8
B_3	0,6	1,0	0,7	0,79	0,65
B_6	0,42	0,4	0,5	0,51	0,33
B_{12}, мкг / B_{12}, μg	3,0	2,1	1,1	0,42	–
Натрий / Sodium	73	108	64,8	88	86
Калий / Potassium	355	345	316	325	285
Кальций / Calcium	10,2	12,5	8,00	9	18,8
Магний / Magnesium	22	23,7	27	28	23
Фосфор / Phosphorus	188	206	170	200	227
Железо / Iron	2,9	2,92	1,94	1,20	1,4
Медь / Copper	0,18	0,23	0,1	0,07	0,09
Цинк / Zinc	3,24	3,17	2,07	2,13	2,45
Марганец / Manganese	0,03	0,03	0,03	0,01	0,01
Хром / Chrome	0,008	–	0,01	0,008	0,01
Селен / Selene	0,01–0,35	–	–	0,014–0,22	–

тимизировать питание по уровню цинка и железа — критических элементов для периода роста и развития, а также дотировать витамин B_{12}, медь и марганец [9]. Содержание микронутриентов в различных видах мяса представлено в таблице 1.

Запасы железа и цинка, полученные от матери, истощаются к 4–6 мес. жизни, а материнское молоко не способно обеспечить потребность в железе и цинке ребенка второго полугодия жизни. Так, содержание цинка в материнском молоке после 7 мес. кормления ребенка составляет около 1 мг/л при текущей потребности 3–4 мг/сут. Мясные продукты в количестве 30 г способны обеспечить поступление в организм примерно 1 мг цинка. Исследователями также установлено, что включение в рацион ребенка мясного пюре способствует профилактике железодефицитной анемии и каждый грамм красного мяса повышает уровень сывороточного ферритина на 0,6% [11].

Соблюдение рекомендаций по введению прикорма после 6 мес. жизни, что особенно популярно среди матерей, обеспечивающих своим детям ГВ, не всегда благоприятно отражается на нутритивном статусе ребенка. Все больше авторов высказывают мнение о несовершенстве подобных унифицированных подходов и необходимости более четкого выделения групп риска по формированию алиментарнозависимых состояний, для которых назначение прикорма может служить способом их профилактики, в первую очередь профилактики дефицита железа и цинка. Отдаление сроков назначения прикорма при ГВ ассоциируется с ростом числа железодефицитных состояний и случаев недостаточности цинка, причем даже в экономически развитых европейских странах [12, 13].

Как показали исследования, проведенные в ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии», на фоне общей тенденции к отдалению сроков назначения прикорма сроки назначения мясного прикорма в питании детей первого года жизни также отдалились [14]. Средний срок включения мяса в питание детей составляет сегодня 8,3±2,0 мес. (3% детей получали данный продукт до 6 мес., 34% — в возрасте 6–8 мес. и 43% — в возрасте 8–10 мес.). Такую практику нельзя считать рациональной, итогом ее может стать рост числа алиментарнозависимых состояний. На проблему отдаления сроков введения мясного пюре обращают внимание и зарубежные специалисты [8, 13].

В соответствии с «Национальной программой вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» мясо вводится в питание ребенка начиная с 6 мес. жизни [15]. Особое внимание мясному прикорму и его своевременному назначению следует уделять, если дети получают ГВ, а также входят в группу риска по дефициту железа и цинка. В качестве мясного прикорма несомненными преимуществами обладают специализированные детские продукты с гарантированными показателями качества и безопасности — сырье для производства такой продукции имеет более жесткие показатели безопасности. Содержание белка в детских мясных пюре составляет 5–15 г на 100 г продукта, количество жиров лимитируется на уровне 3–12 г на 100 г. Современное производство

учитывает тенденции детской нутрициологии. Ассортимент продуктов прикорма промышленного производства постоянно пополняется за счет использования новых видов сырья, новых вкусовых сочетаний. В частности, АО «ПРОГРЕСС» наряду с традиционными для детей мясными пюре выпускает новую линейку — мясные паштеты «ФрутоНяня», предназначенные для детей с 12 мес. жизни.

Исследования по изучению возможностей прикорма в оптимизации питания детей первого года жизни в настоящее время расширяются, и планируемым результатом могут стать новые рекомендации по организации вскармливания детей первого года жизни, нацеленные в долгосрочной перспективе на обеспечение оптимальных параметров роста, профилактику пищевых дефицитов при снижении риска избыточной массы тела и ожирения.

На сегодняшний день не вызывает сомнений важность своевременного и адекватного введения мяса в питание ребенка раннего возраста. Данные большинства исследований свидетельствуют об отсутствии негативного влияния мясного белка на темпы роста ребенка.

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «ПРОГРЕСС» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to JSC "PROGRESS" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens NDA); Castenmiller J., de Henauw S., Hirsch-Ernst K.-I. et al. Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. EFSA J. 2019;17(9):5780. DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5780.
2. Damianidi L., Gruszfeld D., Verdici E. et al. Protein intakes and their nutritional sources during the first 2 years of life: secondary data evaluation from the European Childhood Obesity Project. Eur J Clin Nutr. 2016;70(11):1291–1297. DOI: 10.1038/ejcn.2016.108.
3. Druet C., Stettler N., Sharp S. et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012;26(1):19–26. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2011.01213.x.
4. Fleddermann M., Demmelmair H., Grote V. et al. Role of selected amino acids on plasma IGF-I concentration in infants. Eur J Nutr. 2017;56(2):613–620. DOI: 10.1007/s00394-015-1105-9.
5. Koletzko B., Symonds M.E., Olsen S.F. Programming research: where are we and where do we go from here? Am J Clin Nutr. 2011;94(6 Suppl):2036S–2043S. DOI: 10.3945/ajcn.111.018903.
6. Alexander D.D., Yan J., Bylsma L.C. et al. Growth of infants consuming whey-predominant term infant formulas with a protein content of 1.8 g/100 kcal: a multicenter-pooled analysis of individual participant data. Am J Clin Nutr. 2016;104(4):1083–1092. DOI: 10.3945/ajcn.116.130633.
7. De Luca A., Hankard R., Alexandre-Gouabau M.C. et al. Higher concentrations of branched-chain amino acids in breast milk of obese mothers. Nutrition. 2016;32(11–12):1295–1298. DOI: 10.1016/j.nut.2016.05.013.
8. Tang M., Hendrics A.E., Krebs N.F. A meat-or dairy-based complementary diet leads to distinct growth patterns in formula-fed infants: A randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2018;107(5):734–742. DOI: 10.1093/ajcn/nqy038.
9. Сафронова А.И., Пырьева Е.А. Роль мяса птицы в детском питании. Вопросы детской диетологии. 2017;15(6):75–78. DOI: 10.20953/1727-5784-2017-6-75-78.
10. Химический состав пищевых продуктов: справочник. Под ред. М.Ф. Нестерина, И.М. Скурихина. М.: Пищевая промышленность; 1979.
11. Szymlek-Gay E.A., Ferguson E.L., Heath A.-L. M. et al. Food-based strategies improve iron status in toddlers: a randomized controlled trial12. Am J Clin Nutr. 2009;90(6):1541–1551. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27588.
12. Qasem W., Fenton T., Friel J. Age of introduction of first complementary feeding for infants: a systematic review. BMC Pediatr. 2015;15:107. DOI: 10.1186/s12887-015-0409-5.
13. Libuda L., Hilbig A., Berber-Al-Tawil S. et al. Association between full breastfeeding, timing of complementary food introduction, and iron status in infancy in Germany: results of a secondary analysis of a randomized trial. Eur J Nutr. 2018;57(2):523–531. DOI: 10.1007/s00394-016-1335-5.
14. Пырьева Е.А., Сафронова А.И., Гмошинская М.В. Особенности формирования пищевого поведения у детей в РФ на первом году жизни по данным ретроспективного исследования. Фарматека. 2019;26(1):8–15.
15. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.; 2019.

References

1. EFSA Panel on Nutrition, Novel Foods and Food Allergens NDA); Castenmiller J., de Henauw S., Hirsch-Ernst K.-I. et al. Appropriate age range for introduction of complementary feeding into an infant's diet. EFSA J. 2019;17(9):5780. DOI: 10.2903/j.efsa.2019.5780.
2. Damianidi L., Gruszfeld D., Verdici E. et al. Protein intakes and their nutritional sources during the first 2 years of life: secondary data evaluation from the European Childhood Obesity Project. Eur J Clin Nutr. 2016;70(11):1291–1297. DOI: 10.1038/ejcn.2016.108.
3. Druet C., Stettler N., Sharp S. et al. Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. Paediatr Perinat Epidemiol. 2012;26(1):19–26. DOI: 10.1111/j.1365-3016.2011.01213.x.
4. Fleddermann M., Demmelmair H., Grote V. et al. Role of selected amino acids on plasma IGF-I concentration in infants. Eur J Nutr. 2017;56(2):613–620. DOI: 10.1007/s00394-015-1105-9.
5. Koletzko B., Symonds M.E., Olsen S.F. Programming research: where are we and where do we go from here? Am J Clin Nutr. 2011;94(6 Suppl):2036S–2043S. DOI: 10.3945/ajcn.111.018903.
6. Alexander D.D., Yan J., Bylsma L.C. et al. Growth of infants consuming whey-predominant term infant formulas with a protein content of 1.8 g/100 kcal: a multicenter-pooled analysis of individual participant data. Am J Clin Nutr. 2016;104(4):1083–1092. DOI: 10.3945/ajcn.116.130633.
7. De Luca A., Hankard R., Alexandre-Gouabau M.C. et al. Higher concentrations of branched-chain amino acids in breast milk of obese mothers. Nutrition. 2016;32(11–12):1295–1298. DOI: 10.1016/j.nut.2016.05.013.
8. Tang M., Hendrics A.E., Krebs N.F. A meat-or dairy-based complementary diet leads to distinct growth patterns in formula-fed infants: A randomized controlled trial. Am J Clin Nutr. 2018;107(5):734–742. DOI: 10.1093/ajcn/nqy038.
9. Safronova A.I., Pyr'eva E.A. The role of poultry meat in children's nutrition. Pediatric Nutrition. 2017;15(6):75–78 (in Russ.). DOI: 10.20953/1727-5784-2017-6-75-78.
10. Chemical composition of food: a reference book. M.F. Nesterina, I.M. Skurikhin, eds. M.: Food industry; 1979 (in Russ.).
11. Szymlek-Gay E.A., Ferguson E.L., Heath A.-L. M. et al. Food-based strategies improve iron status in toddlers: a randomized controlled trial12. Am J Clin Nutr. 2009;90(6):1541–1551. DOI: 10.3945/ajcn.2009.27588.
12. Qasem W., Fenton T., Friel J. Age of introduction of first complementary feeding for infants: a systematic review. BMC Pediatr. 2015;15:107. DOI: 10.1186/s12887-015-0409-5.
13. Libuda L., Hilbig A., Berber-Al-Tawil S. et al. Association between full breastfeeding, timing of complementary food introduction, and iron status in infancy in Germany: results of a secondary analysis of a randomized trial. Eur J Nutr. 2018;57(2):523–531. DOI: 10.1007/s00394-016-1335-5.
14. Pyryeva E.A., Safronova A.I., Gmoshinskaya M.V. Features of the formation of food behavior in infants in the Russian Federation according to a retrospective study. Farmateka. 2019;26(1):8–15 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2019.1.8-15.
15. The National Program for the Optimization of the Feeding of Children of the First Year of Life in the Russian Federation: methodical recommendations. M.; 2019 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Пырьева Екатерина Анатольевна — *к.м.н., заведующая лабораторией возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; ORCID iD 0000-0002-9110-6753.*
Сафронова Адиля Ильгизовна — *к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; ORCID ID 0000-0002-6023-8737.*
Нетунаева Екатерина Анатольевна — *младший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; ORCID iD 0000-0003-4157-5161.*
Тимошина Марина Игоревна — *младший научный сотрудник лаборатории возрастной нутрициологии ФГБУН «ФИЦ питания и биотехнологии»; 109240, Россия, г. Москва, Устьинский проезд, д. 2/14; ORCID iD 0000-0002-2882-5704.*
Контактная информация: *Сафронова Адиля Ильгизовна, e-mail: sai1509@yandex.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *научно-исследовательская работа проведена за счет субсидии на выполнение государственного задания в рамках Программы фундаментальных научных исследований Российской академии наук (тема № 0529–2019–0062).* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *19.11.2020, поступила* **после рецензирования** *14.12.2020,* **принята в печать** *14.01.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:
Ekaterina A. Pyr'eva — *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Laboratory of Age-related nutrition, Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9110-6753.*
Adilya I. Safronova — *Cand. of Sci. (Med.), leading researcher of the Laboratory of Age-related nutrition, Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6023-8737.*
Ekaterina A. Netunaeva — *junior researcher of the Laboratory of Age-related nutrition, Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4157-5161.*
Marina I. Timoshina — *junior researcher of the Laboratory of Age-related nutrition, Federal Research Center for Nutrition & Biotechnology; 2/14, Ust'inskiy pass., Moscow, 109240, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2882-5704.*

Contact information: *Adilya I. Safronova, e-mail: sai1509@yandex.ru.* **Financial Disclosure:** *Supported by the Grant of the Program of Fundamental Researches of the Russian Academy of Sciences provided for implementing the State Target (No. 0529–2019–0062). There is no* **conflict of interests**. **Received** *19.11.2020,* **revised** *14.12.2020,* **accepted** *14.01.2021.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76

Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19

С.В. Зайцева[1,2], О.В. Зайцева[1], Э.Э. Локшина[1]

[1]ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия
[2]ФГБУЗ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В период пандемии COVID-19 в практическом здравоохранении остро встал вопрос о рациональном использовании антибактериальных препаратов (АБП). Это обусловлено высокой нагрузкой на систему практического здравоохранения и сложностями интерпретации поражений органов дыхания, верификации диагноза внебольничной пневмонии (ВП) инструментальными и лабораторными методами. В сложившейся ситуации резко возрастает риск необоснованного назначения АБП, что существенно увеличивает распространение устойчивости к ним микроорганизмов. В статье освещены современные представления о роли наиболее распространенных возбудителей ВП у детей, рассмотрены основные этапы диагностики ВП и вопросы дифференциальной диагностики вирусной и бактериальной пневмонии, алгоритмы выбора стартовой антибактериальной терапии в условиях амбулаторного звена. Особо отмечено, что только использование ограниченного спектра АБП (амоксициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов), их рациональное дозирование и курсовой прием, рекомендованный при ВП, предотвратит утрату антибиотиками эффективности при лечении инфекционных заболеваний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *внебольничные пневмонии, дети, SARS-CoV-2, антибактериальная терапия, антибиотикорезистентность, ингибиторозащищенные аминопенициллины.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Зайцева С.В., Зайцева О.В., Локшина Э.Э. Особенности диагностики и антибактериальной терапии внебольничной пневмонии у детей в период пандемии COVID-19. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):70–76. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76.*

Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic

S.V. Zaitseva[1,2], O.V. Zaitseva[1], E.E. Lokshina[1]

[1]A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, Moscow, Russian Federation
[2]Federal Research Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

During the COVID-19 pandemic, the reasonable use of antibiotics became an important issue of practical health care. This fact is accounted for by the heavy burden of COVID-19 on healthcare system, difficulties with interpreting respiratory disorders and verifying community-acquired pneumonia using instrumental and laboratory tests. Therefore, the risk of unnecessary prescription of antibiotics and, as a result, the prevalence of antibiotic resistance significantly increase. This paper addresses current ideas about the role of the most common causative agents of community-acquired pneumonia in children, the milestones of the diagnosis of community-acquired pneumonia, differential diagnosis of viral and bacterial pneumonia, the algorithms of the choice of basic antibacterial treatment in out-patient settings. The authors emphasize that only the use of limited antibiotic spectrum (i.e., amoxicillin, inhibitor-protected aminopenicillins), their rational dosing and course treatment recommended for community-acquired pneumonia will prevent the loss of antibacterial efficacy for infectious diseases.

KEYWORDS: *community-acquired pneumonia, children, SARS-CoV-2, antibiotic therapy, antibiotic resistance, inhibitor-protected aminopenicillins.*

FOR CITATION: *Zaitseva S.V., Zaitseva O.V., Lokshina E.E. Diagnosis and antibacterial treatment for community-acquired pneumonia in children during the COVID-19 pandemic. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):70–76. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-70-76.*

Введение

В период пандемии COVID-19 в практическом здравоохранении остро встал вопрос о рациональном использовании антибактериальных препаратов (АБП), особенно в пульмонологии. Быстрое распространение SARS-CoV-2 в мире с объявлением пандемии в феврале 2020 г., отсутствие данных о реальных патогенетических механизмах поражения легких при SARS-CoV-2, недостаток клинических исследований и доказательной базы по терапии данного заболевания, частота развития осложнений — все это повысило настороженность и способствовало статистически значимому росту заболеваемости внебольничными пневмониями (ВП) в 2020 г. во всех странах мира и, как следствие, необоснованно широкому назначению АБП. Так, по данным

ВОЗ и опубликованных зарубежных исследований, более 70–80% пациентов с новой коронавирусной инфекцией получают антибактериальную терапию (АБТ) как амбулаторно, так и в стационаре, в то время как бактериальная суперинфекция выявляется не более чем у 3,5–8,0% пациентов [1, 2]. В России ситуация еще более драматичная. Ведущие российские эксперты в области инфекционных болезней, микробиологии и антимикробной химиотерапии в конце 2020 г. выпустили письмо-обращение к медицинскому сообществу России, касающееся нерационального применения антибиотиков в подавляющем большинстве случаев терапии COVID-19 и его осложнений [3]. В письме отмечается, что более 90% пациентов с COVID-19 получают антибиотики, в т. ч. комбинированную терапию и парентеральные АБП в амбулаторных условиях. Сложившаяся ситуация способствует значительному росту антибиотикорезистентности и влечет за собой серьезные последствия [1, 3].

Необходимо отметить, что COVID-19 у детей чаще имеет бессимптомное или легкое течение, а поражения легких встречаются не так часто, как у взрослых пациентов. Поэтому в педиатрической практике доля применения АБП не столь высока. Однако бактериальные инфекции нижних дыхательных путей, даже в период пандемии, сохраняют свою актуальность и нередко требуют использования АБП. В создавшейся ситуации врачу амбулаторного звена непросто решить, насколько необходимо пациенту антибактериальное лечение. Только детальный анализ клинико-анамнестических данных и соблюдение алгоритма диагностики помогают предположить этиологию ВП и верифицировать ее, используя лабораторные и инструментальные методы. В данной работе мы остановимся на доступных в практическом здравоохранении инструментах своевременной диагностики ВП и выборе алгоритмов рациональной АБТ.

Основные возбудители внебольничных пневмоний у детей

До XXI в. ВП у детей ассоциировались с бактериальной этиологией, что определяло главную роль АБТ в их лечении. С начала настоящего столетия в вопросах этиологии ВП у детей произошли существенные изменения. Этому способствовало внедрение бактериальных конъюгированных вакцин и новых методов этиологической диагностики. Начиная с 2010 г. в многочисленных публикациях представлены свидетельства того, что респираторно-синцитиальный вирус, вирусы гриппа A и B, вирус парагриппа, аденовирус, риновирус человека, метапневмовирус человека и коронавирус человека нередко являются причиной развития ВП у детей первых 5 лет жизни [4–6]. Признание роли вирусов в этиологии пневмоний существенно меняет тактику лечения ВП.

В период пандемии COVID-19 в мировой литературе появляется все больше данных о вирусных поражениях легких. На основании проведенных исследований отечественные пульмонологи рекомендуют не использовать термин «пневмония» при коронавирусной инфекции, так как он не отражает клинико-рентгенологических и морфологических признаков патологического процесса, наблюдающегося при поражении легких вирусом SARS-CoV-2. В данном случае предпочтительно использовать термины «пневмонит» или «интерстициопатия», что существенно меняет терапевтические подходы к ведению пациентов и ограничивает необходимость применения АБП [7].

Хорошо известно, что SARS-CoV-2 у детей младшего возраста протекает в виде легкого респираторного заболевания [8–12]. Только небольшая часть педиатрических пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 требуют интенсивной терапии, а смертность у детей значительно ниже, чем у взрослых [13, 14].

Однако в период пандемии ВП бактериальной этиологии сохранили свою значимость в педиатрической практике. При этом согласно данным онлайн-проекта «Карта антибиотикорезистентности России» (разработан совместно НИИ антимикробной химиотерапии и Межрегиональной ассоциацией по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии), в России при внебольничных инфекциях нижних дыхательных путей у детей до 5 лет лидирующие позиции по-прежнему занимают *Streptococcus pneumoniae* (79,2%) и *Haemophilus spp.* (14,46%).

Необходимо отметить, что в течение последних 10–15 лет прослеживается устойчивая тенденция к снижению чувствительности *S. pneumoniae* к АБП. Согласно данным глобальной программы мониторинга антимикробной резистентности SENTRY Antimicrobial Surveillance Program за период 2015–2017 гг. чувствительность штаммов *S. pneumoniae* (n=324), выделенных у пациентов с ВП в странах Восточной Европы, к пенициллину составила 62%, к азитромицину — 64,8%, в то время как к цефтриаксону — 89,9% и к амоксициллину/клавуланату — 89,8% [15].

На фоне вакцинации снижается значение *H. influenzae* в этиологии ВП у детей. Как возбудитель пневмонии она встречается в основном у детей до 5 лет и составляет не более 5% от общего числа заболеваний пневмонией у детей первых 2 лет жизни [16]. Особое внимание к *H. influenzae* при ВП у детей обусловлено увеличением числа β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae*, резистентных к незащищенным аминопенициллинам (15–20%) [17–19].

Проблема роста резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину и макролидам, а *H. influenzae* — к незащищенным аминопенициллинам не является исключительно российской: аналогичные тенденции наблюдаются на протяжении уже двух десятилетий во всем мире [17, 18]. Необходимо отметить, что риск возникновения гемофильной и пневмококковой инфекции выше у детей, находящихся в организованных коллективах (дома ребенка, детские сады, школы, стационары длительного пребывания, интернаты). Вместе с тем у данной группы детей наблюдаются селекция и последующая циркуляция антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов [19, 20].

В период пандемии COVID-19 сохраняют свое значение в этиологии ВП *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydophila pneumoniae*, особенно у детей старше 5 лет. На их долю приходится от 8% до 25% всех случаев заболевания, что необходимо учитывать при выборе стартового АБП [20].

Характерна определенная значимость некоторых возбудителей в различные периоды детского возраста. Так, у детей в возрасте до 3 мес. ВП чаще ассоциированы с вирусами, *Escherichia coli*, *C. trachomatis*, *H. influenzae*, *S. aureus*. В возрасте от 3 мес. до 5 лет основная роль принадлежит *S. pneumoniae*, но возможно и участие *H. influenzae*, *M. pneumoniae, C. pneumoniae*. В возрасте старше 5 лет *S. pneumoniae* остается главным патогеном, но значительно увеличивается роль атипичных бактерий (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*) [20].

Возможности диагностики внебольничных пневмоний в период пандемии COVID-19

Пандемия COVID-19 существенно осложнила работу амбулаторной сети здравоохранения. Высокая заболеваемость и однотипность симптомов (лихорадка, кашель) требуют от врача настороженности при дифференциальной диагностике новой коронавирусной инфекции и бактериальной пневмонии. Поэтому в создавшейся ситуации особенно важно соблюдение основных диагностических алгоритмов.

Диагностика ВП при первичном осмотре базируется на данных анамнеза и клинического осмотра, что сопряжено с существенными трудностями. Возможности проведения рентгенологических и лабораторных методов в период пандемии ограничены. Поэтому так важна правильная интерпретация клинико-анамнестических данных при назначении терапии у постели больного.

Классическими симптомами ВП являются лихорадка, тахипноэ, признаки дыхательной недостаточности (одышка, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания). Подтверждают диагноз локальные симптомы поражения легких, выявленные при физикальном осмотре.

Лихорадка — наиболее частый симптом при пневмонии у детей. Необходимо учитывать, что длительная фебрильная лихорадка характерна не только для бактериальных инфекций, но и для некоторых вирусных заболеваний (SARS-CoV-2, грипп, аденовирус и др.). В этом случае поставить диагноз нередко помогает сопутствующая симптоматика. При ВП лихорадка чаще всего сочетается с кашлем, одышкой, болью в области грудной клетки. Однако у части пациентов лихорадка может быть единственным симптомом ВП.

С начала 1990-х годов ВОЗ рекомендовала в качестве критерия бактериального поражения легких использовать количественное тахипноэ [21]. Отечественные клинические рекомендации определяют тахипноэ как частоту дыхательных движений более 60 у младенцев до 2 мес., более 50 у младенцев от 2 до 12 мес., более 40 у детей от года до 5 лет и более 30 у детей старше 5 лет [20]. Однако, как показали независимые исследования, постановка диагноза только на основании частоты дыхательных движений приводит к гипердиагностике ВП из-за включения в их число случаев бронхиальной астмы и других респираторных заболеваний, поражающих нижние дыхательные пути [22]. Поэтому в настоящее время при диагностике ВП тахипноэ имеет значение только в комплексе с другими признаками пневмонии.

Неоценимую помощь в диагностике ВП оказывает объективный осмотр пациента, позволяющий в 50–70% [20] случаев определить локальные симптомы, свидетельствующие о ВП. Среди них — признаки дыхательной недостаточности, притупление перкуторного звука при перкуссии легких, ослабление дыхания, хрипы и шум трения плевры при аускультации легких.

В последних руководствах по ВП значительное внимание отводится пульсоксиметрии. Данный метод оценивает гипоксию тканей посредством определения сатурации (насыщения) крови кислородом. У здорового человека сатурация крови кислородом находится в пределах 95–100%. При снижении сатурации слизистые и кожа приобретают цианотический оттенок, причем клинически значимым цианоз становится при сатурации менее 90% [23]. Недавно опубликованы результаты систематического обзора 23 проспективных когортных исследований, уточняющих корреляцию между клиническими симптомами и рентгенологической картиной легких у детей младше 5 лет. Установлено, что умеренная гипоксемия (сатурация кислородом ≤96%) и симптомы дыхательной недостаточности (кряхтение, участие вспомогательной мускулатуры в акте дыхания) были признаками, наиболее коррелирующими с пневмонией, тогда как нормальная оксигенация (сатурация кислорода >96%) снижала вероятность пневмонии [24].

Важно учитывать, что наряду с классическими симптомами в клинической картине ВП, особенно у детей первых лет жизни, возможны симптомы поражения желудочно-кишечного тракта — диарея, рвота, боли в животе.

Таким образом, на амбулаторном этапе диагностики ВП оценка основных симптомов заболевания является основополагающей. Особое значение имеет сочетание симптомов. Так, чувствительность сочетания лихорадки, тахипноэ, локального ослабления дыхания и мелкопузырчатых влажных хрипов в диагностике ВП составляет около 94% [24].

Однако на практике необходимо не только выявить детей с ВП, но и оценить вероятность бактериальной инфекции. Согласно проведенным исследованиям вирусные инфекции нижних дыхательных путей чаще связаны с менее тяжелыми симптомами и чаще возникают у младенцев и детей младшего возраста. Вирусная инфекция часто сочетается с катаральными явлениями, ринореей, болью в горле, конъюнктивитом, различными экзантемами и энантемами. Лихорадка при вирусной пневмонии обычно ниже, чем при бактериальной. В случае вирусной пневмонии при аускультации чаще выслушиваются хрипы с двух сторон [25].

Исследования показали, что бактериальная пневмония, особенно у детей старшего возраста, чаще начинается с озноба, за которым следуют высокая температура, кашель и боль в груди. При аускультации чаще выслушиваются локальные хрипы. Данные симптомы менее вероятны при вирусной пневмонии.

Важным моментом для выбора эффективной стартовой АБТ является диагностика атипичных пневмоний. *M. pneumoniae* чаще встречается у детей школьного возраста, чем у детей до 5 лет. Клиническими симптомами микоплазменной пневмонии выступают боль в горле, навязчивый сухой кашель, нередко сухой конъюнктивит, миалгия и артралгия, субфебрильная температура. Необходимо учитывать, что в случае атипичной пневмонии при аускультации выслушиваются рассеянные хрипы, акустические признаки бронхообструктивного синдрома.

Вместе с тем «золотым стандартом» диагностики пневмонии является применение рентгенологических методов исследования, позволяющих визуализировать изменения в легких и исключить осложнения. В пользу пневмонии свидетельствуют инфильтративные изменения в проекции легких. Гомогенные тени с четкими границами (консолидация) характерны для типичных бактериальных пневмоний, неинтенсивные негомогенные очаги, без четких границ — для атипичных пневмоний. Очагово-сливные, лобарные тени характерны для пневмоний, осложненных деструкцией. Уменьшенные в объеме гомогенные сегментарные тени с вогнутой границей указывают на ателектатический компонент с тенденцией к затяжному течению.

Согласно данным литературы чувствительность рентгенологически подтвержденной пневмонии в диагностике пневмококковой инфекции составила 93% (95% дове-

рительный интервал (ДИ) 80–98%), а вот отрицательная прогностическая ценность нормальной рентгенограммы грудной клетки составила 92% (95% ДИ 77–98%). Таким образом, рентгенологически подтвержденная пневмония фактически является предиктором бактериальной пневмонии [26].

В период пандемии COVID-19 появились данные, свидетельствующие о недостатках рентгенографии грудной клетки, особенно при диагностике поражения легких SARS-CoV-2. Основными проявлениями поражения легочной ткани у этих пациентов являются «матовое стекло», ретикулярные изменения, консолидация, очаги различного размера, которые часто не выявляются у пациентов на рентгенограммах грудной клетки [27]. Именно поэтому основным методом выявления признаков новой коронавирусной инфекции у пациентов старше 12 лет стала компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки. Однако детям в возрасте до 3 лет при подозрении на коронавирусную инфекцию или вирусную пневмонию другой этиологии первоначально выполняется рентгенография органов грудной клетки. КТ у детей раннего возраста выполняется только в стационаре при сомнительных рентгенографических результатах, при верификации COVID-19 на основании клинической картины, при несоответствии клинико-рентгенологических данных с целью дифференциальной диагностики [27].

Необходимо помнить, что разрешение инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки отсрочено и их наличие не является показанием к продолжению АБТ при нормализации клинико-лабораторной картины. При гладком течении болезни повторная рентгенография органов грудной клетки не рекомендуется.

Диагностические возможности при ВП расширились с введением в практику УЗИ легких. Данный метод позволяет не только выявлять плеврит, абсцессы легких, но и в динамике контролировать эффективность терапии.

Несмотря на то, что данные рутинных лабораторных исследований не являются специфичными для пневмонии, они в сочетании с клинической картиной могут с высокой вероятностью подтвердить бактериальную этиологию типичной пневмонии. Наличие в клиническом анализе крови лейкоцитоза и гранулоцитоза (лейкоцитоз выше 15×10^9/л у 60% больных) указывает на бактериальный характер пневмонии. При ВП, вызванной вирусной, микоплазменной и хламидийной инфекцией, в клиническом анализе крови чаще отсутствуют специфические изменения [20].

Несоответствие клинических данных, рентгенологических признаков поражения легких и результатов лабораторного исследования требует дальнейших диагностических мероприятий с целью исключения альтернативного диагноза (туберкулеза, онкологических заболеваний и др.).

Ценным в дифференциальной диагностике вирусной и бактериальной инфекции является определение прокальцитонина, который вырабатывается в больших количествах в ответ на бактериальные токсины и провоспалительные цитокины, но продукция которого сводится к минимуму при вирусных инфекциях. Уровень прокальцитонина повышается в течение 2 ч после бактериальной стимуляции.

Исследование прокальцитонина оказывает помощь в диагностике бактериальной ВП, а используя показатели прокальцитонина и С-реактивного белка (СРБ), можно оценить ответ на лечение. Недавно обновленный метаанализ 50 клинических испытаний, проведенных в 12 странах, показал, что использование показателя прокальцитонина в качестве руководства для начала и определения продолжительности АБТ привело к снижению риска смертности, уменьшению нагрузки АБП и связанного с ними риска побочных эффектов [28]. Важно подчеркнуть, что биомаркеры следует использовать в дополнение к клинической оценке, а не в качестве самостоятельного критерия для выбора или изменения терапевтического подхода. При этом следует помнить, что СРБ вырабатывается в ответ на повышение уровней провоспалительных цитокинов при любом воспалительном процессе и не является специфичным для определенного возбудителя.

Микробиологическое исследование при амбулаторном лечении не рекомендуется, однако целесообразно при госпитализации и обязательно в случае тяжелой пневмонии. В детской практике возможно классическое культуральное исследование крови и респираторного образца. Экспресс-тесты по выявлению пневмококковой антигенурии у детей до 6 лет не используются в связи с высокой частотой носительства *S. pneumoniae*. Индивидуально возможна ПЦР-диагностика респираторных вирусов и гриппа. Лабораторная диагностика микоплазменной и хламидийной пневмонии включает выявление Ig M к соответствующим возбудителям.

Терапия внебольничных пневмоний у детей

Лечение ВП проводится комплексно, включая этиотропную, симптоматическую терапию, а также средства, улучшающие мукоцилиарный клиренс.

В период пандемии COVID-19 особенно важно разграничить вирус-ассоциированные повреждения легких (вирусную пневмонию) и бактериальные пневмонии. Вирусное поражение легких может быть разной степени тяжести, но при этом не требует АБТ. Только присоединение бактериальной инфекции является показанием к назначению АБП.

В амбулаторных условиях АБТ назначается эмпирически, т. е. с учетом наиболее вероятных возбудителей ВП и предполагаемой их чувствительности к доступным антимикробным препаратам. При этом следует учитывать локальные данные антибиотикорезистентности потенциальных патогенов.

В большинстве случаев возбудителем ВП у детей является *S. pneumoniae*, и именно на него в первую очередь должна быть направлена АБТ. Поэтому препаратом выбора при ВП у детей с 3-месячного возраста в амбулаторных условиях считается пероральный амоксициллин в стандартной суточной дозировке 45–55 мг/кг. В стационарных условиях вариантом первой линии принят ампициллин или амоксициллин (первоначально вводится внутривенно). Оценка эффективности терапии проводится в течение 48–72 ч на основании клинико-лабораторных данных [20].

В случае если у пациента имеется высокий риск наличия антибиотикорезистентных штаммов *S. pneumoniae*, доза амоксициллина должна быть увеличена вдвое. Устойчивость *S. pneumoniae* к β-лактамам связана с модификацией структуры пенициллинсвязывающих белков, результатом которой является повышение минимальной подавляющей концентрации этих препаратов и снижение их клинической эффективности. С целью преодоления резистентности *S. pneumoniae* к β-лактамам рекомендуется увеличить суточную дозу препарата: амоксициллин — 80–90 мг/кг, цефтриаксон — 50–100 мг/кг [29, 30]. Увеличенные дозы β-лактамов рекомендуются в регионах с высокой частотой резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину,

если у детей предположительно имеются резистентные к антибиотикам штаммы возбудителя. Факторами риска наличия таких штаммов являются: возраст до 2 лет, прием АБП за последние 3 мес., посещение детских дошкольных учреждений и нахождение в детских образовательных учреждениях с круглосуточным пребыванием [19].

При лечении ВП незащищенными аминопенициллинами необходимо учитывать чувствительность данной группы препаратов к гидролизующему действию особых ферментов — β-лактамаз, которые вырабатывают практически 100% штаммов *H. influenzae* и *Moraxella catarrhalis*. Они часто присутствуют на слизистой дыхательных путей у детей в организованных коллективах. Вырабатывая β-лактамазы, *H. influenzae* и *M. catarrhalis* способны защищать пневмококк от воздействия β-лактамных антибиотиков путем их инактивации, что предопределяет неэффективность применения незащищенного амоксициллина [31, 32]. Из β-лактамов наибольшей природной активностью против *H. influenzae* обладают аминопенициллины и цефалоспорины II и III поколения. Именно поэтому основу терапии как легких, так и тяжелых респираторных инфекций, вызванных *H. influenzae*, составляют аминопенициллины (амоксициллин — внутрь) и антибиотики, активные в отношении штаммов, продуцирующих β-лактамазы (амоксициллин/клавуланат, амоксициллин/сульбактам, цефалоспорины II и III поколения), карбапенемы.

Таким образом, защищенные аминопенициллины являются стартовыми препаратами в случае, если у ребенка имеются факторы риска наличия антибиотикорезистентных штаммов возбудителей, или при неэффективности стартовой терапии амоксициллином. В этой ситуации применяют стандартные суточные дозы амоксициллина/клавуланата (45–60 мг/кг по амоксициллину).

На российском рынке представлен препарат Амоксиклав® компании «Сандоз д.д.». Данный препарат имеет несколько форм выпуска, что позволяет назначать его пациентам разных возрастных категорий. Так, Амоксиклав® порошок для приготовления суспензии в соотношении 4:1 и 7:1 с двухкратным приемом и удобной дозировочной пипеткой для приема внутрь разрешен с рождения. Диспергируемые таблетки Амоксиклав® Квиктаб 250 мг + 62,5 мг можно назначать детям 4 лет. Амоксиклав® Квиктаб обладает высокой биодоступностью, максимальная концентрация в плазме крови создается уже через 1,5 ч. Приятный вкус апельсина и возможность выбрать способ применения (в растворенном виде или рассосать во рту) обеспечивают приверженность терапии маленьких пациентов и их родителей.

В случае если у ребенка с ВП выделен пенициллин-резистентный пневмококк или подозревается микст-инфекция, особенно если пациент получал β-лактамные антибиотики в последние 3 мес., то в качестве стартовой терапии рекомендуется амоксициллин/клавуланат в высокой суточной дозе (60–80 мг/кг по амоксициллину в 3 приема или 80–90 мг/кг в 2 приема) перорально [20, 33]. При назначении препаратов, содержащих клавулановую кислоту, необходимо учитывать, что максимальная суточная доза клавулановой кислоты для взрослых и детей старше 12 лет составляет 600 мг, для детей до 12 лет — 10 мг/кг. Избыточное содержание клавулановой кислоты может вызвать явления кишечной диспепсии. Поэтому для удобства приема высоких доз амоксициллина/клавуланата при внебольничных инфекциях созданы формы с высоким содержанием амоксициллина без увеличения дозы клавулановой кислоты. Недавно в России появилась новая высокодозная форма амоксициллина/клавуланата с соотношением компонентов 14:1. Данная форма выпускается в виде порошка для приготовления суспензии (5 мл готовой суспензии содержат 600 мг амоксициллина и 42,9 мг клавулановой кислоты, принимается внутрь) для детей старше 3 мес. Наличие высокодозной формы амоксициллина/клавуланата позволяет назначать суточную дозу 90 мг/кг по амоксициллину без превышения максимальной рекомендованной суточной дозы клавулановой кислоты (6,4 мг/кг). При этом суточная доза 6,4 мг/кг клавуланата достаточна для ингибирования β-лактамаз, не увеличивает риск нежелательных лекарственных реакций (диареи и гепатотоксичности) при удобном двукратном приеме. В условиях роста антибиотикорезистентности, распространения резистентных к пенициллину штаммов пневмококка и резистентных к незащищенным аминопенициллинам β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* появление новой высокодозной формы амоксициллина/клавуланата позволит обеспечить высокую эффективность АБТ у детей с ВП.

Препаратами выбора при лечении пациентов с тяжелыми ВП являются цефалоспорины III поколения — цефотаксим и цефтриаксон, которые обладают высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и *H. influenzae*. Важным фармакокинетическим преимуществом цефтриаксона является длительный период полувыведения, позволяющий вводить его однократно в сутки. Этим объясняется его широкое использование в амбулаторных условиях, что и обусловило появление антибиотикоустойчивых штаммов. В настоящее время данная группа препаратов рекомендуется для использования в стационарных условиях.

Подозрение на ВП, вызванную атипичными бактериями (*M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*), является показанием к назначению антибиотиков группы макролидов.

Эффективность и безопасность АБТ при ВП, а также предупреждение формирования лекарственно-устойчивых форм микроорганизмов зависят от длительности терапии. Большинство экспертов в настоящее время считают, что длительность курса АБТ должна составлять в среднем 7–10 дней, а при атипичных пневмониях — 10–14 дней. Критериями эффективности АБТ служат стойкое снижение температуры тела до 37,2 °С или ее нормализация в течение не менее 2 сут; отсутствие признаков интоксикации, дыхательной недостаточности; тенденция к нормализации показателей общего анализа крови: лейкоциты <10×109/л, нейтрофилы <80%, палочкоядерные <6%.

Необходимо остановиться на лечении детей с новой коронавирусной инфекцией. Согласно методическим рекомендациям «Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у детей» (версия 2) в России детям с легким течением заболевания назначается симптоматическое лечение в амбулаторных условиях. При среднетяжелом и тяжелом течении коронавирусной инфекции проводится симптоматическая, противовирусная, антикоагулянтная терапия под контролем клинико-лабораторных показателей, а по решению врачебной комиссии может быть рассмотрено назначение противовирусных препаратов, особенно детям из групп риска, имеющим тяжелые сопутствующие заболевания.

Антибиотикотерапия при новой коронавирусной инфекции у детей показана только при подозрении на наличие вторичной бактериальной инфекции. Выбор АБП осуществляется в зависимости от объема и тяжести

вторичной бактериальной инфекции. При типичной пневмонии назначается амоксициллин, а при наличии факторов риска лекарственной устойчивости (госпитализация или лечение антибиотиками в предыдущие 3 мес., посещение детского дошкольного учреждения больным или сибсом, хроническое заболевание) назначается амоксициллин/клавуланат в суточной дозе 90 мг/кг или цефтриаксон в суточной дозе 80 мг/кг. При подозрении на атипичную (микоплазменную) ВП назначается макролид. При нозокомиальной пневмонии или бактериальной суперинфекции выбирают АБП по результатам микробиологических исследований, а при невозможности высева — эмпирически с учетом ранее использовавшихся АБП.

Заключение

В условиях пандемии COVID-19 все более острым становится вопрос своевременной диагностики ВП и назначения рациональной АБТ. Высокая заболеваемость и риск развития осложнений инфекции SARS-CoV-2 привели к необоснованно широкому применению АБП, что неминуемо способствует росту числа антибиотикорезистентных штаммов возбудителей.

В связи с этим, принимая решение о выборе этиотропной терапии, необходимо помнить, что вирус-ассоциированные повреждения легких («вирусная пневмония») не требуют назначения АБП. Однако в период пандемии COVID-19 сохраняется риск развития бактериальной пневмонии, что требует немедленного назначения АБТ с учетом наиболее вероятных возбудителей (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*).

В настоящее время отсутствует достоверный критерий, который разграничивает вирус-ассоциированное повреждение легких и бактериальную пневмонию и соответственно определяет необходимость назначения АБТ. Поэтому целесообразно комплексно оценивать результаты клинических, лабораторных и инструментальных обследований при назначении терапии.

С учетом возрастания риска распространения антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов необходимо неукоснительно соблюдать рекомендации по АБТ в амбулаторной практике. Использование ограниченного спектра АБП (амоксициллина, ингибиторозащищенных аминопенициллинов), их рациональное дозирование и курсовой прием, рекомендованный при ВП, — только соблюдение этих условий предотвратит утрату антибиотиками эффективности при лечении инфекционных заболеваний.

Благодарность

Редакция благодарит компанию АО «Сандоз» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to JSC "Sandoz" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература/References

1. Clinical management of COVID-19 Interim Guidance — May 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-covid-19 (access date: 12.03.2020).
2. Nori P., Cowman K., Chen V. et al. Bacterial and fungal coinfections in COVID-19 patients hospitalized during the New York City pandemic surge. Infect Control Hosp Epidemiol. 2021;42(1):84–88. DOI: 10.1017/ice.2020.368.
3. «О применении антибактериальной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19». Совместное обращение к врачебному сообществу России. 17 октября 2020 г. (Электронный ресурс.) URL: https://omnidoctor.ru/press-center/partner-1/obrashchenie-k-vrachebnomu-soobshchestvu-rossii/ (дата обращения: 03.12.2020).
["On the use of antibiotic therapy in patients with a new coronavirus infection COVID-19". Joint appeal to the medical community of Russia. October 17, 2020 (Electronic resource.) (in Russ.) URL: https://omnidoctor.ru/press-center/partner-1/obrashchenie-k-vrachebnomu-soobshchestvu-rossii/ (access date: 12.03.2020)].
4. Rhedin S., Lindstrand A., Hjelmgren A. et al. Respiratory viruses associated with community-acquired pneumonia in children: matched casecontrol study. Thorax. 2015;70:847–853. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2015-206933.
5. Bhuiyan M.U., Snelling T.L., West R. et al. The contribution of viruses and bacteria to community-acquired pneumonia in vaccinated children: a case control study. Thorax. 2019;74:261–269. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2018-212096.
6. Pneumonia Etiology Research for Child Health (PERCH) Study Group. Causes of severe pneumonia requiring hospital admission in children without HIV infection from Africa and Asis: the PERCH multi-country case-control study. Lancet. 2019;394(10200):757–779. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 30721-4.
7. Зайцев А.А. COVID-19: дискуссионные аспекты ведения пациентов. Терапия. 2020;6(5):20–24. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.20-24.
[Zaitzev A.A. COVID-19: controversial aspects of patients' curation. Therapy. 2020;6(5):20–24 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/therapy.2020.5.20-24.
8. Ludvigsson J.F. Systematic review of COVID-19 in children show milder cases and a better prognosis than adults. Acta Paediatr. 2020;109(6):1088–1095. DOI: 10.1111/apa.15270.
9. Lu X., Zhang L., Du H. et al. SARS-CoV-2 infection in children. N Engl J Med. 2020;382:1663–1665. DOI: 10.1056/NEJMc2005073.
10. Parri N., Lenge M., Buonsenso D. Coronavirus Infection in Pediatric Emergency Departments (CONFIDENCE) Research Group. Children with Covid-19 in pediatric emergency departments in Italy. N Engl J Med. 2020;383:187–190. DOI: 10.1056/NEJMc2007617.
11. Tagarro A., Epalza C., Santos M. et al. Screening and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in children in Madrid, Spain. JAMA Pediatr. 2020;e201346. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1346. Online ahead of print.
12. Garazzino S., Montagnani C., Donà D. et al. Multicentre Italian study of SARS-CoV-2 infection in children and adolescents, preliminary data as at 10 April 2020. Euro Surveill Bull Eur Sur Mal Transm Eur Commun Dis Bull. 2020;25:2000600. DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.18.2000600.
13. Swann O.V., Holden K.A., Turtle L. et al. Clinical characteristics of children and young people admitted to hospital with covid-19 in United Kingdom: prospective multicentre observational cohort study. BMJ. 2020;370:m3249. DOI: 10.1136/bmj.m3249.
14. Shekerdemian L.S., Mahmood N.R., Wolfe K.K. et al. Characteristics and outcomes of children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection admitted to US and Canadian pediatric intensive care units. JAMA Pediatr. 2020;174(9):868–873. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2020.1948.
15. Sader H.S., Flamm R.K., Streit J.M. et al. Antimicrobial activity of ceftaroline and comparator agents tested against organisms isolated from patients with community-acquired bacterial pneumonia in Europe, Asia, and Latin America. Int J Infect Dis. 2018;77:82–86. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.10.004.
16. Харченко Г.А., Кимирилова О.Г. Гемофильная инфекция у детей при спорадической заболеваемости: клинические случаи с разным (благоприятным или летальным) исходом. Вопросы современной педиатрии. 2017;16(3):241–245. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1735.
[Kharchenko G.A., Kimirilova O.G. Haemophilus influenzae infection in children during sporadic morbidity: clinical cases with different (favorable or fatal) outcomes. Current Pediatrics. 2017;16(3):241–245 (in Russ.)]. DOI: 10.15690/vsp.v16i3.1735.
17. Torumkuney D., Mayanskiy N., Edelstein M. et al. Results from the Survey of Antibiotic Resistance (SOAR) 2014–16 in Russia. J Antimicrob Chemother. 2018;73(suppl 5):v14–v21. DOI: 10.1093/jac/dky065.
18. Antimicrobial resistance in the EU/EEA (EARS-Net) — Annual Epidemiological Report for 2019. (Electronic resource.) URL: https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/surveillance-antimicrobial-resistance-Europe-2019.pdf (access date: 12.03.2020).

19. Резолюция Экспертного совета «Принципы рациональной антибиотикотерапии респираторных инфекций у детей. Сохраним антибиотики для будущих поколений». 31 марта 2018 г., Москва. Педиатрия (Прил. к журн. Consilium Medicum). 2018;3:10–15. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15.
[Resolution of the Expert Council "Principles of rational antibiotic therapy of respiratory infections in children. Let's preserve antibiotics for future generations". March 31, 2018, Moscow. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018;3:10–15 (in Russ)]. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.3.10-15.
20. Внебольничная пневмония у детей. Клиническое руководство. Под ред. Н.А. Геппе. М.: МедКом-Про; 2020.
[Community-acquired pneumonia in children. Clinical guidelines. N.A. Geppe, ed. M.: MedKom-Pro; 2020 (in Russ.)].
21. World Health Organization (WHO). Programme of acute respiratory infections. Acute respiratory infections in children: case management in small hospitals in developing countries, a manual for doctors and other senior health workers, WHO (1990). (Electronic resource.) URL: https://apps.who.int/iris/handle/10665/61873 (access date: 12.03.2020).
22. Shah S.N., Bachur R.G., Simel D.L. et al. Does this child have pneumonia?: the rational clinical examination systematic review. JAMA. 2017;318:462–471. DOI: 10.1001/jama.2017.9039.
23. Global Pulse Oximetry Project. First International Consultation Meeting WHO Headquarters, Geneva, Switzerland 29th and 30th October 2008. Background Document. (Electronic resource.) URL: https://www.who.int/patientsafety/events/08/1st_pulse_oximetry_meeting_background_doc.pdf (access date: 12.03.2020).
24. Bilkis M.D., Gorgal N., Carbone M. et al. Validation and develop-ment of a clinical prediction rule in clinically suspected community-acquired pneumonia. Pediatr Emerg Care. 2010;26(6):399–405. DOI: 10.1097/PEC.0b013e3181e05779.
25. Nascimento-Carvalho A.C., Ruuskanen O., Nascimento-Carvalho C.M. Wheezing independently predicts viral infection in children with community-acquired pneumonia. Pediatr Pulmonol. 2019;54:1022–1028. DOI: 10.1002/ppul.24339.
26. Nascimento-Carvalho C.M., Araújo-Neto C.A., Ruuskanen O. Association between bacterial infection and radiologically confirmed pneumonia among children. Pediatr Infect Dis J. 2015;34:490–493. DOI: 10.1097/INF.0000000000000622.
27. Трофимова Т.Н., Лукина О.В., Сперанская А.А. и др. Лекция: Коронавирусная инфекция COVID-19. Часть 5. Лучевые методы исследования при COVID-19 и вирусных пневмониях. 2020. (Электронный ресурс.) URL: https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19 (дата обращения: 03.12.2020).
[Trofimova T.N., Lukina O.V., Speranskaya A.A. et al. Lecture: Coronavirus infection COVID-19. Part 5. Radiation research methods for COVID-19 and viral pneumonia. 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.1spbgmu.ru/images/home/covid19 (access date: 12.03.2020) (in Russ.)].
28. Schuetz P., Wirz Y., Sager R. et al. Procalcitonin to initiate or discontinue antibiotics in acute respiratory tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2012(9):CD007498. DOI: 10.1002/14651858.CD007498.pub2.
29. Nascimento-Carvalho C.M., Souza-Marques H.H. Recommendation of the Brazilian Society of Pediatrics for antibiotic therapy in children and adolescents with community-acquired pneumonia. Pan Am J Public Health. 2004;15:380–387. DOI: 10.1590/S1020-49892004000600003.
30. NICE. Draft Consultation: Pneumonia (community-acquired): Antimicrobial Prescribing; 2019. (Electronic resource.) URL: https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10130/documents (access date: 12.03.2020).
31. Dabernat H., Delmas C. Epidemiology and evolution of antibiotic resistance of Heamophilus influenzae in children 5 years of age or less in France, 2001–2008: a retrospective database analysis. Eur J Clin Microb Infect Dis. 2012;31(10):2745–2753. DOI: 10.1007/s10096-012-1623-9.
32. Tristram S., Jacobs M.R., Appelbaum P.C. Antimicrobial Resistance in Haemophilus influenza. Clin Microbiol Rev. 2007;20(2):368–389. DOI: 10.1128/CMR.00040–06.
33. MacGowan Alasdair P., Noel Alan R., Rogers Chris A. et al. Antibacterial effects of amoxicillin-clavulanate against Streptococcus pneumoniae and Haemophilus influenzae strains for which MICs are high, in an in vitro pharmacokinetic model. Antimicrob Agents Chemother. 2004;48(7):2599–2603. DOI: 10.1128/AAC.48.7.2599-2603.2004.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Зайцева Светлана Владимировна — *доцент кафедры педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; врач-пульмонолог ФГБУЗ ФНКЦ детей и подростков ФМБА России; 115409, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 20; ORCID iD 0000-0003-1685-234X.*
Зайцева Ольга Витальевна — *д.м.н., профессор, заведующая кафедрой педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-3426-3426.*
Локшина Эвелина Эдуардовна — *профессор кафедры педиатрии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России; 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-6006-7846.*
Контактная информация: *Зайцева Ольга Витальевна, e-mail: olga6505963@yandex.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *07.12.2020, поступила* **после рецензирования** *28.12.2020,* **принята в печать** *25.01.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:
Svetlana V. Zaitseva — *associate professor of the Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; pulmonologist, Federal Research Clinical Center for Children and Adolescents of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 20, Moskvorechye str., Moscow, 115409, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1685-234X.*
Olga V. Zaitseva — *Doct. of Sci. (Med.), professor, Head of the Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry, 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3426-3426.*
Evelina E. Lokshina — *professor of the Department of Pediatrics, A.I. Evdokimov Moscow University of Medicine & Dentistry; 20/1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6006-7846.*
Contact information: *Olga V. Zaitseva, e-mail: olga6505963@yandex.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *07.12.2020,* **revised** *28.12.2020,* **accepted** *25.01.2021.*

Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации;
- Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
- Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ);
- Общество репродуктивной медицины и хирургии (ОРМХ);
- Российская ассоциация гинекологов-эндоскопистов (РАГЭ);
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ).

XXXIV Международный конгресс с курсом эндоскопии

НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

в диагностике и лечении гинекологических заболеваний

8–11 июня, 2021

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

Руководители конгресса:

Адамян Л.В.
Академик РАН, профессор
Главный внештатный специалист Минздрава России по акушерству и гинекологии
Заместитель директора по научной работе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

Сухих Г.Т.
Академик РАН, профессор
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России
Зав. кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России

Конгресс посвящен современным возможностям новейших технологий в диагностике и коррекции гинекологической патологии (доброкачественных и злокачественных опухолей, эндометриоза, бесплодия, пороков развития гениталий, пролапсов, сочетанной гинекологической и экстрагенитальной патологии). В фокусе программы конгресса – минимально инвазивные вмешательства в сферах реконструктивной и тазовой хирургии, репродуктологии, акушерства, феталь-ной хирургии, онкогинекологии, а также альтернативные высокотехнологичные методики диагностики и лечения женских болезней.

Оргкомитет конгресса
inter_otdel@mail.ru

Регистрация делегатов
Скибин Николай
reg@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 111)
+7 (929) 646-51-66

Участие в выставке
Анастасия Князева
knyazeva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 112)
+7 (926) 611-23-94

Бронирование гостиниц, заказ авиа и ж/д билетов
Елена Лазарева
lazareva@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 119)
+7 (926) 095-29-02

Аккредитация СМИ
Еремеева Ольга
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59

Реклама

Более подробная информация и регистрация на сайте www.mediexpo.ru

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо» МЕДИ Экспо тел.: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-77-84

Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией

Е.В. Неудахин[1], О.Е. Талицкая[2]

[1]ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ», Москва, Россия
[2]Филиал ООО «Газпром трансгаз Москва» «Центр диагностики и реабилитации», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье отражено развитие представлений о некоторых аспектах вегетативной дистонии и психосоматической патологии, а также об иерархических взаимоотношениях различных органов и систем организма. Отдельно рассмотрена роль иммунной системы в развитии психосоматических расстройств. Представлены данные об особенностях психоэмоциональных реакций у детей в зависимости от возраста и характера патологических процессов, на фоне которых они развиваются. Подчеркнута адаптационно-компенсаторная роль эмоций. Указано, что важную роль в развитии вегетативной дистонии и связанных с ней психоэмоциональных расстройств играют хронический стресс, нарушения активности ферментных систем. Особое внимание уделено участию карнитина в метаболических процессах организма от зачатия до старости. Представлены убедительные данные многочисленных исследований о высокой эффективности применения энерготропных препаратов (L-карнитина, коэнзима Q10 и др.) при психоэмоциональных расстройствах у детей с вегетативной дистонией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *дети, стресс, вегетативная дистония, нейроиммуноэндокринология, эмоции, энерготропная терапия, L-карнитин.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Неудахин Е.В., Талицкая О.Е. Энерготропная терапия психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):77–84. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-77-84.*

Energetic therapy for psycho-emotional conditions in children and adolescents with vegetative dystonia

E.V. Neudakhin[1], O.E. Talitskaya[2]

[1]V.F. Voino-Yasenetsky Research Practical Center for Children's Specialized Medical Care, Moscow, Russian Federation
[2]Branch of LLC "Gazprom Transgaz Moscow" "Center for Diagnostics & Rehabilitation", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This paper discusses the evolution of the knowledge on some aspects of vegetative dystonia and psychosomatic conditions as well as the hierarchy of various organs and systems. The role of the immune system in the development of psychosomatic conditions is emphasized. The data on the specifics of psycho-emotional reactions in children depending on age and the type of underlying pathological condition are addressed. Adaptation compensatory role of emotions is highlighted. Chronic stress and impaired activity of enzymes contribute to the development of vegetative dystonia and associated psycho-emotional conditions. Carnitine is involved in metabolic processes from conception to aging. Multiple studies demonstrate high efficacy of energetic preparations (e.g., L-carnitine, coenzyme Q10 etc.) for psycho-emotional conditions in children with vegetative dystonia.

KEYWORDS: *children, stress, vegetative dystonia, neuroimmunoendocrinology, emotions, energetic therapy, L-carnitine.*

FOR CITATION: *Neudakhin E.V., Talitskaya O.E. Energetic therapy for psycho-emotional conditions in children and adolescents with vegetative dystonia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):77–84. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-77-84.*

Введение

Вегетативные нарушения встречаются у детей всех возрастов, даже у новорожденных. Огромная их распространенность связана прежде всего с тем, что у детей, по сравнению со взрослыми, более выражена нестабильность метаболизма головного мозга. В связи с этим у них легко возникают психовегетативные расстройства, характеризующиеся развитием генерализованных реакций, полиморфизмом, яркостью вегетативных проявлений [1–5].

Вегетативная нервная система (ВНС) принимает активное участие как в патогенезе, так и в саногенезе, обусловливая свое междисциплинарное значение [6]. Основная ее роль — вегетативное обеспечение адаптационно-компенсаторных реакций организма. Однако до настоящего времени в литературе не определено место вегетативных расстройств в ряду патологических состояний (пограничное состояние, синдром, предболезнь, болезнь), не решены вопросы терминологии, этиологии, патогенеза, классификации и лечения. Предложены десятки терминов для обозначения вегетативных расстройств. Некоторые из них закреплены в МКБ-10. Тем не менее вегетативные расстройства нельзя относить к группе болезней, так как нарушения нейровеге-

тативной регуляции, возникающие практически при всех заболеваниях под действием огромного количества повреждающих факторов, являются неспецифическими. Они указывают лишь на отклонение в состоянии здоровья [3].

Изменения представлений о психосоматической патологии

Кортико-висцеральная теория развития психосоматической патологии, предложенная К.М. Быковым (1952), учитывала взаимодействие лишь психических и соматических нарушений в организме. А.М. Вейн [6], кроме указанных нарушений, предложил учитывать и изменения в вегетативной и эндокринной системах.

Однако в настоящее время проблему психосоматических расстройств уже нельзя рассматривать в отрыве от иммунной системы. За последние 20–30 лет сформировалось новое самостоятельное научное направление — нейроиммуноэндокринология. Нейроиммуноэндокринные взаимодействия, выполняющие интегративные регулирующие функции, играют важнейшую роль в обеспечении целостности организма [7–9]. По данным Г.Н. Крыжановского и соавт. [7], функциональные изменения, возникающие в нейроиммунорегуляторном аппарате (гипоталамусе, гиппокампе, миндалевидном теле), сопровождаются развитием иммунодефицитных состояний.

В настоящее время иммунная система рассматривается как *специализированный сенсорный орган*, воспринимающий генетически чужеродные белки (антигены), в то время как центральная и периферическая нервная система, ВНС и эндокринные органы на них не реагируют. Информация о чужеродном белке довольно быстро поступает в нервную систему (гипоталамус, лимбическую систему), структуры которой тесно взаимодействуют с эндокринными органами. Передача информации в нервную систему происходит посредством цитокинов и чувствительных к ним нейрональных рецепторов, в результате чего в нейронах образуется c-FOS белок (признак активации нейронов). Цитокины могут проникать в мозг через гематоэнцефалический барьер. В гипоталамусе под влиянием цитокинов усиливается образование орексинсодержащих нейронов, повышающих его активность, что обусловливает увеличение секреции адренокортикотропного гормона, глюкокортикостероидов.

В последние годы установлены новые функции иммунной системы [8, 9]. Иммуноциты, реагирующие на антигены, продуцируют нейропептиды и гормоны, идентичные гормонам гипофиза. На клетках иммунной и нервной систем имеются рецепторы к цитокинам, гормонам и нейропептидам, благодаря которым осуществляется постоянный диалог между этими и другими регуляторными системами. Основная цель этого диалога — поддержание гомеостаза, энергетическое обеспечение клеток («народной массы») целого организма, в котором перечисленные надклеточные регуляторные системы («чиновники») играют роль обслуживающего клетки персонала.

Таким образом, по нашему мнению [10], психосоматическую патологию следует рассматривать еще и с учетом иммунологических, межклеточных и внутриклеточных метаболических изменений. Основное предназначение всех уровней регуляторных систем — обеспечение нормальной жизнедеятельности организма путем регуляции адаптивных процессов с позиции их альтернативного взаимодействия (рис. 1).

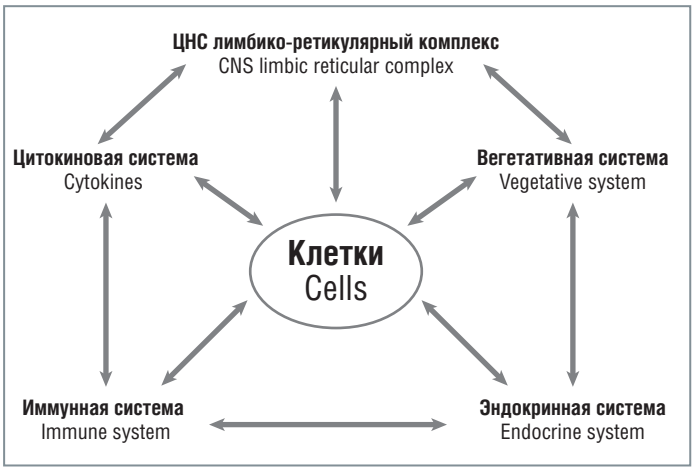


Рис. 1. Регуляция адаптивных процессов с позиции их альтернативного взаимодействия [10]

Fig. 1. Regulation of adaptive process from the viewpoint of their alternative interactions [10]

Некоторые спорные вопросы вегетативной дистонии

Вегетативная нервная система, взаимосвязанная с психоэмоциональными структурами, эндокринной и иммунной системами, а также с метаболическими процессами в клетках, играет важную роль в реализации адаптационно-компенсаторных реакций в организме. Между состояниями здоровья и болезни находится обширная область пограничных состояний, обеспечивающих поддержание гомеостаза за счет мобилизации вегетативных гомеостатических реакций. Следовательно, вегетативные изменения можно отнести к пограничным преморбидным состояниям. Они генетически запрограммированы, особенно активно проявляются в критические периоды (неонатальный, пубертатный, климактерический). Можно допустить, что вегетативная дистония — это «нормальное патологическое состояние», которое может быть физиологическим (генетически запрограммированным) и относительно патологическим (с отклонениями гомеостаза и клиническими проявлениями). Оно, по сути, является патогенетически детерминированным, а значит — синдромологическим понятием.

В связи с тем что при вегетативных расстройствах нарушается деятельность не только сердечно-сосудистой системы, но и всех органов и систем организма, а также обмен веществ и гомеостаз, в настоящее время следует отказаться от понятий «вегетососудистая дистония» и «нейроциркуляторная дистония». Наиболее правильно отражающим вегетативные расстройства следует считать понятие *«вегетативная дисфункция»*. Однако в связи с тем что еще применяются такие термины, как «исходный вегетативный тонус», «симпатикотония», «ваготония», для сохранения преемственности в терминологии приходится использовать термин «вегетативная дистония» [3, 4, 6], а классифицировать это состояние как *«синдром вегетативной дистонии»* (СВД).

Синдром вегетативной дистонии — это патологическое состояние, ассоциированное с нарушением вегетативной регуляции всех органов и систем организма, а также метаболических процессов в результате первично или вторично возникших морфофункциональных изменений в надсегментарном и/или сегментарном отделах ВНС [6, 11]. Такое представление о СВД позволило А.М. Вейну [6] выделить в нем три обобщенных синдрома: 1) психовегетатив-

ный; 2) прогрессирующей периферической вегетативной недостаточности; 3) ангиотрофический.

У детей наиболее часто встречается психовегетативный синдром, который характеризуется сочетанием психоэмоциональных и вегетативных расстройств, междисциплинарной (коморбидной) сущностью, в связи с чем он особенно актуален для педиатров. Это функциональный синдром, так как связан с нарушением вегетативной регуляции. Другие два синдрома ассоциированы с органической патологией периферической (сегментарной) ВНС, поэтому в большей степени находятся в сфере интересов неврологов. Большинство педиатров рассматривают СВД с точки зрения психовегетативного синдрома [3, 11–13], поскольку ведущую роль в развитии СВД играют психоэмоциональные расстройства, ассоциированные с нарушением регуляторной функции надсегментарных структур. Функциональные изменения в области надсегментарных структур, по мнению А.М. Вейна [6], могут привести к формированию генератора патологически усиленного возбуждения (ГПУВ). ГПУВ, понятие, предложенное Г.Н. Крыжановским [14], обозначает доминантный очаг, связанный с развитием нейродистрофического процесса, который способствует хронизации психовегетативных расстройств, сохранению преобладания активности одного из отделов (симпатического или парасимпатического) ВНС. При локализации ГПУВ в задних отделах гипоталамуса фиксируется симпатикотония (эрготропная активность), в передних — ваготония (трофотропная активность).

Для СВД характерны выраженные проявления эмоциональных и аффективных нарушений [15]. При этом эмоции всегда имеют вегетативное (соматическое) оформление [16]. Эмоциональные реакции сопровождаются адаптивными изменениями вегетативной регуляции на уровне как надсегментарных, так и сегментарных структур. Физиологическая роль эмоций заключается в их положительном и отрицательном влиянии на функциональное состояние органов и систем организма.

Особенности психоэмоциональных расстройств у детей

Наиболее характерной чертой ребенка является его эмоциональность, которая имеет большое значение для приспособления к окружающим условиям жизни. При выраженных эмоциональных расстройствах возникает стрессовое состояние (психоэмоциональный стресс). Его биологическая роль заключается в мобилизации защитных сил организма. Эмоциональный аппарат ребенка при действии экстремальных факторов одним из первых включается в стрессовую реакцию, так как является аппаратом акцепторного действия [17]. Вслед за этим активируются ВНС и эндокринная система, которые, в свою очередь, регулируют поведенческие акты.

Первым эмоциональным признаком при вегетативных расстройствах у детей, ассоциированным с психоэмоциональным стрессом, является тревога. В данной ситуации тревога — сигнал, свидетельствующей о недостаточном уровне функциональных резервов организма, необходимых для преодоления угрозы здоровью. Тревога, особенно в комбинации со страхом, указывает на значительное напряжение механизмов психической адаптации. При хронизации психоэмоционального стресса тревога сменяется депрессией, происходит нарушение мыслительных функций, ухудшаются память и психическое здоровье, возникают психологические проблемы.

Характер психоэмоциональных расстройств у детей в значительной степени зависит от их возраста. В раннем возрасте эмоции имеют, как правило, приспособительное значение. Ребенок рождается с отрицательной эмоцией неудовлетворения, которая защищает его от развития острой соматической патологии. В дальнейшем (с возрастом) отрицательные эмоции могут приводить к развитию психической напряженности, угрожаемой по формированию хронической психосоматической патологии [16]. Особое влияние психоэмоциональные реакции оказывают на функциональное состояние эндокринных органов, увеличивая или уменьшая продукцию соответствующих гормонов, которые, в свою очередь, влияют на психоэмоциональный статус. По нашим данным [18], у подростков с тяжелым первичным гипогонадизмом и низким содержанием тестостерона развивается выраженная симпатикотония, повышающая уровень ситуативной и личностной тревожности, эмоциональную лабильность. После проведения адекватной заместительной терапии тестостероном в сочетании с двусторонним протезированием тестикул симпатикотония сменяется ваготонией. Одновременно с этим снижается уровень личностной и ситуативной тревожности, наступает эмоциональная уравновешенность с адекватным восприятием внутренней картины болезни и формированием собственной точки зрения. Данные корреляционного анализа свидетельствуют о наличии тесной связи между уровнем тестостерона, вегетативными и психоэмоциональными показателями. Общие для различных эндокринопатий психовегетативные расстройства, характеризующиеся снижением психической активности и нарушением аффективной сферы, M. Bleuer [19] назвал эндокринным психосиндромом. Следовательно, можно утверждать, что *психоэмоциональная адаптация — это важнейший компонент общего адаптационного синдрома.*

В настоящее время стали больше внимания уделять стрессу, особенно его психоэмоциональному компоненту. В детском возрасте можно выделить множество причин, способных привести к развитию психоэмоционального стресса [10–12, 16, 18, 20]. По мнению Ш. Левис и Ш.К. Левис [21], «быть ребенком — это уже стресс».

Важную роль в организации адаптивных реакций при хроническом стрессе играет нервная система, особенно ее вегетативный отдел. Одной из первых в стрессовый процесс вовлекается эмоциональная сфера. Эмоции принимают активное участие в формировании поведенческого акта, в стимуляции вегетативной и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой систем, благодаря чему при стрессе в реализацию адаптационно-компенсаторных реакций вовлекаются все иерархические уровни организма (см. рис. 1).

При хроническом стрессе из-за нарушений метаболической, в первую очередь энергетической, адаптации головного мозга, снижается активность фронтальной коры, замедляется логическое мышление, усиливается функционирование лимбической системы, эмоциональных центров, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, что обеспечивает выживание организма. Среди психоэмоциональных расстройств наиболее часто встречается тревожность. Она раньше всех возникает в ответ на стресс, фиксируется в основном при энерготропной стадии стресса. При длительном прогрессирующем стрессе, при трансформации энерготропной стадии в трофотропную чаще отмечается депрессия. При этом, как правило, наблюдается ухудшение памяти, что связано с нарушением трофических процессов в гиппокампе [22, 23].

Установлено, что вегетативные нарушения сопровождаются нарушением активности ферментных систем. Митохондриальные ферменты имеют избирательную сигнальную связь с отделами ВНС: фермент сукцинатдегидрогеназа — с симпатическим отделом, α-кетоглутаратдегидрогеназа — с парасимпатическим. Особенно следует подчеркнуть, что ответы митохондриальных ферментов, ответственных за метаболизм и энергетическое обеспечение клеток, опережают физиологические реакции организма [24].

В литературе имеются убедительные данные о корреляционной взаимосвязи активности митохондриальных ферментов со степенью психоэмоциональных расстройств. По данным Е.С. Гнетневой [25], степень тревожности у детей коррелирует с уровнем активности сукцинатдегидрогеназы и симпатического отдела ВНС. Выраженное преобладание тонуса парасимпатического отдела характерно для длительно существующей депрессии [16].

В обзоре, представленном В.С. Сухоруковым [26], упоминается большое количество работ, свидетельствующих о важной роли нарушений энергетического обмена в патогенезе психических заболеваний. Описано повышение плотности белого вещества головного мозга, установленное с помощью магнитно-резонансной томографии. Большое внимание уделено митохондриальной недостаточности при различных психических заболеваниях, ассоциированной с морфологическими изменениями митохондрий, расстройством окислительного фосфорилирования, нарушением экспрессии генов, ответственных за митохондриальные белки.

Таким образом, основным патогенетическим звеном психоэмоциональных расстройств у детей с СВД является митохондриальная недостаточность, ассоциированная с хроническим стрессом, в связи с чем основополагающим методом их лечения должна быть энерготропная терапия. Среди энерготропных препаратов, влияющих на различные механизмы энергетического обмена, в первую очередь на процессы аэробного и анаэробного окисления, многие авторы, в т. ч. педиатры, называют препараты L-карнитина, коэнзима Q10, янтарной кислоты, различные витамины [27–33].

При этом необходимо учитывать, что психоэмоциональные расстройства являются одним из компонентов иерархически многоуровневого комплекса патогенетически значимых изменений в организме, сопровождающихся нарушением функций его органов и систем, развитием в некоторых случаях хронических соматических заболеваний. С этих позиций наиболее обоснованным является применение препаратов L-карнитина. Со времени его открытия в 1905 г. накоплен огромный материал о механизмах его действия и возможностях использования в клинической практике. Остановимся на эффективности L-карнитина, применяемого при психоэмоциональных расстройствах у детей с вегетативной дистонией.

Метаболическая роль карнитина от зачатия до старости

Уже с момента зачатия карнитин принимает участие в обеспечении различных жизненных функций развивающегося организма. В работах В.М. Кузина [34], Л.В. Шалькевич и соавт. [31] представлены убедительные данные о механизмах его участия в этом процессе. При оплодотворении карнитин из сперматозоида проникает в яйцеклетку, где активирует генетические механизмы образования собственного карнитина. В связи с этим начинают функционировать ферментные системы зародыша, происходит образование новых клеток, обладающих способностью вырабатывать свой карнитин. Эти процессы осуществляются в течение всей жизни. Наиболее активно карнитин синтезируется в структурах с высокой энергетической потребностью. Высокий его уровень зафиксирован в гипоталамусе, мозжечке, коре, спинном мозге [31].

Активированная форма L-карнитина (ацетил-L-карнитин) благодаря присоединению ацетильной группы легко проникает через гематоэнцефалический барьер, оказывает антиоксидантное, нейрозащитное действие, влияет на генетическую экспрессию. Особенно активны эти процессы в пренатальном периоде, когда происходит формирование мозга, миелиновой оболочки [31, 34]. L-карнитин стимулирует нейрогенез, синаптогенез, формирование межнейрональных связей, защищает мозг плода от токсических продуктов. По мнению В.М. Кузина [34], особого внимания заслуживает тот факт, что *«в начальной стадии развития нервной системы карнитин является единственным нейротрансмиттером»*. Он имеет большое структурное сходство с ацетилхолином и, возможно, благодаря этому участвует в формировании нейротрофических холинергических структур, нервно-мышечной рецепции. Не исключено, что генетически запрограммированная смерть клеток обусловлена прекращением внутриклеточного синтеза карнитина. При его недостатке нарушается синтез фосфолипидов клеточных мембран и других ее органелл, в результате чего усиливаются процессы апоптоза.

Основная функция L-карнитина — биоэнергетическая (энерготропная). Он обеспечивает транспорт длинноцепочечных жирных кислот из цитоплазмы в митохондрии, где в цикле Кребса осуществляется их β-окисление с образованием ацетил-КоА. Последний необходим для продукции АТФ, холина и его эфиров, из которых синтезируется ацетилхолин [31, 34–36]. Ацетилхолин, образующийся в синапсах, является медиатором как соматической, так и вегетативной нервной системы. Он повышает чувствительность тканей к инсулину, принимает участие в метаболизме фосфолипидов, замедляет распад белковых и углеводных молекул, что говорит о его трофотропной (анаболической) активности. Следовательно, благодаря перечисленным эффектам L-карнитин обладает как энерготропной, так и трофотропной активностью [12, 26, 29, 30, 37, 38].

Многочисленные исследования свидетельствуют о широком диапазоне метаболических и органопротективных эффектов L-карнитина. Доказано, что L-карнитин может оказывать антиоксидантное, иммуномодулирующее, противовоспалительное, антиагрегантное, вазодилатирующее действие и вследствие этого обладает нейропротективным, кардиопротективным, вегетотропным и другими жизненно значимыми эффектами [26, 29, 30, 35, 39–45].

Из лекарственных препаратов L-карнитина в нашей стране наиболее широко используется левокарнитин (Элькар®), разработанный и выпускаемый уже более 20 лет в различных лекарственных формах отечественной компанией ООО «ПИК-ФАРМА». Элькар® назначается в дозе 30–50 мг/кг в сутки в 1–2 приема курсами продолжительностью 1–1,5 мес. с последующим 3-месячным перерывом. Следует учитывать его энерготропные и трофотропные механизмы действия, их циркадный ритм. Детям с избыточной массой тела с целью усиления энерготропного (катаболического) действия принимать Элькар® рекомендуют в первой половине дня, в основном утром, детям с недостаточной массой тела с целью усиления трофотропных (анаболических) процессов — во второй половине дня.

Эффективность энерготропной терапии

В современной литературе имеется достаточное количество работ, в которых освещены вопросы обоснованности и эффективности применения энерготропных препаратов (L-карнитина, коэнзима Q10, витаминов) при вегетативной дистонии у детей [27–29, 35, 46, 47]. Значительно меньше работ, посвященных энерготропной терапии эмоциональных расстройств у детей с СВД, заметно влияющих на качество жизни, несущих большой риск формирования психологических нарушений.

И.Л. Брин и соавт. [27] в своей работе подчеркивают, что у детей со школьной и социальной дезадаптацией, поведенческими отклонениями, связанными с расстройствами эмоционально-волевой сферы, отмечаются «звучание» вегетативного компонента и нарушение энергетического обмена. На фоне лечения левокарнитином у этих детей уменьшаются тревожно-фобические и обсессивно-компульсивные расстройства, депрессивные проявления, психомоторная расторможенность, улучшается социальная и школьная адаптация. По данным электроэнцефалографии, у всех детей нормализуется корковый электрогенез, оптимизируется функциональная активность мозга.

С.О. Ключников и соавт. [28] использовали L-карнитин в сочетании с коэнзимом Q10 для повышения адаптации подростков к стрессовым нагрузкам. Под наблюдением находились 3 группы старшеклассников. В течение месяца дети 1-й группы получали только L-карнитин, дети 2-й группы — L-карнитин и коэнзим Q10, дети 3-й группы — плацебо. После курса лечения у детей 1-й и 2-й групп, по сравнению с детьми 3-й группы, установлено достоверное снижение активности фермента лактатдегидрогеназы, что свидетельствует об улучшении метаболического состояния. При оценке уровня тревожности (по шкале Спилбергера — Ханина) у детей 1-й группы, по сравнению с детьми 3-й группы, отмечалось более выраженное снижение уровня реактивной тревожности, а у детей 2-й группы — и личностной тревожности. По мнению авторов, это позволяет предположить, что коэнзим Q10 значительно усиливает психоэмоциональный эффект L-карнитина.

Т.М. Творогова и соавт. [48] продемонстрировали эффективность энерготропной терапии у детей и подростков с вегетативной дистонией, сопровождающейся неспецифическими изменениями функциональной способности сердца и нарушением психоэмоционального статуса. В сопоставимых по возрасту, полу и характеру вегетативных изменений группах, пациенты которых в течение 4 нед. получали L-карнитин, коэнзим Q10 (в комплексе и по отдельности), в результате лечения отмечена положительная динамика психоэмоционального статуса (нормализация сна, адекватность эмоциональных реакций, отсутствие выраженной утомляемости, повышение устойчивости к интеллектуальным нагрузкам, уменьшение жалоб на головную боль). Данные ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровского мониторирования свидетельствовали о значительном улучшении процессов реполяризации, возбудимости и проводимости, уменьшении продолжительности асистолии в ночные часы и количества эпизодов миграции водителя сердечного ритма, а также систолической и диастолической дисфункции миокарда. Отмеченные изменения были более выражены в группе комбинированной терапии.

Исследование А.И. Крапивкина [49] подтверждает, что митохондриальная недостаточность — это основная причина дисфункции центральной нервной системы с развитием психоэмоциональных расстройств и поведенческих отклонений. Под наблюдением автора находились 63 ребенка: 20 детей (1-я группа) — с нарушением формирования устной речи, 22 ребенка (2-я группа) — с синдромом дефицита внимания и гиперактивностью, 21 ребенок (3-я группа) — с задержкой психоречевого развития, 15 детей (контрольная группа) — без отклонений в нервно-психическом развитии. Изменения показателей цитохимической активности митохондриальных ферментов коррелировали с представленными формами психологических и поведенческих нарушений у детей. Дети получали L-карнитин (Элькар®) в течение 4 нед. После курса лечения у всех детей отмечалось улучшение показателей активности митохондриальных ферментов. У детей 1-й группы наступило достоверное улучшение слуховой вербальной кратковременной памяти и увеличился объем отсроченной памяти, у детей 2-й и 3-й групп — улучшение зрительной памяти и внимания. По мнению А.И. Крапивкина, результаты исследования свидетельствуют о целесообразности использования энерготропной терапии при лечении нарушений нервно-психического развития у детей.

В исследовании М.Т. Баедиловой и соавт. [50] установлено, что у пациентов с дисплазией соединительной ткани уже в раннем возрасте нередко возникают психовегетативные нарушения, которые трактуются как обязательный компонент диспластического фенотипа. Назначение таким детям энерготропной терапии (L-карнитина, коэнзима Q10) позволяло добиться уменьшения утомляемости, сонливости, исчезновения жалоб на плохую память и концентрацию внимания, улучшения настроения.

Большой интерес вызывают исследования функциональной асимметрии вегетативной регуляции энерготропных и трофотропных механизмов, коррелирующих с доминирующей ролью одного из полушарий головного мозга. Для латерального нейропсихологического синдрома, ассоциированного с доминированием правого полушария, характерна симпатикотоническая (энерготропная) активность, с доминированием левого полушария — парасимпатическая (трофотропная) активность. При правополушарной дисфункции мозга чаще наблюдаются более выраженные эмоциональные расстройства, тревожность, леворукость, при левополушарной дисфункции — предрасположенность к формированию депрессии, чаще — праворукость [51, 52]. Исходя из полученных данных, И.Л. Брин и соавт. [52] при повышенной энерготропной активности терапию препаратом L-карнитина (Элькаром) предлагают начинать с минимальных возрастных доз с постепенным их увеличением, а при повышенной трофотропной активности — с максимальных возрастных доз с постепенным их уменьшением.

В целом препараты L-карнитина и коэнзима Q10, являющиеся препаратами системного действия, обладающие нейротропным и вегетотропным эффектами, продемонстрировали довольно высокую эффективность при терапии психоэмоциональных нарушений у детей и подростков с вегетативной дистонией.

Заключение

Таким образом, целесообразность назначения препаратов L-карнитина при лечении психоэмоциональных расстройств у детей и подростков с вегетативной дистонией не вызывает сомнения. Карнитин является *метаболитом, сопровождающим всю жизнь человека от зачатия до старости*. Однако проблема дифференцированного подхода

к применению препаратов L-карнитина при разных патологических состояниях у детей нуждается в углубленных исследованиях.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «ПИК-ФАРМА» за оказанную помощь в технической редактуре настоящей публикации.

Acknowledgment

Editorial Board is grateful to LLC "PIK-FARMA" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Шварков С.Б. Особенности вегетативной дистонии у детей. Вегетативные расстройства. Под ред. А.М. Вейна. М.: Медицинское информационное агентство; 1998:451–463.
2. Вегетативная дисфункция у детей и подростков. Под ред. Л.В. Козловой. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
3. Неудахин Е.В. К вопросу о вегетативных расстройствах у детей (в порядке дискуссии по поводу проблем, затронутых в статье А.А. Курочкина с соавт. «Нейроциркуляторная дистония у детей и подростов — болезнь или пограничное состояние?»). Педиатрия. 2003;2:101–103.
4. Неудахин Е.В. Введение. В кн.: Под ред. Р.Р. Шиляева, Е.В. Неудахина. Детская вегетология. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2008:12–14.
5. Батышева Т.Т., Зайцев К.А., Саржина М.Н. и др. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков: клинические проявления, диагностика и лечение. Часть № 1: методические рекомендации № 25. М.; 2015.
6. Вейн А.М. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. М.: Медицинское информационное агентство; 2000.
7. Крыжановский Г.Н., Магаева С.В. Патофизиология нейроиммунных взаимодействий. Патогенез. 2010;1:4–9.
8. Самотруева М.А., Ясеневская А.Л., Цибизова А.А. и др. Нейроиммуноэндокринология: современные представления о молекулярных механизмах. Иммунология. 2017;38(1):49–59. DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
9. Корнева Е.А. Пути взаимодействия нервной и иммунной систем: история и современность, клиническое применение. Медицинская иммунология. 2020;22(3):405–418. DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974.
10. Неудахин Е.В. Хронический стресс в общей патологии у детей. Вопросы детской диетологии. 2014;12(5):44–49.
11. Заваденко Н.Н., Нестеровский Ю.Е. Клинические проявления и лечение синдрома вегетативной дисфункции у детей и подростков. Педиатрия. 2012;91(2):93–101.
12. Неудахин Е.В. Основные представления о синдроме вегетативной дистонии у детей и принципах лечения. Практика педиатра. 2018;2:5–10.
13. Панков Д.Д., Румянцев А.Г. К вопросу о дефиниции терминов «нейроциркуляторная дистония» и «пограничное состояние». Педиатрия. 2003;2:98–100.
14. Крыжановский Г.Н. Детерминантные структуры в патологии нервной системы. М.: Медицина; 1980.
15. Дюкова Г.М., Вейн А.М. Синдром вегетативной дистонии. В кн.: Под ред. В.Л. Голубева. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика: руководство для врачей. М.: Медицинское информационное агентство; 2010:114–130.
16. Антропов Ю.Ф., Шевченко Ю.С. Роль аффективных нарушений в развитии психосоматических расстройств у детей. В кн.: Под ред. Р.Р. Шиляева, Е.В. Неудахина. Детская вегетология. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2008:41–80.
17. Судаков К.В. Системные механизмы эмоционального стресса. М.: Медицина; 1981.
18. Неудахин Е.В., Громова С.В., Карманов М.Е. Особенности психовегетативного гомеостаза у подростков с первичным гипогонадизмом. В кн.: Под ред. Р.Р. Шиляева, Е.В. Неудахина. Детская вегетология. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2008:313–324.
19. Bleuer M. Endocrinologishe Psychiatril. Stuttgart: Thieme; 1954; 498:172–253.
20. Юрьева Э.А., Воздвиженская Е.С., Шабельникова Е.И. Стресс. Адаптационный синдром. Участие в патогенезе болезней у детей. Практика педиатра. 2020;1:14–21.
21. Левис Ш., Левис Ш.К. Ребенок и стресс. СПб.: Питер Пресс; 1997.
22. Bremmer J.D. Stress and brain atrophy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006;5(5):503–512. DOI: 10.2174/187152706778559309.
23. Madrigal J., Garcia-Bueno B., Caso J. et al. Stress-induced oxidative changes in brain. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006;5(5):561–568. DOI: 10.2174/187152706778559327.
24. Кондрашова М.Н., Захарченко М.В., Хундерякова Н.В. и др. Что дает врачу определение функций митохондрий в лимфоцитах больного. Инновационные методы диагностики в медицине. Новосибирск: СибАК; 2013:10–58.
25. Гнетнева Е.С. Особенности состояния здоровья детей II диспансерной группы и возможности метаболической коррекции: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
26. Сухоруков В.С. Митохондриальная патология и проблемы патогенеза психических нарушений. Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2008;6:83–90.
27. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Элькар в комплексной терапии нарушений нервно-психического развития детей с последствиями перинатальных поражений мозга. Вопросы современной педиатрии. 2005;4(1):32–39.
28. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Обоснование применения L-карнитина и коэнзима Q10 у подростков. Вопросы современной педиатрии. 2008;7(4):102–104.
29. Сухоруков В.С., Ключников С.О. Энерготропная терапия в современной педиатрии. Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. 2006;6:4–9.
30. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М.: ИД «Медпрактика-М»; 2011.
31. Шалькевич Л.В., Малаш А.В. Метаболическая терапия заболеваний нервной системы у детей лекарственными средствами на основе карнитина. Медицинские новости. 2016;4:28–32.
32. Неудахин Е.В. Обоснование энерготропной терапии вегетативных расстройств у детей. РМЖ. 2018;2(11):107–112.
33. Калинина М.А., Козловская Г.В., Кремнева Л.Ф. Левокарнитин в детской практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2018;10:40–44.
34. Кузин В.М. Карнитин хлорид (25 лет в клинической практике). РМЖ. 2003;11(10):5–9.
35. Брин И.Л., Неудахин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М.: ИД «Медпрактика-М», 2015.
36. Hoppel Ch. The role of carnitine in normal and alterd fatty acid metabolism. Am J Kidney Dis. 2003;41(Suppl 4):S4–S12. DOI: 10.1016/s0272-6386 (03) 00112-4.
37. Savica V., Calvani M., Benatti P. et al. Carnitine system in uremik patients. Molecular and clinical aspects. Semin Nephrol. 2004;24(5):464–468. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.023.
38. Seim H., Eichler K., Kleber H. L-carnitine and its precursor, gammabyterobetaine. Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. New York: Marcel Dekker Inc.; 2001:217–256.
39. Binienda Z.K. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2003;993:289–295. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07536.x.
40. Dutta A., Ray K., Singh V. et al. L-carnitine supplementation attenuates intermittent hypoxia-induced oxidative stress and delays muscle fatigue in rats. Exp Physiol. 2008;93:1139–1146. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042465.
41. Scott I. The role of mitochondria in the mammalian antiviral system. Mitochondrion. 2010;10:316–320. DOI: 10.1016/j.mito.2010.02.005.
42. Solarska K., Lewinska A., Karowicz-Bitinska A., Bartosz Gr. The antioxidant properties of carnitine in vitro. Cell Mol Biol Lett. 2010;15(1):90–97. DOI: 10.2478/s11658-009-0036-y.
43. Tebay L.E., Robertson H., Durant S.T. et al. Mechanism of activation of the transcription factor Nrf 2 by redox stressors, nutrientcues and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative discase. Free Rad Biol Med. 2015;88:108–146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.
44. Ferreira G.C., Mckenna M.C. L-carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. Neurochem Res. 2017;42(6):1661–1675. DOI: 10.1007/s11064-017-2288-7.
45. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. Adv Clin Exp Med. 2017; 26(2):333–338. DOI: 10.17219/acem/61609.

46. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Захарова И.Н. и др. Эффективность энерготропной терапии при вегетативной дистонии с кардиальными изменениями у детей и подростков. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008;6:21–29.
47. Неудахин Е.В., Талицкая О.Е. О целесообразности использования препаратов карнитина при лечении синдрома вегетативной дистонии у детей. Практика педиатра. 2017;1:52–59.
48. Творогова Т.М., Захарова И.Н., Коровина Н.А. и др. Коррекция кардиальных изменений при вегетативной дистонии у детей и подростков: акцент на эффективность энерготропной терапии. (Электронный ресурс.) URL: http://www.medlinks.ru/article.php? Sid=43368 (дата доступа: 15.10.2020).
49. Крапивкин А.И., Сухоруков В.С. Возможности энерготропной терапии для коррекции нарушений познавательных функций у детей. Практика педиатра. 2009;1:49–52.
50. Баедилова М.Т., Лебедькова С.Е., Суменко В.В. и др. Клиническая эффективность энерготропной терапии у детей с синдромом хронической усталости при дисплазии соединительной ткани. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016;11(2): 294–298. DOI: 10.14300/mnnc.2016.11059.
51. Сафина Т.В. Исследование функциональной асимметрии полушарий головного мозга в регуляции эрготропных и трофотропных функций: дис. … канд. мед. наук. Екатеринбург; 2015.
52. Брин И.Л., Дунайкин М.Л., Шейнкман О.Г. Вегетативная регуляция и нейропсихологические синдромы в детском возрасте. Асимметрия. 2014;8(4):6–23.

References

1. Shvarkov S.B. Features of vegetative dystonia in children. Autonomic disorders. Wayne A.M., ed. M.: Medical Information Agency; 1998:451–463 (in Russ.).
2. Vegetative dysfunction in children and adolescents. L.V. Kozlova, ed. M.: GEOTAR-Media; 2008 (in Russ.).
3. Neudakhin E.V. On the issue of autonomic disorders in children (in order to discuss the problems raised in the article by A.A. Kurochkin et al. "Neurocirculatory dystonia in children and adolescents — a disease or borderline state"). Pediatria. 2003;2:101–103 (in Russ.).
4. Neudakhin E.V. Introduction. In: Shilyaev R.R., Neudakhin E.V., eds. Children's Vegetology. M.: "Medpractica-M"; 2008:12–14 (in Russ.).
5. Batysheva T.T., Zaitsev K.A., Sarzhina M.N. et al. Autonomic dysfunction syndrome in children and adolescents: clinical manifestations, diagnosis and treatment. Part No. 1: guidelines No. 25. M.; 2015 (in Russ.).
6. Vein A.M. Autonomic disorders: clinical picture, treatment, diagnosis. M.: Medical Information Agency; 2000 (in Russ.).
7. Kryzhanovsky G.N., Magaeva S.V. Pathophysiology of neuroimmune interactions. Pathogenesis. 2010;1:4–9 (in Russ.).
8. Samotrueva M.A., Yasenyavskaya A.L., Tsibizova A.A. et al. Neuroimmunoendocrinology: modern concepts of molecular mechanisms. Immunologiya. 2017;38(1):49–59 (in Russ.). DOI: 10.18821/0206-4952-2017-38-1-49-59.
9. Korneva E.A. Pathways of neuro-immune communication: past and present time, clinical application. Medical Immunology (Russia). 2020;22(3):405–418 (in Russ.). DOI: 10.15789/1563-0625-PON-1974.
10. Neudakhin E.V. Chronic stress in general paediatric pathology. Pediatric Nutrition. 2014;12(5):44–49 (in Russ.)
11. Zavadenko N.N., Nesterovsky Yu.E. Clinical manifestations and treatment of autonomic dysfunction syndrome in children and adolescents. Pediatria. 2012;91(2):93–101 (in Russ.).
12. Neudakhin E.V. Basic concepts of vegetative dystonia syndrome in children and principles of treatment. Paediatrician practice. 2018;2:5–10 (in Russ).
13. Pankov D.D., Rumyantsev A.G. On the question of the definition of the terms "neurocirculatory dystonia" and "borderline state". Pediatria. 2003;2:98–100 (in Russ.).
14. Kryzhanovsky G.N. Determinant structures in the pathology of the nervous system. M.: Medicine; 1980 (in Russ.).
15. Dyukova G.M., Vein A.M. Autonomic dystonia syndrome. In: Golubev V.L., ed. Vegetative disorders: clinical picture, treatment, diagnosis: a guide for doctors. M.: Medical Information Agency; 2010:114–130 (in Russ.).
16. Antropov Yu.F., Shevchenko Yu.S. The role of affective disorders in the development of psychosomatic disorders in children. In: Shilyaev R.R., Neudakhin E.V., eds. Children's Vegetology. M.: "Medpractica-M"; 2008:41–80 (in Russ.).
17. Sudakov K.V. Systemic mechanisms of emotional stress. M.: Medicine; 1981 (in Russ.).
18. Neudakhin E.V., Gromova S.V., Karmanov M.E. Peculiarities of psihovegetative homeostasis in adolescents with primary hypogonadism. In: Shilyaev R.R., Neudakhin E.V., eds. Children's Vegetology. M.: "Medpractica-M"; 2008:313–324 (in Russ.).
19. Bleuer M. Endocrinologishe Psychiatril. Stuttgart: Thieme; 1954; 498:172–253.
20. Yurieva E.A., Vozdvizhenskaya E.S., Shabelnikova E.I. Stress. Adaptation syndrome. Participation in the pathogenesis of diseases in children Paediatrician practice. 2020;1:14–21 (in Russ.).
21. Lewis S., Lewis S.K. Child and stress. SPb.: Peter Press; 1997 (in Russ.).
22. Bremmer J.D. Stress and brain atrophy. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006;5(5):503–512. DOI: 10.2174/187152706778559309.
23. Madrigal J., Garcia-Bueno B., Caso J. et al. Stress-induced oxidative changes in brain. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2006;5(5):561–568. DOI: 10.2174/187152706778559327.
24. Kondrashova M.N., Zakharchenko M.V., Khunderyakova N.V. et al. What gives the doctor the definition of the functions of mitochondria in the lymphocytes of the patient. Innovative diagnostic methods in medicine. Novosibirsk: SibAK; 2013;10–58 (in Russ.).
25. Gnetneva E.S. Features of the state of health of children of the II dispensary group and the possibility of metabolic correction: thesis. M.; 2009 (in Russ.).
26. Sukhorukov V.S. Mitochondrial pathology and problems of the pathogenesis of mental disorders. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. 2008;6:83–90 (in Russ.).
27. Brin I.L., Dunaikin M.L., Sheinkman O.G.. Elkar in a complex therapy of impairments of nervous and mental development of children with consequences of perinatal cerebral affections. Current Pediatrics. 2005;4(1):32–39 (in Russ.).
28. Klyuchnikov S., Il'yashenko D., Klyuchnikov M. Reasonable treatment of adolescents with l-carnitine and coenzyme Q10. Current Pediatrics. 2008;7(4):102–104 (in Russ.).
29. Sukhorukov V.S., Klyuchnikov S.O. Energotropic therapy in modern pediatrics. Vestnik pediatricheskoy farmacologii i nutritsiologii. 2006;6: 4–9 (in Russ.).
30. Sukhorukov V.S. Essays on mitochondrial pathology. M.: "Medpraktika-M", 2011 (in Russ.).
31. Shalkevich L.V., Malash A.V. Metabolic therapy of diseases of the nervous system in children by carnitine-based medicinal product. Meditsinskie novosti. 2016;4:28–32 (in Russ.).
32. Neudakhin E.V. Substantiation of energotropic therapy of vegetative disorders in children. RMJ. 2018;2(II):107–112 (in Russ.).
33. Kalinina M.A., Kozlovskaya G.V., Kremneva L.F. Levocarnitine in pediatric practice. RMJ. Medical Review. 2018;10:40–44 (in Russ.).
34. Kuzin V.M. Carnitine chloride (25 years in clinical practice). RMJ. 2003;11(10):5–9 (in Russ.).
35. Brin I.L., Neudakhin E.V., Dunaikin M.L. Carnitine in Pediatrics: Research and Clinical Practice. M.: "Medpractica-M"; 2015 (in Russ.).
36. Hoppel Ch. The role of carnitine in normal and alterd fatty acid metabolism. Am J Kidney Dis. 2003;41(Suppl 4):S4–12. DOI: 10.1016/s0272-6386 (03) 00112-4.
37. Savica V., Calvani M., Benatti P. et al. Carnitine system in uremik patients. Molecular and clinical aspects. Semin Nephrol. 2004;24(5):464–468. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2004.06.023.
38. Seim H., Eichler K., Kleber H. L-carnitine and its precursor, gammabyterobetaine. Nutraceuticals in Health and Disease Prevention. New York: Marcel Dekker Inc; 2001:217–256.
39. Binienda Z.K. Neuroprotective effects of L-carnitine in induced mitochondrial dysfunction. Ann N Y Acad Sci. 2003;993:289–295. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2003.tb07536.x.
40. Dutta A., Ray K., Singh V. et al. L-carnitine supplementation attenuates intermittent hypoxia-induced oxidative stress and delays muscle fatigue in rats. Exp Physiol. 2008;93:1139–1146. DOI: 10.1113/expphysiol.2008.042465.
41. Scott I. The role of mitochondria in the mammalian antiviral system. Mitochondrion. 2010;10:316–320. DOI: 10.1016/j.mito.2010.02.005.
42. Solarska K., Lewinska A., Karowicz-Bitinska A., Bartosz Gr. The antioxidant properties of carnitine in vitro. Cell Mol Biol Lett. 2010;15(1):90–97. DOI: 10.2478/s11658-009-0036-y.

43. Tebay L.E., Robertson H., Durant S.T. et al. Mechanism of activation of the transcription factor Nrf 2 by redox stressors, nutrientcues and energy status and the pathways through which it attenuates degenerative discase. Free Rad Biol Med. 2015;88:108–146. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.06.021.
44. Ferreira G.C., Mckenna M.C. L-carnitine and acetyl-L-carnitine roles and neuroprotection in developing brain. Neurochem Res. 2017;42(6):1661–1675. DOI: 10.1007/s11064-017-2288-7.
45. Xu Y., Jiang W., Chen G. et al. L-carnitine treatment of insulin resistance: A systematic review and meta-analysis. Adv Clin Exp Med. 2017;26(2):333–338. DOI: 10.17219/acem/61609.
46. Korovina N.A., Tvorogova T.M., Zakharova I.N. et al. The effectiveness of energotropic therapy in vegetative dystonia with cardiac changes in children and adolescents. Russian Bulletin of perinatology and pediatrics. 2008;6:21–29 (in Russ.).
47. Neudakhin E.V., Talitskaya O.E. On the expediency of using carnitine preparations in the treatment of vegetative dystonia syndrome in children. Paediatrician practice. 2017;1:52–59 (in Russ.).
48. Tvorogova T.M., Zakharova I.N., Korovina N.A. Correction of cardiac changes in vegetative dystonia in children and adolescents: emphasis on the effectiveness of energotropic therapy (in Russ.). (Electronic resource.) URL: http://www.medlinks.ru/article.php? Sid=43368 (access date: 10.15.2020).
49. Krapivkin A.I., Sukhorukov V.S. Possibilities of energotropic therapy for the correction of cognitive impairments in children. Paediatrician practice. 2009;1:49–52 (in Russ.).
50. Baedilova M.T., Lebed`kova S.E., Sumenko V.V. Clinical efficacy of energotropictherapy in children with chronic fatigue syndrome in case of connective tissue dysplasia. Medical news of north Caucasus. 2016;11(2):294–298 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2016.11059
51. Safina T.V. Research of functional asymmetry of cerebral hemispheres in the regulation of ergotropic and trophotropic functions: Thesis. Ekaterinburg; 2015 (in Russ.).
52. Brin I.L., Dunaikin M.L., Sheinkman O.G. Vegetative regulation and neuropsychological syndromes in childhood. Journal of Asymmetry. 2014;8(4):6–23 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Неудахин Евгений Васильевич — *д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ГБУЗ «НПЦ спец. мед. помощи детям ДЗМ»; 119620, Россия, г. Москва, ул. Авиаторов, д.38; ORCID iD 0000-0002-9124-1306.*
Талицкая Оксана Евгеньевна — *к.м.н., заведующая детским отделением филиала ООО «Газпром трансгаз Москва» «Центр диагностики и реабилитации»; 117420, Россия, г. Москва, ул. Намёткина, д.16.*
Контактная информация: *Неудахин Евгений Васильевич, e-mail: pediatr_ev@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *10.11.2020, поступила* **после рецензирования** *03.12.2020,* **принята в печать** *28.12.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:
Evgeniy V. Neudakhin — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, leading researcher, V.F. Voino-Yasenetsky Research Practical Center for Children's Specialized Medical Care; 38, Aviatorov str., Moscow, 119620, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9124-1306.*
Oksana E. Talitskaya — *Cand. of Sci. (Med.), Head of the Children's Department, Branch of LLC "Gazprom Transgaz Moscow" "Center for Diagnostics & Rehabilitation"; 16, Nametkin Str., Moscow, 117420, Russian Federation.*
Contact information: *Evgeniy V. Neudakhin, e-mail: pediatr_ev@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *10.11.2020,* **revised** *03.12.2020,* **accepted** *28.12.2020.*

Элькар®
ЛЕВОКАРНИТИН
Раствор для приема внутрь 300 мг/мл

Источник дополнительной энергии!

- Повышает образование энергии в клетках
- Улучшает белковый и жировой обмен
- Нормализует вегетативный статус
- Повышает устойчивость к физическим и психоэмоциональным нагрузкам

Рег. № - ЛСР-006143/10

www.elkar.ru

Реклама

www.pikfarma.ru

ПИК-ФАРМА

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-85-89

Вакцинация детей в рамках национального календаря профилактических прививок в условиях пандемии COVID-19: проблемы и пути решения

А.А. Гирина[1], А.Л. Заплатников[2], Ф.И. Петровский[1], Л.П. Тандалова[3]

[1]БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия
[2]ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия
[3]БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *провести сравнительный анализ ежемесячного выполнения плана иммунизации в рамках национального календаря профилактических прививок в 2019 и 2020 гг. у детей в возрасте от 0 до 18 лет.*

Материал и методы: *использованы данные ежемесячных и годовых форм № 5 «Сведения о профилактических прививках» (с января 2019 г. по декабрь 2020 г.). Отдельно анализировали ежемесячное выполнение плана иммунизации против каждой вакциноуправляемой инфекции (коклюша, полиомиелита, эпидемического паротита, краснухи, кори, дифтерии и столбняка и др.), представленной в национальном календаре профилактических прививок.*

Результаты исследования: *установлено, что в начальный период пандемии COVID-19 имело место резкое снижение (в 8,8 раза) охвата прививками детей против всех вакциноуправляемых инфекций по сравнению с аналогичным периодом 2019 г. (p<0,0001). Снижение темпов реализации плана иммунизации потребовало принятия срочных организационных решений, направленных на поддержание высокого уровня коллективного иммунитета. Восстановления необходимого уровня реализации плана прививок против коклюша и полиомиелита удалось достичь уже к концу июня 2020 г., против дифтерии и столбняка, кори, краснухи, эпидемического паротита, учитывая схему иммунизации против этих инфекций, предусматривающую проведение ревакцинаций в дошкольном и школьном возрасте, — в сентябре 2020 г.*

Заключение: *своевременное выявление недостатков в организации прививочной работы, а также оперативная разработка эффективных мероприятий и их внедрение в практику определили возможность реализовать план иммунизации детей в 2020 г. в полном объеме, несмотря на продолжающуюся пандемию COVID-19.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *вакцинация, дети, национальный календарь профилактических прививок, ревакцинация, пандемия COVID-19.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Гирина А.А., Заплатников А.Л., Петровский Ф.И., Тандалова Л.П. Вакцинация детей в рамках национального календаря профилактических прививок в условиях пандемии COVID-19: проблемы и пути решения. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):85–89. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-85-89.*

Childhood vaccination as a part of the National Immunization Schedule during the COVID-19: problems and potential solutions

A.A. Girina[1], A.L. Zaplatnikov[2], F.I. Petrovskiy[1], L.P. Tandalova[3]

[1]Khanty-Mansi State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation
[3]District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to compare monthly implementation of immunization plan as a part of the National Immunization Schedule in 2019 and 2020 in children aged 0–18 years.*

Patients and Methods: *monthly and annual form No. 5 "Information on prophylactic immunization" (from January 2019 to December 2020) was analyzed. Monthly implementation of immunization plan for each vaccine-preventable disease (whooping cough, poliomyelitis, mumps, rubella, measles, diphtheria tetanus and other) were analyzed separately.*

Results: *in the beginning of the COVID-19 pandemic, a significant (8.8-fold) reduction in the coverage of children with immunization against vaccine-preventable diseases was reported compared to 2019 (p<0.0001). The reduction in the implementation of immunization schedule required urgent solutions to maintain a high level of herd immunity. The recovery of the required implementation of immunization plan against whooping cough and poliomyelitis was achieved by the end of 2020. The recovery of the required implementation of immunization plan against diphtheria and tetanus, measles, rubella, and mumps will be achieved in September 2020 (considering the National Immunization Schedule that includes revaccinations in preschool and school years).*

Conclusions: *timely identification of the drawbacks of the organization of immunization and the prompt development of effective measures and implementation into clinical practice allowed for full implementation of immunization plan in children in 2020, despite the ongoing COVID-19 pandemic.*

KEYWORDS: *vaccination, children, National Immunization Schedule, revaccination, COVID-19 pandemic.*

FOR CITATION: *Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Petrovskiy F.I., Tandalova L.P. Childhood vaccination as a part of the National Immunization Schedule during the COVID-19: problems and potential solutions. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):85–89. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-85-89.*

Введение

Одним из множества вопросов, поставленных пандемией новой коронавирусной инфекции COVID-19 (от англ.: *Coronavirus* disease 2019) и потребовавших неотложного ответа, было принятие решения о возможности продолжения реализации календаря профилактических прививок в создавшихся условиях. При этом в кратчайшие сроки удалось установить, что пандемия COVID-19 не привела к появлению каких-либо особых рисков, связанных с иммунизацией детей [1]. Благодаря этому уже 20 марта 2020 г. ВОЗ рекомендовала продолжить проведение плановой вакцинации с учетом строгого соблюдения правил профилактики инфекций, чтобы свести к минимуму риск передачи SARS-CoV-2 персоналу и посетителям медицинских учреждений. Было подчеркнуто, что очень важно обеспечить своевременное получение всех плановых профилактических прививок детьми при рождении и в первые два года жизни. В тех же случаях, когда проведение иммунизации в какой-либо возрастной группе из-за пандемии было прервано, ВОЗ рекомендовала возобновить эти мероприятия, чтобы как можно скорее наверстать график прививок [1]. При этом особое внимание было обращено на то, что в противном случае увеличение числа восприимчивых лиц приведет к развитию вспышек вакциноуправляемых инфекций, что повысит нагрузку на систему здравоохранения, и без того уже испытывающую большое напряжение в связи с проведением ответных мер на распространение коронавирусной инфекции [1, 2].

25 марта 2020 г. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека Российской Федерации (Роспотребнадзор), принимая во внимание позицию Европейского регионального бюро ВОЗ по вопросам вакцинации в период пандемии, а также учитывая, что заболеваемость, вызванная SARS-CoV-2, регистрируется в большинстве случаев среди взрослого населения, приостановила до стабилизации эпидемиологической ситуации плановую иммунизацию исключительно взрослого населения [3]. Учитывая это, вакцинация детей в рамках национального календаря прививок должна была быть продолжена в соответствии с ранее утвержденными планами медицинских учреждений. Однако анализ уже первых данных (апрель 2020 г.) по выполнению плана иммунизации детей показал резкое снижение охвата прививками.

Цель исследования: провести сравнительный анализ ежемесячного выполнения плана иммунизации в рамках национального календаря профилактических прививок в 2019 и 2020 гг. у детей в возрасте от 0 до 18 лет.

Материал и методы

Проведен сравнительный анализ ежемесячного выполнения плана иммунизации в рамках национального календаря профилактических прививок в 2019 и 2020 гг. у детей в возрасте от 0 до 18 лет, проживающих в г. Ханты-Мансийске и наблюдающихся в детской поликлинике БУ «Окружная клиническая больница» (в 2019 г.— 23 905 детей, в 2020 г.— 24 460 детей). Для анализа были использованы данные ежемесячных и годовых форм № 5 «Сведения о профилактических прививках» (с января 2019 г. по декабрь 2020 г.). Отдельно анализировали ежемесячное выполнение плана иммунизации против каждой вакциноуправляемой инфекции, представленной в национальном календаре профилактических прививок. Предварительный объем выборки не рассчитывался.

Статистическая обработка полученных результатов проведена при помощи программы Statistica10 (StatSoft, США), а также с использованием онлайн-сервиса Vassarstats: Website for Statistical Computation [4]. Рассчитывали доли (в процентах) реализованных вакцинаций от плановых. Сравнение было проведено между соответствующими месяцами 2019 и 2020 г. Рассчитывали относительный риск (ОР) и его 95% доверительный интервал (ДИ). Для сравнения долей в ячейках 2×2 применяли критерий χ^2 с поправкой по Йетсу. Разницу значений считали статистически значимой при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализ выполнения плана прививок у детей, проведенный в первые недели апреля 2020 г., показал значительное снижение реализации запланированной иммунизации против всех вакциноуправляемых инфекций (рис. 1).

Следует отметить, что высокий уровень охвата прививками в марте — апреле 2019 г. был обусловлен «наверстывающей вакцинацией», проводимой после окончания ограничения иммунизации в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом в эпидсезон 2018–2019 гг. При сравнительном анализе охвата прививками детей против коклюша в апреле 2019 г. и апреле 2020 г. было отмечено, что если в 2019 г. иммунизация была проведена на 132% от плана, то в апреле 2020 г. — только на 13,4% от плана (ОР 0,21, 95% ДИ 0,14–0,30, $p<0,0001$). Аналогичные данные получены и в отношении всех остальных прививок: в апреле 2019 г. против дифтерии и столбняка было вакцинировано 149% детей от плана, в то время как в апреле 2020 г. — 22,6% от плана (ОР 0,31, 95% ДИ 0,26–0,37, $p<0,0001$); против полиомиелита — 118,2% и 10,8% от плана соответственно (ОР 0,18, 95% ДИ 0,14–0,24, $p<0,0001$); против кори — 218,1% и 19% от плана соответственно (ОР 0,23, 95% ДИ 0,18–0,30, $p<0,0001$); против эпидемического паротита — 212,8% и 18,8% от плана соответственно (ОР 0,23, 95% ДИ 0,18–0,31, $p<0,0001$); против краснухи — 213,6% и 20,1% от плана соответственно (ОР 0,25, 95% ДИ 0,19–0,32, $p<0,0001$); против пневмококковой инфекции — 131,7% и 24,7% от плана соответственно (ОР 0,35, 95% ДИ 0,26–0,46, $p<0,0001$).

В целом если в апреле 2019 г. всего было выполнено 4680 прививок, то в апреле 2020 г. — в 8,8 раза меньше (530 прививок) (ОР 0,26, 95% ДИ 0,24–0,29, p<0,0001). Анализ причин снижения охвата вакцинацией в апреле 2020 г. показал, что это было обусловлено не только сокращением профилактических приемов, но и боязнью родителей посещать детскую поликлинику в связи с опасностью заражения новой коронавирусной инфекцией.

Значительное снижение реализации плана иммунизации в рамках национального календаря профилактических прививок определило необходимость принятия срочных организационных решений, направленных на повышение охвата иммунизацией для поддержания достигнутого ранее высокого уровня коллективного иммунитета против вакциноуправляемых инфекций в педиатрической популяции Ханты-Мансийского автономного округа Югры (ХМАО — Югры). Так, уже 23 апреля 2020 г. Департаментом здравоохранения ХМАО — Югры (Депздрав Югры) был издан приказ № 532, в пункте 2.4 приложения к которому предписывалось продолжить вакцинацию детей в соответствии с начатыми схемами, предусмотренными национальным календарем профилактических прививок [5]. При этом особо подчеркивалась необходимость согласования вакцинации с законными представителями детей, а также строгого соблюдения при иммунизации санитарно-эпидемиологических правил и нормативов Российской Федерации, индивидуального графика и разделения потоков. Кроме этого, было обращено внимание на то, что интервал записи на прививку определяет сама медицинская организация с учетом текущей эпидемической ситуации [5].

В соответствии с указанным нормативным документом [5] в организацию прививочной работы детской поликлиники БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска были внесены необходимые коррективы. Профилактические прививки проводились по предварительной записи с интервалом в 30 мин. Для исключения скученности и пересечения потоков ребенка приглашали сразу в прививочный кабинет, где его осматривал педиатр и выполнялась вакцинация. Для того чтобы избежать увеличения численности непривитых детей и возможной утраты коллективного иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям, было принято решение о проведении «наверстывающей иммунизации». Кроме этого, среди медицинских работников была активизирована работа, направленная на повышение приверженности вакцинации, а также было усилено санитарное просвещение родителей, учитывая имеющиеся проблемы в этом вопросе [6–8].

Проведенные мероприятия позволили существенно повысить охват иммунизацией детей, несмотря на продолжающуюся пандемию COVID-19. Так, восстановления необходимого уровня реализации плана прививок против коклюша удалось достичь уже к концу июня 2020 г. (см. рис. 1A). Аналогично развивалась ситуация и с вакцинацией против полиомиелита: начиная с мая 2020 г., удалось увеличить охват прививками и обеспечить выполнение намеченного плана к концу июня 2020 г. (см. рис. 1B). Несколько иначе проходило восстановление охвата вакцинацией против дифтерии и столбняка. Учитывая схему иммунизации против этих инфекций, наличие ревакцинаций в дошкольном и школьном возрасте, полноценный охват прививками был обеспечен только в сентябре 2020 г., с началом учебного года (см. рис. 1C). Особо следует отметить, что приоритет при

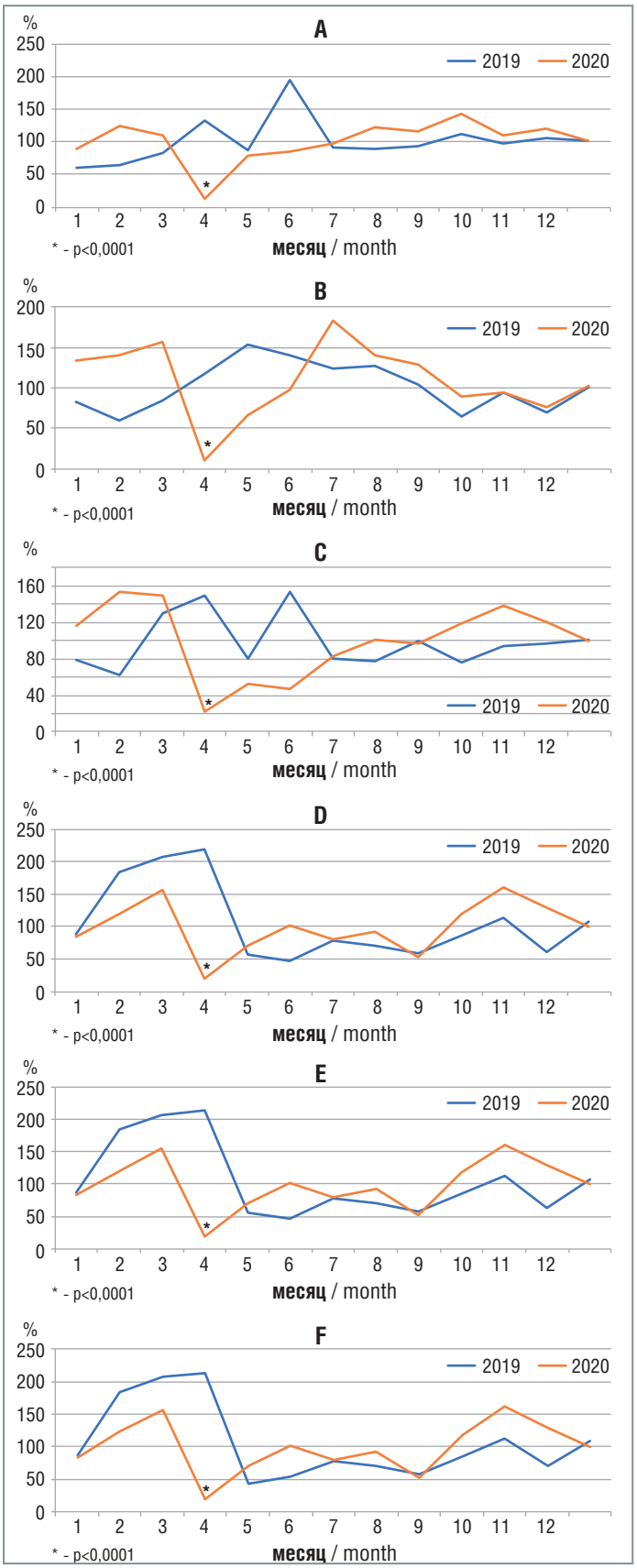


Рис. 1. Объемы вакцинации (в процентах от ежемесячного плана) против коклюша (A), полиомиелита (B), дифтерии и столбняка (C), кори (D), эпидемического паротита (E), краснухи (F) в 2019–2020 гг.

Fig. 1. Vaccination (% of a monthly plan) against whooping cough (A), poliomyelitis (B), diphtheria and tetanus (C), measles (D), mumps (E), and rubella (F) in 2019-2020

вакцинации против коклюша, дифтерии и полиомиелита был отдан первичным схемам иммунизации. Тенденция к достижению необходимого уровня охвата прививками против кори, краснухи и эпидемического паротита также была отмечена уже к концу мая 2020 г. (см. рис. 1D–F). В связи с обязательной ревакцинацией против этих инфекций в дошкольном возрасте стойкое восстановление объемов и темпов иммунизации произошло только после окончания летнего каникулярного периода — в сентябре 2020 г., когда начали постоянно работать дошкольные образовательные учреждения (см. рис. 1D–F). Благодаря проводимой работе в полном объеме также были реализованы годовые планы по иммунизации против пневмококковой и гемофильной (тип B) инфекции, а также против гепатита B.

Поскольку повышение охвата прививками против гриппа в условиях продолжающейся пандемии позволяет значимо снизить заболеваемость гриппом и соответственно сокращает связанные с этим обращаемость за медицинской помощью и загруженность лечебных учреждений (что позитивно сказывается на дееспособности системы здравоохранения, функционирующей в период пандемии в условиях исключительной нагрузки [9–11]), особое внимание было уделено вакцинации детей против сезонного гриппа. При этом, благодаря поступлению противогриппозной вакцины уже в начале сентября 2020 г., удалось обеспечить более ранний старт прививочной кампании против гриппа и высокий охват прививками. В целом можно говорить о том, что к концу 2020 г. благодаря проведенной работе годовой план иммунизации детей против всех вакциноуправляемых инфекций, кроме туберкулеза, в Ханты-Мансийске был выполнен в полном объеме.

Заключение

Таким образом, анализ состояния охвата детей вакцинацией в рамках национального календаря профилактических прививок, оперативно проведенный в первые месяцы пандемии COVID-19, позволил Депздраву Югры своевременно выявить недостатки. Разработанные в соответствии с рекомендациями ВОЗ и позицией Роспотребнадзора эффективные мероприятия были использованы в работе детской поликлиники БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска, что позволило реализовать план иммунизации детей в 2020 г. в полном объеме, несмотря на продолжающуюся пандемию новой коронавирусной инфекции.

Литература

1. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region, 20 March 2020 (produced by WHO/Europe). (Electronic resource.) URL: https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/rotavirus/publications/2020/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region,—20-march-2020-produced-by-whoeurope (access date: 01.05.2021).
2. Mitigating the impact of COVID-19 on control of vaccine-preventable diseases: a health risk management approach focused on catch-up vaccination. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2020/mitigating-the-impact-of-covid-19-on-control-of-vaccine-preventable-diseases-a-health-risk-management-approach-focused-on-catch-up-vaccination-2021 (access date: 01.05.2021).
3. Письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 25 марта 2020 г. № 02/5067–2020–23 «О приостановлении вакцинации в субъектах». (Электронный ресурс.) URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73826381/ (дата обращения: 05.01.2021).
4. Vassarstats: Website for Statistical Computation. (Electronic resource.) URL: http://vassarstats.net/ (access date: 01.05.2021).
5. Приказ Департамента здравоохранения Ханты-Мансийского автономного округа — Югры от 23 апреля 2020 г. № 532 «Об организации Временных правил оказания медицинской помощи несовершеннолетним при реализации мер по профилактике и снижению рисков распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 в медицинских организациях Ханты-Мансийского автономного округа — Югры».
6. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П. и др. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? Фундаментальная и клиническая медицина. 2019;4(4):8–18. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
7. Дмитриев А.В., Федина Н.В., Ткаченко Т.Г. и др. Приверженность вакцинации различных слоев населения: результаты анкетирования. Детские инфекции. 2019;18(4):32–37. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37.
8. Гирина А.А., Петровский Ф.И., Заплатников А.Л. Приверженность врачей-педиатров иммунопрофилактике инфекционных болезней: современное состояние проблемы. РМЖ. Мать и дитя. 2020;3(4):290–294. DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-290-294.
9. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 13.07.2020 № 20 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, в том числе новой коронавирусной инфекции в эпидемическом сезоне 2020–2021 гг.» (Электронный ресурс.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php? ELEMENT_ID=15051 (дата обращения: 05.01.2021).
10. Interim Guidance for Routine and Influenza Immunization Services During the COVID-19 Pandemic. CDC. Last reviewed: October 20, 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.cdc.gov/vaccines/pandemic-guidance/index.html (access date: 01.05.2021).
11. Заплатников А.Л., Бурцева Е.И., Гирина А.А. и др. Активная специфическая иммунопрофилактика гриппа в условиях пандемии COVID-19 и начало вакцинации против коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-Cov-2. Педиатрия. Consilium Medicum. 2020;4:74–78. DOI: 10.26442/26586630-2020-4-200580.

References

1. Guidance on routine immunization services during COVID-19 pandemic in the WHO European Region, 20 March 2020 (produced by WHO/Europe). (Electronic resource.) URL: https://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/rotavirus/publications/2020/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region,—20-march-2020-produced-by-whoeurope (access date: 01.05.2021).
2. Mitigating the impact of COVID-19 on control of vaccine-preventable diseases: a health risk management approach focused on catch-up vaccination. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/vaccines-and-immunization/publications/2020/mitigating-the-impact-of-covid-19-on-control-of-vaccine-preventable-diseases-a-health-risk-management-approach-focused-on-catch-up-vaccination-2021 (access date: 01.05.2021).
3. Letter of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Well-being dated March 25, 2020 No. 02 / 5067–2020–23 «On the suspension of vaccination in the regions.» (Electronic resource.) (in Russ.) URL: https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73826381/ (access date: 01.05.2021).
4. Vassarstats: Website for Statistical Computation. (Electronic resource.) URL: http://vassarstats.net/ (access date: 01.05.2021).
5. Order of the Health Department of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Ugra dated April 23, 2020 No. 532 "On the organization of the Temporary Rules for the provision of medical care to minors in the implementation of measures to prevent and reduce the risks of the spread of a new coronavirus infection COVID-19 in medical organizations of the Khanty-Mansiysk Autonomous Okrug — Ugra " (in Russ.).

6. Briko N.I., Mindlina A.Ya., Galina N.P. et al. Adherence to immunoprevention: how to change the situation? Fundamental and Clinical Medicine. 2019;4(4):8–18 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
7. Dmitriev A.V., Fedina N.V., Tkachenko T.G. et al. Adherence to vaccination for various populations: survey results. Children infections. 2019;18(4):32–37 (in Russ.). DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-4-32-37.
8. Girina A.A., Petrovski F.I., Zaplatnikov A.L. Pediatricians adherence to immunoprophylaxis of infectious diseases: current state of the problem. Russian Journal of Woman and Child Health. 2020;3(4):290–294 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2020-3-4-290-294.
9. Resolution of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation of 13.07.2020 No. 20 "On measures to prevent influenza and acute respiratory viral infections, including new coronavirus infection in the epidemic season 2020–2021". (Electronic resource.) (in Russ.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/documents/details.php? ELEMENT_ID=15051 (access date: 01.05.2021).
10. Interim Guidance for Routine and Influenza Immunization Services During the COVID-19 Pandemic. CDC. Last reviewed: October 20, 2020. (Electronic resource.) URL: https://www.cdc.gov/vaccines/pandemic-guidance/index.html. (access date: 01.05.2021).
11. Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I., Girina A.A. et al. Active specific immunoprophylaxis of influenza in the context of the COVID-19 pandemic and the beginning of vaccination against coronavirus infection caused by the SARS-Cov-2 virus. Pediatrics. Consilium Medicum. 2020;4:74–78. (in Russ.). DOI: 10.26442/26586630-2020-4-200580.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Гирина Асия Ахмедовна — *к.м.н., доцент кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.*
Заплатников Андрей Леонидович — *д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.*
Петровский Федор Игоревич — *д.м.н., профессор кафедры фармакологии, клинической фармакологии, педиатрии, с курсом иммунологии и аллергологии БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0003-1239-1021.*
Тандалова Лариса Петровна — *заведующая детской поликлиникой БУ «Окружная клиническая больница»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Калинина, д. 40; ORCID iD 10676230.*
Контактная информация: *Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *11.01.2021, поступила* **после рецензирования** *20.01.2021,* **принята в печать** *29.01.2021.*

ABOUT THE AUTHORS:
Asiya A. Girina — *Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, & Pediatrics with the Course of Immunology & Allergy, Khanty-Mansi State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.*
Andrey L. Zaplatnikov — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of Prof. N.N. Gavryushov Department of Neonatology, professor of Acad. G.N. Speranskiy Department of Pediatrics, Vice-chancellor for Instructional Work, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.*
Fedor I. Petrovkiy — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Pharmacology, Clinical Pharmacology, & Pediatrics with the Course of Immunology & Allergy, Khanty-Mansi State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1239-1021.*
Larisa P. Tandalova — *Head of the Children's Polyclinics, District Clinical Hospital; 40, Kalinin str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 10676230.*

Contact information: *Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *11.01.2021,* **revised** *20.01.2021,* **accepted** *29.01.2021.*

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-90-97

Колонизация слизистой оболочки прямой кишки микроорганизмами с маркерами резистентности у детей с онкогематологическими заболеваниями

Л.Г. Боронина[1,2], Е.В. Саматова[2], М.П. Кукушкина[2], С.А. Панова[2], С.С. Устюгова[2], А.Г. Асновская[2]

[1]ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия
[2]ГАУЗ СО «ОДК», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: *одной из важных проблем современной медицины являются неуклонный рост числа инфекционных заболеваний, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов, и снижение эффективности антимикробных препаратов, используемых для их лечения.*

Цель исследования: *изучить колонизацию слизистой оболочки кишечника представителями порядка Enterobacterales с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (ESBL), устойчивыми к карбапенемам, Pseudomonas aeruginosa, устойчивыми к карбапенемам, и ванкомицин-резистентными Enterococcus фенотипическими и молекулярно-генетическими методами.*

Материал и методы: *исследование проведено в период с 10 декабря 2019 г. по 30 марта 2020 г. Проанализировано 150 проб (131 проба с фекалиями на условно-патогенную микрофлору, 19 — мазки со слизистой оболочки прямой кишки) от 66 пациентов, находившихся на лечении в онкогематологическом центре. Все образцы засевали на хромогенные селективные среды.*

Результаты исследования: *всего выделено 67 штаммов представителей порядка Enterobacterales, 71 изолят энтерококков и 7 изолятов P. aeruginosa. Колонизация кишечного тракта энтеробактериями с продукцией ESBL выявлена у 17 (25,8%) пациентов. Доминирующими представителями были E. coli (44,8% — 13 штаммов) и K. pneumoniae (34,5% — 10 штаммов). У 5 (7,6%) детей выделены одновременно два и более штаммов, продуцирующих ESBL: E. coli + K. pneumoniae (n=2); E. coli + E. cloacae (n=2); E. coli + K. pneumoniae + E. cloacae (n=1). Колонизация кишечного тракта ванкомицин-резистентными энтерококками выявлена у 18 (27,3%) пациентов, преимущественно выделялся E. faecium. У 9 (13,6%) пациентов обнаруживались ванкомицин-резистентный энтерококк и энтеробактерия с продукцией ESBL. Штаммы с фенотипом множественной резистентности к антимикробным препаратам выделены среди E. coli (n=1), K. pneumoniae (n=3), P. aeruginosa (n=1).*

Заключение: *по результатам проведенного исследования колонизация одним микроорганизмом с маркерами резистентности определялась у каждого 4-го (25,8–27,3%) пациента, двумя микроорганизмами — почти у каждого 7-го (13,6%). Среди энтеробактерий преобладали E. coli и K. pneumoniae, среди энтерококков — E. faecium. Хромогенные агары предназначены для исследования образцов от больных, и при их использовании заключение о наличии микроорганизмов с соответствующим маркером резистентности может быть выдано уже через 24 ч от момента поступления образцов в лабораторию.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *мониторинг, колонизация, маркер резистентности, микроорганизмы, дети, онкогематологические заболевания.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Кукушкина М.П. и др. Колонизация слизистой оболочки прямой кишки микроорганизмами с маркерами резистентности у детей с онкогематологическими заболеваниями. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):90–97. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-90-97.*

Colonization of rectal mucosa by microbes with antibiotic resistance markers in children with hematological malignancies

L.G. Boronina[1,2], E.V. Samatova[2], M.P. Kukushkina[2], S.A. Panova[2], S.S. Ustyugova[2], A.G. Asnovskaya[2]

[1]Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation
[2]Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: *the steadily increasing occurrence of the infections caused by antibiotic-resistant germs and the reduction in the efficacy of antimicrobials is one of the important issues of modern medicine.*

Aim: *to study the colonization of rectal mucosa by extended-spectrum beta-lactamase (ESBL) — producing carbapenem-resistant Enterobacterales, carbapenem-resistant Pseudomonas aeruginosa, and vancomycin-resistant Enterococci using phenotypic methods and gene tests.*

Patients and Methods: *this study was performed from December 10, 2019, to March 30, 2020. 150 samples (131 fecal specimens and 19 rectal swabs) collected from 66 patients who were admitted to the Hematological Center were examined. All samples were inoculated into selective chromogenic media.*

Results: *67 strains of Enterobacterales, 71 Enterococci, and 7 P. aeruginosa were isolated. Rectal colonization by ESBL-producing Enterobacterales was identified in 17 patients (25.8%). E. coli (13 strains, 44,8%) and K. pneumoniae (10 strains, 34,5%) prevailed.*

In 5 children, two or more ESBL-producing strains were isolated, i.e., E. coli plus K. pneumoniae (n=2), E. coli plus E. cloacae (n=2), and E. coli plus K. pneumoniae plus E. cloacae (n=1). The colonization by vancomycin-resistant Enterococci (predominantly E. faecium) was identified in 18 patients (27.3%). Vancomycin-resistant Enterococci plus ESBL-producing Enterobacterales were isolated in 9 patients (13.6%). Multidrug-resistant strains were isolated among E. coli (n=1), K. pneumoniae (n=3), and P. aeruginosa (n=1).

Conclusions: *our findings demonstrate that the colonization by one and two antibiotic-resistant microbe was seen in every forth patient (25.8–27.3%) and every seventh patient (13.6%), respectively. E. coli and K. pneumoniae prevailed among Enterobacterales and E. faecium prevailed among Enterococci. Chromogenic agars are designed to examine the specimens collected from patients. Antibiotic-resistant microbes may be identified 24 hours after receiving specimen at a laboratory when using these media.*

KEYWORDS: *monitoring, colonization, resistance marker, microorganisms, children, hematological malignancies.*

FOR CITATION: *Boronina L.G., Samatova E.V., Kukushkina M.P. et al. Colonization of rectal mucosa by microbes with antibiotic resistance markers in children with hematological malignancies. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):90–97. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-90-97.*

Введение

Одной из важных проблем современной медицины являются неуклонный рост числа инфекционных заболеваний, вызванных резистентными штаммами микроорганизмов, и снижение эффективности антимикробных препаратов, используемых для их лечения. Развитие резистентности к антимикробным препаратам у возбудителей заболеваний требует использования альтернативных, нередко менее безопасных и эффективных антимикробных препаратов, что снижает качество оказания медицинской помощи. Мониторинг чувствительности/устойчивости штаммов в популяции бактерий, определенной одним из регламентированных методов (диско-диффузионным методом, определением минимальной подавляющей концентрации в различных вариантах), является важнейшим элементом медицинской практики. Инфекции, вызываемые полирезистентными бактериями и связанные с оказанием медицинской помощи, признаны глобальной проблемой. Результаты исследований, проведенных в Российской Федерации в последние годы, показали, что в этиологической структуре инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к ведущим возбудителям относятся *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumanii*, а также *Enterococcus faecalis* и *Enterococcus faecium* [1]. Перечисленные микроорганизмы находятся под пристальным вниманием Европейской системы надзора за антибиотикорезистентностью (EARS-Net). К наиболее проблемным возбудителям с позиций выбора адекватной терапии относят: метициллинорезистентные штаммы *S. aureus*; устойчивые к цефалоспоринам расширенного спектра и карбапенемам штаммы *K. pneumoniae* и *E. coli*; резистентные к карбапенемам штаммы *P. aeruginosa* и *A. baumannii*; устойчивые к ванкомицину штаммы *E. faecalis* и *E. faecium*.

Изучение механизмов резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам может проводиться с использованием как фенотипических (хромогенные среды, определение чувствительности к конкретным антимикробным препаратам диско-диффузионным методом или определение минимальной подавляющей концентрации в различных вариантах), так и молекулярно-генетических (детекция генов, ответственных за конкретные механизмы резистентности) методов [2].

С одной стороны, энтеробактерии являются представителями нормальной микрофлоры кишечника человека, с другой — могут быть возбудителями тяжелых как внебольничных, так и внутрибольничных инфекций. Бактерии, входящие в порядок *Enterobacterales*, колонизирующие кишечник, являются носителями генов как природной, так и приобретенной антибиотикорезистентности, которые могут передаваться от резистентных штаммов к чувствительным [3]. Частота обнаружения энтеробактерий с продукцией β-лактамаз расширенного спектра (Extended-spectrum beta-lactamase, ESBL) превышает 50% в большинстве стран мира [4]. Другими представителями нормальной микрофлоры кишечника являются энтерококки, которые становятся опасными при приобретении генов, ответственных за резистентность к ванкомицину. Колонизация слизистой оболочки кишечника ванкомицин-резистентными энтерококками (VRE) может сохраняться длительное время, от нескольких месяцев до нескольких лет [5].

Современные программы химиотерапии позволяют достичь высокой общей выживаемости у онкогематологических больных, но при этом увеличивается риск тяжелых инфекционных осложнений, частота которых достигает 80–90%. К данным осложнениям относится бактериемия, зачастую вызванная бактериями, обладающими каким-либо механизмом (маркером) резистентности: у энтеробактерий с высокой частотой встречаются изоляты, продуценты ESBL (43%), а у энтерококков — ванкомицин-резистентные штаммы (9%) [5–7].

В развитии инфекционных осложнений у больных, в первую очередь онкогематологических, преобладает эндогенный путь инфицирования, при котором бактерии со слизистой оболочки кишечника проникают в кровоток. В связи с этим микробиологический мониторинг слизистой оболочки кишечника у онкогематологических больных является неотъемлемой частью системы инфекционного контроля, позволяющей следить за циркуляцией возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, изменениями в их структуре, тенденциями развития устойчивости к антимикробным препаратам.

Цель исследования: изучить колонизацию слизистой оболочки кишечника представителями порядка *Enterobacterales* с продукцией ESBL, устойчивыми к карбапенемам, *Pseudomonas aeruginosa*, устойчивыми к карбапенемам, и ванкомицин-резистентными *Enterococcus* фенотипическими и молекулярно-генетическими методами.

Материал и методы

Исследование проведено в период с 10 декабря 2019 г. по 30 марта 2020 г. Проанализировано 150 проб (131 проба с фекалиями на условно-патогенную микрофлору, 19 — мазки со слизистой оболочки прямой кишки) от 66 паци-

ентов, находившихся на лечении в онкогематологическом центре ГАУЗ СО «ОДКБ». В исследование были включены дети в возрасте от 3 мес. до 16 лет (до года — 7 детей, от года до 7 лет — 26, от 7 лет до 10 лет — 14, от 11 лет до 16 лет — 19) с диагнозами: острый лимфобластный лейкоз (n=17), нейробластома (n=6), острый миелоидный лейкоз (n=4), апластическая анемия (n=5), острый лейкоз (n=4), остеосаркома Юинга (n=3), гистиоцитоз (n=3), прочие (n=24). Соотношение мальчиков (n=27) и девочек (n=39) 1:1,4. Пациенты находились в отделении анестезиологии, реанимации и трансплантологии костного мозга (n=18), отделениях детской онкологии № 1 (n=8) и № 2 (n=18), детской онкологии и гематологии (n=13), и 9 пациентов переходили в реанимацию или, наоборот, из реанимации с учетом их состояния. Кратность обследования пациентов следующая: 1 проба — 35 пациентов; 2 пробы — 14; 3 пробы — 4; 4 пробы — 5; 5 проб — 5; 6, 7 и 15 проб — по одному пациенту.

Материал забирали и транспортировали в соответствии с методическими указаниями МУ 4.2.2039–05 [8].

Все пробы засевали на хромогенные селективные среды: «CHROMagar™ ESBL», «CHROMagar™ KPC», «CHROMagar™ VRE» (CHROMagar, Франция), затем инкубировали в термостате при температуре 36 °С в течение 18–24 ч. Среда «CHROMagar™ ESBL» предназначена для прямого выделения энтеробактерий с продукцией ESBL, «CHROMagar™ KPC» — для прямого обнаружения резистентных к карбапенемам грамотрицательных бактерий, «CHROMagar™ VRE» — для выявления и идентификации ванкомицин-резистентных штаммов *Enterococcus* (*E. faecalis*, *E. faecium*). Посев фекалий на условно-патогенную микрофлору проводили на среды Плоскирева, Эндо, Сабуро, желточно-солевой агар, 5% кровяной агар, висмут-сульфит агар (после 24-часового накопления на магниевой среде). Мазки со слизистой оболочки прямой кишки исследовали на среде Эндо. Идентификацию микроорганизмов проводили классическим бактериологическим методом, а также на полуавтоматическом анализаторе «ATB Expression» (bioMerieux, Франция) и автоматическом анализаторе «Phoenix M50» (Becton Dickinson, США).

Продукцию ESBL у энтеробактерий, полученных на хромогенной селективной среде «CHROMagar™ ESBL», подтверждали методом «двойных дисков». Резистентность к карбапенемам у грамотрицательных бактерий, и в частности у *K. pneumoniae,* продуцирующей карбапенемазы (*Klebsiella pneumoniae* carbapenemase — KPC), полученных на хромогенной селективной среде «CHROMagar™ KPC», доказывали определением резистентности к соответствующим карбапенемам диско-диффузионным методом. Резистентность к ванкомицину у энтерококков, полученных на хромогенной селективной среде «CHROMagar™ VRE», подтверждали определением резистентности к ванкомицину диско-диффузионным методом.

Постановку и оценку антибиотикочувствительности диско-диффузионным методом проводили на агаре Мюллера — Хинтона (Sifin diagnostics with passion, Германия) в соответствии с действующей нормативной документацией [9, 10]. Для выявления штаммов с множественной лекарственной резистентностью все изоляты, дающие рост на хромогенных средах, тестировали также на чувствительность к другим классам антибиотиков (табл. 1). В связи с изменениями в интерпретации результатов определения зон задержки роста в клинических рекомендациях в версии 2018–03 [9] и рекомендациях EUCAST (European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) в версии 10.0, 2020 [10], которые внедрены с марта 2020 г., в таблице 1 указаны изменения в оценке результатов резистентности к антибиотикам.

Для выявления продукции карбапенемаз без их дифференциации у *P. aeruginosa* и представителей порядка *Enterobacterales* применяли фенотипический метод инактивации карбапенемов (Carbapenem Inactivation Method, CIM) [11].

Молекулярно-биологическая детекция генов, кодирующих карбапенемазы у штамма *Hafnia alvei*, осуществлялась методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме реального времени с использованием наборов реагентов «АмплиСенс® MDR MBL-FL» и «АмплиСенс® MDR KPC/OXA-48-FL» (ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Россия). Выявлялись гены, кодирующие приобретенные сериновые карбапенемазы групп KPC и OXA-48-подобных (OXA-48 и OXA-162) и металло-бета-лактамазы с карбапенемазной активностью групп VIM, IMP и NDM.

Результаты и обсуждение

Всего выделено 67 штаммов представителей порядка *Enterobacterales*, 71 изолят энтерококков и 7 изолятов *P. aeruginosa* (табл. 2).

За исследуемый период было обследовано 66 детей. У 17 пациентов роста энтеробактерий, энтерококков, *P. aeruginosa* не обнаружено. У 26 пациентов зарегистрирована колонизация кишечника одним или несколькими штаммами вышеперечисленных бактерий. У 9 пациентов при первых обследованиях роста не выявлено, затем имело место заселение кишечника: у 44,4% произошла колонизация нормофлорой, не обладающей изучаемыми механизмами резистентности (*E. faecalis*, *Enterococcus spp.*, *E. coli*), у 44,4% — резистентной флорой (*E. faecium*, *H. alvei*, *P. aeruginosa*), у 11,2% — при первоначальной колонизации нормофлорой из-за длительно проводимой терапии произошла смена на ванкомицин-резистентный *E. faecium*. У 6 пациентов при первичной колонизации кишечника преимущественно штаммами, не обладающими антибиотикорезистентностью, за исключением одного пациента с *E. coli* с продукцией ESBL, на фоне проводимой антибиотикотерапии рост данных микроорганизмов перестал обнаруживаться. У 6 пациентов произошла смена вида колонизирующего микроорганизма, на фоне постоянно выделяющегося ванкомицин-резистентного *E. faecium* или *E. coli* с продукцией ESBL менялись штаммы других видов энтеробактерий или энтерококков. У 2 пациентов внутри одного и того же чувствительного вида микроорганизма произошла селекция и колонизация резистентными штаммами: в первом случае место ванкомицин-чувствительного штамма *E. faecium* занял ванкомицин-резистентный, во втором — место карбапенем-чувствительного штамма *P. aeruginosa* занял резистентный штамм.

Пятнадцать пациентов на момент обследования не получали антибиотикотерапию, у них кишечник был колонизирован преимущественно штаммами без маркеров резистентности. Остальные пациенты получали минимум один антибиотик, схема применяемого лечения зависела от диагноза основного заболевания, тяжести и стадии болезни, а также наличия осложнений.

Таблица 1. Оценка пограничных зон подавления роста для интерпретации результатов определения чувствительности
Table 1. Assessment of growth inhibition zones to interpret the results of antibiotic susceptibility testing

Антибиотик Antibiotic	**Содержание антибиотика в диске, мкг** Concentration of antibiotic in the disc, μg	**Диаметр зоны, мм (согласно [9])** Diameter of zone, mm [9]		**Диаметр зоны, мм (согласно [10])** Diameter of zone, mm [10]	
		Ч≥ / S≥	***Р< / R<***	***Ч≥ / S≥***	***Р< / R<***
Представители порядка *Enterobacterales* / *Enterobacterales*					
Пенициллины с ингибиторами β-лактамаз: Penicillin plus β-lactamase inhibitors:					
амоксициллин-клавулановая кислота amoxicillin–clavulanic acid	20–10	19	19	19	19
пиперациллин-тазобактам piperacillin–tazobactam	30–6	20	17	20	17
Цефалоспорины: / Cephalosporins:					
цефотаксим / cefotaxime	5	20	17	20	17
цефтазидим / ceftazidime	10	22	19	22	19
Аминогликозиды: / Aminoglycosides:					
гентамицин / gentamycin	10	17	14	17	17
амикацин / amikacin	30	18	15	18	18
Карбапенемы: / Carbapenems:					
эртапенем / ertapenem	10	25	22	25	25
меропенем / meropenem	10	22	16	22	16
имипенем / imipenem	10	22	16	22	17
Фторхинолоны: / Fluoroquinolones:					
ципрофлоксацин / ciprofloxacin	5	26	24	25	22
P. aeruginosa					
Пенициллины с ингибиторами β-лактамаз: Penicillin plus β-lactamase inhibitors:					
пиперациллин-тазобактам Piperacillin–tazobactam	30–6	18	18	50	18
Цефалоспорины: / Cephalosporins:					
цефтазидим / Ceftazidime	10	17	17	50	17
Аминогликозиды: / Aminoglycosides:					
амикацин / amikacin	30	18	15	15	15
Карбапенемы: / Carbapenems:					
меропенем / meropenem	10	24	18	24	18
имипенем / imipenem	10	20	17	50	20
Фторхинолоны: / Fluoroquinolones:					
ципрофлоксацин / ciprofloxacin	5	26	26	50	26
Enterococcus spp.					
Пенициллины: / Penicillins:					
ампициллин / ampicillin	2	10	8	10	8
Аминогликозиды: / Aminoglycosides:					
гентамицин / gentamycin	30	8	8	8	8
стрептомицин / streptomycin	300	14	14	14	14
Фторхинолоны: / Fluoroquinolones:					
норфлоксацин / norfloxacin	10	12	12	12	12
Гликопептиды: / Glycopeptides:					
ванкомицин / vancomycin	5	12	12	12	12
Оксазолидиноны: / Oxazolidinones:					
линезолид / linezolid	10	19	19	20	20

Примечание. *Ч — чувствительные, Р — резистентные*. **Note.** *S, susceptible; R, resistant*.

Все штаммы порядка *Enterobacterales*, рода *Enterococcus* и *P. aeruginosa*, не дающие рост на соответствующих средах «CHROMagar™», не тестировались на чувствительность к антимикробным препаратам. При повторном выделении у пациентов изолятов микроорганизмов, дающих рост на средах «CHROMagar™», чувствительность к антибиотикам не определяли. Чувствительность энтеробактерий, энтерококков и синегнойной палочки к антимикробным препаратам представлена в таблицах 3–5.

E. coli типичная, с гемолитическими свойствами и лактозонегативная объединены в одну группу, так как интерпретация антибиотикочувствительности не зависит от морфологических и биохимических свойств кишечной палочки. У всех штаммов энтеробактерий, выросших

Таблица 2. Спектр видов энтеробактерий и энтерококков
Table 2. The spectrum of *Enterobacterales* and *Enterococcus spp.*

Вид микроорганизма Species	Всего штаммов Strains, in total	Без механизмов резистентности / нормобиота / не давших рост на хромогенных средах No mechanisms or resistance / normobiota / no growth onto chromogenic media	Рост на средах «CHROMagar™» Growth on CHROMagar™		
			ESBL	*KPC*	*VRE*
E. coli	25	16	9	0	–
***E. coli* гемолитическая** / Hemolytic *E. coli*	6	5	1	0	–
***E. coli* лактозонегативная** / Lactose-negative *E. coli*	7	3	4	0	–
K. pneumoniae	14	4	10	2	–
Klebsiella oxytoca	1	1	0	0	–
Morganella morganii	1	1	0	0	–
Enterobacter aerogenes	3	3	0	0	–
Enterobacter cloacae	7	3	4	0	–
Citrobacter koseri	1	0	1	0	–
Havnia alvei	2	–	2	0	–
Enterococcus spp.	30	26	–	–	4
E. faecalis	11	11	–	–	0
E. faecium	30	1	–	–	29
P. aeruginosa	7	4	–	3	–

Таблица 3. Распределение штаммов энтеробактерий по категории чувствительности
Table 3. Susceptibility of *Enterobacterales*

Антибиотик Antibiotic	*E. coli* (n=13)			*K. pneumoniae* (n=6)			*E. cloacae* (n=4)		*C. koseri* (n=1)		*H. alvei* (n=1)	
	Ч / *S*	***У-Р/У*** / *M/S-I*	***Р*** / *R*	***Ч*** / *S*	***У-Р/У*** / *M/S-I*	***Р*** / *R*	***Ч*** / *S*	***Р*** / *R*	***Ч*** / *S*	***Р*** / *R*	***Ч*** / *S*	***Р*** / *R*
Амоксициллин-клавулановая кислота Amoxicillin-clavulanic acid	7	1	5	0	0	6	0	4	0	1	0	1
Пиперациллин-тазобактам Piperacillin-tazobactam	3	0	1	2	0	2	1	0	1	0	0	1
Цефотаксим / Cefotaxime	0	0	13	0	0	6	0	4	0	1	0	1
Цефтазидим / Ceftazidime	0	0	13	0	0	6	0	4	0	1	0	1
Гентамицин / Gentamycin	6	0	7	1	0	5	2	2	0	1	1	0
Амикацин / Amikacin	12	0	1	1	2	3	2	2	0	1	1	0
Эртапенем / Ertapenem	9	0	4	2	0	4	3	1	0	1	0	1
Меропенем / Meropenem	4	0	0	4	1	1	1	0	1	0	0	1
Имипенем / Imipenem	4	0	0	4	1	1	1	0	1	0	0	1
Ципрофлоксацин / Ciprofloxacin	8	1	4	0	1	5	4	0	1	0	1	0

Примечание. *Здесь и в табл. 4, 5: Ч — чувствительные, У-Р — умеренно-резистентные, У — чувствительные при увеличенной экспозиции, Р — резистентные.*

Note. *Here and in table 4 and table 5: S, susceptible; M, moderately susceptible; S-I, susceptible, increased exposure strains; R, resistant.*

на хромогенной среде «CHROMagar™ ESBL», продукция ESBL подтверждена методом «двойных дисков»: у *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. koseri* путем использования дисков с цефтазидимом (10 мкг) и цефотаксимом (5 мкг) и диска, содержащего комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (20–10 мкг), а у энтеробактерий с индуцибельными хромосомными AmpC: *E. cloacae*, *H. alvei* в дополнение к этому определялось наличие синергизма между диском цефепима (30 мкг) и диском, содержащим комбинацию амоксициллина с клавулановой кислотой (20–10 мкг) [12]. Два штамма *K. pneumoniae*, резистентных к карбапенемам и давших рост на среде «CHROMagar™ KPC», продуцировали ESBL и выросли на среде «CHROMagar™ ESBL». Резистентность к карбапенемам у продуцентов ESBL описана также рядом исследователей и может быть связана с комбинацией продукции ESBL и снижением проницаемости внешней мембраны [3].

При определении чувствительности к карбапенемам у представителей порядка *Enterobacterales* диско-диффузионным методом в первую очередь тестировали эртапенем как наиболее чувствительный к карбапенемазам антибиотик этой группы, но данный антимикробный препарат

Таблица 4. Распределение штаммов энтерококков по категории чувствительности

Table 4. Susceptibility of *Enterococci*

Антибиотик Antibiotic	*E. faecium* (n=16)		*Enterococcus spp.* (n=3)	
	Ч/S	*P/R*	*Ч/S*	*P/R*
Ампициллин / Ampicillin	0	16	0	3
Гентамицин / Gentamycin	0	16	0	3
Стрептомицин / Streptomycin	12	4	3	–
Норфлоксацин / Norfloxacin	1	15	0	3
Ванкомицин / Vancomycin	0	16	0	3
Линезолид / Linezolid	16	0	3	0

Таблица 5. Распределение штаммов *P. aeruginosa* по категории чувствительности (n=3)

Table 5. Susceptibility of *P. aeruginosa*

Антибиотик Antibiotic	*Ч/S*	*У-P/У/M/S-I*	*P/R*
Пиперациллин-тазобактам Piperacillin-tazobactam	1	1	1
Цефтазидим / Ceftazidime	1	0	2
Амикацин / Amikacin	2	0	1
Меропенем / Meropenem	0	0	3
Имипенем / Imipenem	0	0	3
Ципрофлоксацин Ciprofloxacin	3	0	0

обладает меньшей специфичностью, поэтому изоляты, обладающие ESBL и AmpC, могут проявлять устойчивость к нему и в отсутствие карбапенемаз [12]. При выявлении умеренной резистентности или резистентности к эртапенему определялась чувствительность к меропенему и имипенему, для обнаружения карбапенемаз класса А ставили дополнительно диск с пиперациллином-тазобактамом, а также проводили CIM-тест. По результатам нашего исследования, если штамм энтеробактерий был только резистентен к эртапенему, он не давал роста на среде «CHROMagar™ KPC». Только у одного штамма *K. pneumoniae* CIM-тест был положительный, и он был резистентен к имипенему, меропенему, эртапенему, пиперациллину-тазобактаму, в данном случае, скорее всего, имела место продукция карбапенемаз класса А. У второго штамма *K. pneumoniae* CIM-тест был отрицательный, он резистентен к эртапенему, пиперациллину-тазобактаму и чувствителен при увеличенной экспозиции (ранее считался умеренно-резистентным) к имипенему и меропенему, скорее всего, в данном случае продукции карбапенемаз не было, а было снижение проницаемости внешней мембраны или имел место другой механизм [3]. Все остальные штаммы энтеробактерий, резистентные к эртапенему, были чувствительны к меропенему и имипенему, CIM-тест отрицателен.

Интересным представляется изолят *H. alvei*, резистентный к имипенему, меропенему, эртапенему, пиперациллину-тазобактаму, при этом, скорее всего, имели место продуцируемые карбапенемазы класса А. Культура не дала роста на среде «CHROMagar™ KPC», но согласно инструкции к данной среде она рассчитана на карбапенем-резистентные штаммы *E. coli*, группу KEC (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Citrobacter*), *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Stenotrophomonas*. У *H. alvei* CIM-тест отрицательный. Данный штамм был тестирован на гены резистентности методом ПЦР в реальном времени. Использованными нами ПЦР-наборами не определены гены резистентности: VIM, IMP, NDM, KPC, OXA-48, 162. Ни один фенотипический метод не обладает 100% чувствительностью. По данным литературы, чувствительность CIM-теста составляет 82% [13, 14]. Существует модификация CIM-теста, разработанная с целью повышения его чувствительности, когда при приготовлении суспензии тестируемого изолята стерильную дистиллированную воду или 0,9% физиологический раствор заменяют на триптиказо-соевый бульон, что, с одной стороны, повышает чувствительность до 93%, но, с другой стороны, удорожает методику, поэтому она не используется в рутинной практике [14]. Наличие умеренно активных ферментов (карбапенемаз), в частности типа OXA-48, снижает чувствительность их определения [14]. Кроме того, при постановке CIM-теста необходимо строгое соблюдение методики — 24-часовое тестирование культуры и контрольных штаммов. В настоящее время «золотым стандартом» обнаружения продуцентов карбапенемаз являются молекулярные методы [14]. Однако разрешенные к применению в нашей стране ПЦР-наборы не включают весь спектр генов, ответственных за выработку карбапенемаз различных классов, поэтому точный механизм резистентности к карбапенемам у *H. alvei* выяснить не удалось.

В нашем исследовании колонизация кишечного тракта энтеробактериями с продукцией ESBL выявлена у 17 (25,8%) пациентов. Доминирующими представителями были *E. coli* (44,8% — 13 штаммов) и *K. pneumoniae* (34,5% — 10 штаммов). У 5 (7,6%) детей выделены одновременно два и более штаммов, продуцирующих ESBL: *E. coli* + *K. pneumoniae* (n=2); *E. coli* + *E. cloacae* (n=2); *E. coli* + *K. pneumoniae* + *E. cloacae* (n=1).

Существует два типа ванкомицин-резистентности. Первый тип, когда бактерия несет гены резистентности (главным образом типа VanC, а также VanD, VanE, VanF и т. д.), характерен для *Enterococcus gallinarum*, *Enterococcus casseliflavus* и *Enterococcus flavescens*, уровень резистентности в этом случае низкий. При втором типе имеет место приобретенная резистентность (типы VanA и VanB), часто обнаруживаемая у *E. faecium* и *E. faecalis*. Поэтому, чтобы вовремя обнаружить резистентные штаммы и предотвратить распространение резистентности, крайне важно детектировать VRE и дифференцировать их от других энтерококков.

В нашем исследовании колонизация кишечного тракта ванкомицин-резистентными энтерококками, преимущественно *E. faecium*, выявлена у 18 (27,3%) пациентов. У 9 (13,6%) пациентов обнаруживался ванкомицин-резистентный энтерококк и энтеробактерия с продукцией ESBL.

У всех протестированных штаммов *P. aeruginosa* (n=3) продукция карбапенемазы фенотипическим методом (CIM) не выявлена, что, скорее, свидетельствует о других механизмах резистентности к карбапенемам.

Часто штаммы грамотрицательных бактерий имеют фенотип множественной резистентности к антимикробным препаратам (multiple drug resistanc, MDR), как минимум к трем препаратам, относящимся к различным категориям/классам антимикробных препаратов [15]. В нашем исследовании такие штаммы были среди *E. coli* (n=1), *K. pneumoniae* (n=3), *P. aeruginosa* (n=1).

Несмотря на значительные успехи, достигнутые в онкогематологии, инфекционные осложнения остаются одной из причин, ухудшающих прогноз при оказании высокотехнологичной помощи. В связи с этим необходима система надзора за ведущими возбудителями госпитальных инфекций и их резистентностью к антимикробным препаратам — микробиологический мониторинг, который позволит: 1) своевременно выявлять госпитальные штаммы микроорганизмов и разрабатывать стратегию и тактику борьбы с ними; 2) своевременно корректировать лекарственный формуляр на основе организации рационального взаимодействия клинических фармакологов, сотрудников лаборатории клинической микробиологии и госпитальных эпидемиологов; 3) активно выявлять пациентов с риском инфицирования, связанного с оказанием медицинской помощи.

Заключение

Таким образом, на основании фенотипических и молекулярно-генетических исследований штаммов со слизистой толстого кишечника от пациентов, находящихся на лечении в онкогематологическом центре, практически у каждого 4-го (25,8–27,3%) определялась колонизация слизистой оболочки кишечника микроорганизмом с маркером устойчивости, и почти у каждого 7-го (13,6%) больного обнаружено 2 микроорганизма с маркерами резистентности. Среди энтеробактерий преобладали *E. coli* и *K. pneumoniae*, среди энтерококков — *E. faecium*. Применение хромогенных сред для исследования образцов со слизистой кишечника позволило сделать заключение о наличии микроорганизмов с соответствующим маркером резистентности уже через 24 ч от момента поступления образцов в лабораторию. Информирование онкологов о колонизации резистентными бактериями слизистой кишечника позволяет корректировать назначение антибактериальной терапии на различных этапах лечения, в т. ч. у больных, перенесших трансплантацию костного мозга.

Литература

1. Кафтырева Л.А., Зуева Л.П., Колосовская Е.Н. и др. Принципы организации мониторирования устойчивости ведущих возбудителей инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, к антимикробным препаратам в лечебно-профилактических медицинских организациях здравоохранения. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2014.
2. Гончаров А.Е., Зуева Л.П., Колоджиева В.В. и др. Молекулярно-генетический мониторинг в системе эпидемиологического надзора за инфекциями, связанными с оказанием медицинской помощи. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2014.
3. Шилова А.Н., Ильина В.Н., Субботовская А.И. и др. Характеристика энтеробактерий с множественной резистентностью, колонизирующих кишечный тракт у детей раннего возраста с врожденными пороками сердца при поступлении в кардиохирургический стационар. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2016;18(1):68–74.
4. Клясова Г.А., Коробова А.Г., Фролова И.Н. и др. Детекция энтеробактерий с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра у больных острыми миелоидными лейкозами и лимфомами при поступлении в стационар. Гематология и трансфузиология. 2016;61(1):25–32.
5. Федорова А.В., Клясова Г.А. Использование селективной хромогенной среды для детекции ванкомицинрезистентных энтерококков. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018;20(1):55–61. DOI: 10.36488/cmac.2018.1.55-61.
6. Коробова А.Г., Клясова Г.А. Энтеробактерии с продукцией β-лактамаз расширенного спектра: источники инфицирования и значение колонизации слизистой оболочки кишечника у больных гемобластозами. Гематология и трансфузиология. 2018 63 (2):174–183.
7. Коробова А.Г. Мониторинг энтеробактерий с продукцией бета-лактамаз расширенного спектра, выделенных у больных с гемобластозами при химиотерапии: дис. … канд. мед. наук. М.; 2018.
8. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания 4.2.2039–05. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2005.
9. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии. Клинические рекомендации. М.; 2018.
10. Европейский комитет по определению чувствительности к антимикробным препаратам. Таблицы пограничных значений для интерпретации значений МПК и диаметров зон подавления роста. Версия 10.0, 2020. (Электронный ресурс.) URL: http://www.eucast.org. (дата обращения: 21.05.2020).
11. Zwaluw K., Haan A., Pluister G.N. et al. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost alternative for Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram Negative Rjds. PLos One. 2015;10(3):e0123690. DOI: 10.1371/journal.pone.0123690.
12. Руководство EUCAST по выявлению механизмов резистентности и резистентности, имеющей особое клиническое и/или эпидемиологическое значение. Версия 2.0, 2017. [EUCAST Guidelines for the identification of resistance and resistance mechanisms of particular clinical and / or epidemiological significance. Version 2.0, 2017 (in Russ.)].
13. Гаязова Д. Выявление микроорганизмов, продуцирующих карбапенемазы. (Электронный ресурс.) URL: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/000/prezentatsii-/prezentatsii-samara/%D0%93%D0%B0%D1%8F%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0%B0.pdf (дата обращения: 21.05.2020).
14. Попов Д.А. Сравнительная характеристика современных методов определения продукции карбапенемаз. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия; 2019;21(2):125–133. DOI: 10.36488/cmac.2019.2.125-133.
15. Полищук А.Г., Якубович Е.И., Полухина О.В. и др. Карбапенемазопродуцирующие грамотрицательные бактерии в специализированном стационаре ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Санкт-Петербурга». Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2017;19(3):235–242.

References

1. Kaftyreva L.A., Zueva L.P., Kolosovskaya E.N. et al. The principles of monitoring the resistance of leading pathogens of infections associated with the provision of medical care to antimicrobial agents in medical and preventive health care organizations. Federal clinical guidelines. M.; 2014 (in Russ.).
2. Goncharov A.E., Zueva L.P., Kolodzhieva V.V. et al. Molecular genetics monitoring in the system of epidemiological surveillance of infections associated with the provision of medical care. Federal clinical guidelines. M.; 2014 (in Russ.).
3. Shilova A.N., Ilyina V.N., Subbotovskaya A.I. et al. Characterization of enterobacteria with multiple resistance colonizing the intestinal tract in young children with congenital heart defects upon admission to a cardiosurgical hospital. Clinical microbiology and antimicrobial chemotherapy. 2016;18(1):68–74 (in Russ.).
4. Klyasova G.A., Korobova A.G., Frolova I.N. et al. Detection of enterobacteria with the production of extended-spectrum beta-lactamases in patients with acute myeloid leukemia and lymphomas upon admission to the hospital. Hematology and transfusiology. 2016;61(1):25–32 (in Russ.).

5. Fedorova A.V., Klyasova G.A. The use of selective chromogenic medium for the detection of vancomycin-resistant enterococci. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2018;20(1):55–61 (in Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2018.1.55-61.
6. Korobova A.G., Klyasova G.A. Enterobacteria with the production of extended-spectrum β-lactamases: sources of infection and the importance of colonization of the intestinal mucosa in patients with hemoblastoses. Hematology and transfusiology. 2018;63(2):174–183 (in Russ.).
7. Korobova A.G. Monitoring of enterobacteria with the production of extended-spectrum beta-lactamases isolated in patients with hemoblastoses during chemotherapy: Thesis. M.; 2018 (in Russ.).
8. The technique of collecting and transporting biomaterials in microbiological laboratories. Guidelines 4.2.2039–05. M.: Federal Center for Sanitary Inspection of the Ministry of Health of Russia; 2005 (in Russ.).
9. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. Interregional Association of Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. Clinical recommendations. M.; 2018 (in Russ.).
10. European Committee for the Determination of Antimicrobial Susceptibility. Tables of boundary values for the interpretation of IPC values and diameters of zones of growth suppression. Version 10.0, 2020. (Electronic resource.) URL: http://www.eucast.org (access date: 05.21.2020 (in Russ.).
11. Zwaluw K., Haan A., Pluister G.N. et al. The Carbapenem Inactivation Method (CIM), a Simple and Low-Cost alternative for Carba NP Test to Assess Phenotypic Carbapenemase Activity in Gram Negative Rjds. PLos One. 2015;10(3):e0123690. DOI: 10.1371/journal.pone.0123690.
12. EUCAST Guidelines for the identification of resistance and resistance mechanisms of particular clinical and / or epidemiological significance. Version 2.0, 2017 (in Russ.).
13. Gayazova D. Identification of microorganisms producing carbapenemase. (Electronic resource.) URL: https://fedlab.ru/upload/medialibrary/000/prezentatsii-/prezentatsii-samara/%D0%93%D0%B0%D1%8F%D0%B7%D0%BE%D0%B2%D0% B0.pdf (access date: 05.21.2020) (in Russ.).
14. Popov D.A. Comparative characteristics of modern methods for determining the production of carbapenemases. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2019;21(2):125–133 (in Russ.). DOI: 10.36488/cmac.2019.2.125-133.
15. Polishchuk A.G., Yakubovich E.I., Polukhina O.V. et al. Carbapenemase-producing gram-negative bacteria in a specialized hospital of St. Petersburg Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2017;19(3):235–242 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Боронина Любовь Григорьевна — *д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д.3; секретарь научного отдела ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д.32. ORCID iD 0000-0003-0152-962X.*
Саматова Елена Валерьевна — *к.м.н., врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д.32. ORCID iD 0000-0003-3154-6201.*
Кукушкина Марина Павловна — *заведующая лабораторией клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д.32; ORCID iD 0000-0003-1980-9099.*
Панова Светлана Анатольевна — *врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д.32; ORCID iD 0000-0003-4347-0929.*
Устюгова Светлана Сергеевна — *врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д.32; ORCID iD 0000-0002-0053-4884.*
Асновская Анна Геннадьевна — *врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д.32. ORCID iD 0000-0003-1649-1310.*
Контактная информация: *Саматова Елена Валерьевна, e-mail: lavrinenko@eka-net.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *02.07.2020, поступила* **после рецензирования** *27.07.2020,* **принята в печать** *19.08.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:
Lyubov' G. Boronina — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics & Bacteriology, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; secretary of the Scientific Division, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0152-962X.*
Elena V. Samatova — *Cand. of Sci. (Med.), bacteriologist of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3154-6201.*
Marina P. Kukushkina — *Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1980-9099.*
Svetlana A. Panova — *bacteriologist of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4347-0929.*
Svetlana S. Ustyugova — *bacteriologist of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0053-4884.*
Anna G. Asnovskaya — *bacteriologist of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1649-1310.*

Contact information: *Elena V. Samatova, e-mail: lavrinenko@eka-net.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *02.07.2020,* **revised** *27.07.2020,* **accepted** *19.08.2020.*

СВЕЖИЙ ПОДХОД

сайт для практикующих врачей

www.RMJ.ru

Полные тексты статей по заболеваниям всех органов и систем у детей и взрослых.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-98-102

Эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей

Н.А. Семенова, Е.А. Шестопалова, С.И. Куцев

ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: *изучить эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей.*

Материал и методы: *проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование. В исследование включены 5 пациентов в возрасте 35±14 мес. с установленным диагнозом «нарушение обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью». Назначение и коррекцию диетотерапии с использованием исследуемого продукта (ИП) «Моноген» проводили после анализа фактического питания. Определяли физическое развитие, динамику неврологического статуса, уровни специфических ацилкарнитинов в крови (C16-OH, C18-OH, C18:1-OH, C14:1, C14). Переносимость продукта оценивали по частоте и тяжести нежелательных явлений, в т. ч. аллергических реакций, а также наличию изменений показателей жизненно важных функций в сравнении с исходным уровнем. С помощью анкеты анализировали удовлетворенность врачом и родителями пациентов проводимой терапией.*

Результаты исследования: *на протяжении всего исследования (30±2 дня) все пациенты успешно принимали ИП «Моноген». Во всех случаях уровень ацилкарнитинов находился в пределах нормальных значений. Диспепсических явлений, аллергических реакций, изменений в соматическом и неврологическом статусе в ходе исследования не зарегистрировано. Физическое развитие детей соответствовало нормальным средневозрастным значениям. Родители детей и врачи были полностью удовлетворены результатом применения ИП «Моноген».*

Заключение: *в результате проведенной работы показана высокая клиническая эффективность ИП «Моноген» для диетического лечебного питания детей с нарушениями обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *нарушения окисления длинноцепочечных жирных кислот, β-окисление жирных кислот, дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы, биаллельная мутация, ацилкарнитины, лечебное питание.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Семенова Н.А., Шестопалова Е.А., Куцев С.И. Эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):98–102. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-98-102.*

Efficacy and tolerability of a specialized dietary therapeutic product in long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders in children

N.A. Semenova, E.A. Shestopalova, S.I. Kutsev

Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: *to assess the efficacy and tolerability of a specialized dietary therapeutic product in long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders in children.*

Patients and Methods: *this open-label prospective uncontrolled study enrolled 5 children aged 35 ± 14 months who were diagnosed with long-chain and very long-chain fatty acid metab-olism disorders. Diet therapy using the tested product ("Monogen") was prescribed and corrected after the analysis of actual diet. Physical development and neurological status were evaluated, blood levels of specific acyl-carnitines (C16-OH, C18-OH, C18:1-OH, C14:1, C14) were measured. Tolerability was assessed by the rate and severity of adverse events (including allergic reactions) and the changes in vital functions compared to baseline. Patient and doctor satisfaction was evaluated using a questionnaire.*

Results: *children received the tested product throughout the study (30±2 days). The lev-els of acyl-carnitines were within normal ranges in all children. No dyspepsia, allergic reactions, somatic dysfunction, or neurological deviations were reported. Physical exam consistently fell in the range of normal for age. Parents and doctors were fully satisfied with the tested product ("Monogen").*

Conclusions: *"Monogen" is highly effective for therapeutic feeding of children with long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders.*

KEYWORDS: *long-chain fatty acid oxidation disorders, β-oxidation of fatty acids, long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency, biallelic mutation, therapeutic feeding.*

FOR CITATION: *Semenova N.A., Shestopalova E.A., Kutsev S.I. Efficacy and tolerability of a specialized dietary therapeutic product in long-chain and very long-chain fatty acid metabolism disorders in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):98–102. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-98-102.*

Введение

Наследственные нарушения окисления жирных кислот (МКБ-10: Е71.3) — группа наследственных ферментопатий, обусловленных биаллельными мутациями в генах, кодирующих энзимы каскада митохондриального β-окисления жирных кислот. Клинические проявления заболеваний этой группы крайне вариабельны. С точки зрения патогенеза недостаточная продукция кетоновых тел в сочетании с ингибированием глюконеогенеза, из-за низкого уровня ацил-КоА, во время катаболических состояний (голодание, инфекции и т. д.) может вызывать типичные проявления в виде гипокетотической гипогликемии, сопровождающейся симптомами печеночной недостаточности и гипераммониемией. Дебют заболевания, как правило, происходит в позднем младенчестве. Накопление токсичных длинноцепочечных ацилкарнитинов, особенно при нарушениях окисления длинноцепочечных жирных кислот, может вызвать тяжелый неонатальный лактат-ацидоз, кардиомиопатию и гепатопатию. Более мягкие формы могут дебютировать в позднем возрасте патологией скелетных мышц в виде мышечной слабости, болей и рецидивирующего рабдомиолиза [1].

К заболеваниям с нарушением окисления жирных кислот относят ряд редких нозологических форм (их частота составляет от 1–9:100 000 до 1:1 000 000 новорожденных):

- дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью (deficiency of long-chain 3-hydroxyl-CoA dehydrogenase, LCHAD) — наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное биаллельными мутациями в гене *HADHA*, характеризующееся ранней кардиомиопатией, гипогликемией, нейропатией, пигментной дегенерацией сетчатки и, иногда, внезапной смертью;
- недостаточность митохондриального трифункционального белка (mitochondrial trifunctional protein deficiency, MTPD) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное биаллельными мутациями в генах *HADHA* и *HADHB*. Выделяют следующие клинические формы: неонатальную кардиомиопатическую, неонатальную с поражением печени и легкую с поздней манифестацией и преимущественным поражением скелетных мышц;
- дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (deficiency of very long-chain acyl-CoA dehydrogenase, VLCAD) — редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное мутациями гена *ACADVL*. Клинически это заболевание можно разделить на 3 формы: 1) тяжелую раннюю форму с высокой частотой кардиомиопатии и высокой смертностью; 2) промежуточную форму с началом в детском возрасте, обычно с гипокетотической гипогликемией и более благоприятным исходом; 3) взрослую миопатическую форму с изолированным поражением скелетных мышц, рабдомиолизом и миоглобинурией, которая наблюдается после физической нагрузки или голодания;
- дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы I, II (carnitine palmitoyltransferase I, II deficiency, CPT I, II) — аутосомно-рецессивные заболевания, обусловленные биаллельными мутациями в генах *CPTI* и *CPTII*. Выделяют генерализованную младенческую и мышечную формы. Генерализованная младенческая форма дебютирует в неонатальном периоде или на первом году жизни. У больных с летальной неонатальной формой наблюдаются респираторный дистресс-синдром, кардиомегалия, гепатомегалия, печеночная недостаточность. Мышечная форма манифестирует приступами мышечных болей, мышечной слабости и миоглобинурией как реакцией на физическую нагрузку;
- дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (carnitine-acylcarnitine translocase deficiency, CACTD) — аутосомно-рецессивное заболевание, обусловленное биаллельными мутациями в гене *SLC25A20*. Клинические симптомы заболевания включают неврологические нарушения, кардиомиопатию, нарушение сердечного ритма, миопатию и гепатопатию. Дебют заболевания приходится, как правило, на неонатальный возраст с быстро прогрессирующим ухудшением состояния и высокой смертностью. Редко встречаются более поздние, мягкие клинические формы [2].

Основными методами лабораторной диагностики этих заболеваний являются физико-химические: тандемная масс-спектрометрия (МС/МС) с определением уровня специфических ацилкарнитинов и общего карнитина, а также газовая хроматография мочи с определением в ней концентрации дикарбоновых кислот [1, 3].

Для подтверждения диагноза и проведения медико-генетического консультирования выполняется молекулярно-генетическое исследование.

Терапия пациентов с наследственным нарушением обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью носит комплексный характер. Она основана, главным образом, на коррекции метаболических нарушений с помощью диеты. Важной задачей диетотерапии являются профилактика голодания, предупреждение гипогликемии и минимально допустимое снижение поступления с пищей патогенетически значимых жирных кислот (в данном случае жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью) и их источников [1, 3, 4].

Всем пациентам независимо от возраста необходим индивидуальный рацион, желательно с использованием специализированных смесей с жировым компонентом, представленным среднецепочечными триглицеридами, в т. ч. продукт «Моногen» [4].

Исследуемый продукт (ИП) «Моногen» предназначен для диетического лечебного питания при нарушениях, требующих снижения потребления длинноцепочечных триглицеридов (ДЦТ) и высокого уровня потребления среднецепочечных триглицеридов (СЦТ), таких как дефекты окисления длинноцепочечных жирных кислот: недостаточность длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (LCHAD), недостаточность митохондриального трифункционального белка (MTPD), недостаточность очень длинноцепочечной ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот (VLCAD), дефицит карнитин-пальмитоилтрансферазы I, II (CPT I, II), дефицит карнитин-ацилкарнитинтранслоказы (CACT).

Продукт «Моногen» — полноценная по составу сухая смесь, содержащая сывороточные белки, с низким содержанием ДЦТ и высоким содержанием среднецепочечных триглицеридов.

Цель исследования: оценить эффективность и переносимость специализированного продукта диетического

лечебного питания «Моногеном» при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей.

Материал и методы

На базе ФГБНУ «МГНЦ» в амбулаторных условиях проведено открытое проспективное неконтролируемое исследование.

В исследование включены 5 девочек с подтвержденным диагнозом «нарушение митохондриального β-окисления жирных кислот». У одной девочки диагностирован дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью, обусловленный биаллельными мутациями в гене *ACADVL*, у четырех — дефицит ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью, обусловленный биаллельными мутациями в гене *HADHA*.

Родители или иные законные представители детей предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Возраст детей на момент включения в исследование в среднем составил 35±14 мес. (от 14 до 49 мес.). Родились доношенными четыре девочки, одна девочка родилась на сроке 30 нед. с антропометрическими показателями, соответствующими гестационному возрасту. Средняя масса доношенных детей при рождении составила 2840±417 г, длина тела — 48±2,38 см. Первые признаки заболевания у двоих детей появились в первые сутки жизни, еще у двоих — в 7 мес. Одной девочке диагноз установлен на доклинический стадии по результатам расширенного неонатального скрининга, проводимого в г. Москве. Среди симптомов заболевания отмечались трудности вскармливания (n=1), мышечная гипотония (n=1), судороги (n=2), летаргия (n=2) вплоть до комы (n=1), гипогликемия (n=4). Снижение уровня глюкозы крови было выраженным — до 0,5±0,12 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л). У одного ребенка диагностирована кардиомиопатия.

При проведении МС/МС выявлено повышение уровня специфических ацилкарнитинов: у четырех детей с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью были повышены: C16-OH до 0,65±0,45 мкМ/л (норма 0–0,18 мкМ/л), C18-OH до 0,64±0,47 мкМ/л (норма 0–0,18 мкМ/л) и C18:1-OH до 0,88±0,41 мкМ/л (норма 0–0,18 мкМ/л). У ребенка с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью было повышено содержание C14:1 до 2,806 мкМ/л (норма 0–0,41 мкМ/л) и C14 до 1,19 мкМ/л (норма 0–0,515 мкМ/л).

Диагноз детям был установлен в короткие сроки, в среднем не более 3 нед. после появления симптомов заболевания, и подтвержден молекулярно-генетическим методом. Патогенетическая терапия была начата сразу после установления диагноза.

Для оценки эффективности ИП определяли уровни специфических ацилкарнитинов в крови. Оценка переносимости основывалась на частоте и тяжести развившихся в ходе исследования нежелательных явлений, в т. ч. аллергических реакций, а также наличии изменений показателей жизненно важных функций в сравнении с исходным уровнем. Анализировалась удовлетворенность врачом и родителями пациентов проводимой терапией с помощью анкетирования.

Длительность исследования составила 30±2 дня, за это время было предусмотрено два визита к врачу-исследователю: визит 1 — включение в исследование; визит 2 — через 30 дней (дополнительные визиты назначались по показаниям). В ходе визитов проводили сбор информации (жалобы, анамнез, данные физикального осмотра с оценкой физического развития, анализ медицинской документации), а также определяли уровень ацилкарнитинов в крови.

Сбор и анализ жалоб, анамнеза жизни и заболевания проводили путем непосредственного опроса пациентов или их родителей, изучения медицинской документации (историй болезни, амбулаторных карт и пр.). Оценка соматического статуса включала в себя осмотр с анализом общего состояния и самочувствия пациентов, состояния слизистого и кожного покровов, функций отдельных органов и систем: сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыводящей, желудочно-кишечного тракта и др. Оценивали наличие/отсутствие диспепсических явлений, аллергических реакций, отказов от употребления ИП.

Анализ физического развития проводили с использованием модулей программы WHO Anthroplus 2009 на основании оценки антропометрических показателей, массы и длины тела, которые измеряли с помощью стандартизированных электронных весов и ростомеров. Показатели Z-scores массы тела к возрасту, длины тела к возрасту оценивали перед началом диетического лечения и на фоне диетического лечения ИП. Оценка физического развития наблюдаемых пациентов базировалась на диагностике отклонений величин антропометрических показателей от медианы стандартной популяции (Z-scores). Согласно стандартам WHO Anthroplus 2009 средневозрастными показателями Z-score массы и длины тела считали показатели в пределах ±2SD (standard deviation — стандартное отклонение).

Оценку неврологического статуса и психомоторного развития выполняли по методикам, используемым для определения уровня эмоционального, психического, моторного, речевого развития детей [5].

Детям при первом визите был выдан ИП в количестве, необходимом на весь период исследования.

Расчет питания осуществляли в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России [4]. Для назначения и коррекции диетотерапии проводили анализ фактического питания, включая режим питания, разовый и суточный объем, характеристику съеденной пищи. Оценивали пищевую ценность лечебных рационов с подсчетом основных нутриентов (белков, жиров и углеводов). Сравнение проводили с Нормами физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации.

Определение уровней специфических ацилкарнитинов крови проводили дважды: до начала лечения и при его завершении. Для анализа использовали периферическую кровь, взятую на карточку-фильтр (форма № 903). Забор образцов крови осуществляли утром натощак не ранее чем через 3 ч после еды. Анализ осуществлялся методом МС/МС.

Удовлетворенность врачом и пациентом (родителем) результатами диетотерапии оценивали методом анкетирования с помощью 5-балльной шкалы, в которой 1 балл соответствует оценке «Полностью неудовлетворен», а 5 — оценке «Полностью удовлетворен». Основными критерия-

ми оценки были: удовлетворенность проводимым лечением, удовлетворенность быстротой уменьшения симптомов и удовлетворенность общим состоянием здоровья на фоне проводимого лечения. Суммировались баллы по трем критериям, максимальный балл соответствовал 15, минимальный — 3.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки и пакета компьютерных программ Statistica, Microsoft office. Показатели представлены в виде средней (M) и стандартного отклонения (SD). Достоверность различий между группами определяли с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

В связи с расширением неонатального скрининга огромное значение имеет и расширение нутритивных возможностей в педиатрической практике для проведения специализированной диетотерапии детей с нарушениями обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью. Известно, что дети с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью нуждаются в дополнительной дотации СЦТ, и в рационе на них должно приходиться около 15–25% от общего количества калорий [6, 7]. Обычные смеси, предназначенные для питания детей с нарушениями функционирования желудочно-кишечного тракта и обогащенные СЦТ, не могут обеспечить необходимую потребность при нарушениях митохондриального β-окисления жирных кислот. Это первое исследование по оценке эффективности и переносимости специализированного продукта «Моногген» при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей.

В связи с низкой частотой заболеваний данной группы в исследование было включено лишь небольшое число пациентов.

На протяжении 30±2 дня все пациенты успешно принимали ИП. Диспепсических явлений, нарушений стула, аллергических реакций и других нежелательных явлений в ходе всего исследования не зарегистрировано ни у одного ребенка. Несколько улучшились показатели физического развития: Z-score массы тела к возрасту на визите 1 составил -0,24±1,52 SD, на визите 2 — -0,08±1,48 SD; Z-score роста к возрасту — -1,13±1,39 и -0,81±1,53 соответственно.

Отрицательной динамики показателей соматического и неврологического статуса не было ни в одном наблюдении. У одной девочки купировались срыгивания, отмеченные на визите 1.

Уровень глюкозы крови до и после назначения ИП был нормальным и составил соответственно 4,26±0,42 ммоль/л и 4,52±0,38 ммоль/л (норма 3,3–5,5 ммоль/л). Показатель pH крови находился в пределах референсных значений значений.

Со стороны специфических биохимических маркеров (ацилкарнитинов) у детей с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью установлено некоторое снижение средних величин, все показатели находились в пределах допустимых значений (табл. 1). При сравнении этих показателей в начале исследования и при его завершении статистически значимого различия не получено ($p=0,5$). Это обусловлено тем, что дети и до включения в исследование получали ИП, но нерегулярно.

У ребенка с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью концентрация C14:1 на визите 1 составила 0,4 мкМ/л, на визите 2 — 0,19 мкМ/л (норма 0–0,41 мкМ/л); концентрация C14:1 оставалась в норме и составила 0,19 мкМ/л (норма 0–0,515 мкМ/л) до и после применения ИП.

Жесткое ограничение в рационе ДЦТ может привести к их дефициту и развитию патологии сетчатки. В связи с этим ИП содержит эссенциальные жирные кислоты, чтобы обеспечить физиологическую потребность в них. Ни у одного пациента патологии сетчатки выявлено не было.

Удовлетворенность родителей (законных представителей) детей и врача проводимым лечением соответствовала высоким показателям (14,4±0,89 и 13,4±2,19 балла соответственно).

Заключение

Настоящее исследование показало высокую клиническую эффективность и переносимость специализированного продукта диетического лечебного питания «Моногген» при нарушениях обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью у детей, что выразилось в снижении уровней специфических ацилкарнитинов после начала лечения и поддержании их в пределах безопасных значений. Нежелательных явлений не возникло ни у одного ребенка. Физическое развитие пациентов соответствовало средневозрастным показателям. Более того, показана высокая удовлетворенность проводимой терапией как со стороны родителей (законных представителей) детей, так и со стороны врача. Таким образом, ИП «Моногген» полностью соответствует требованиям к диетотерапии больных детей, страдающих наследственными нарушениями обмена жирных кислот с длинной и очень длинной углеродной цепью, и может быть рекомендован для включения в схемы их лечения.

Таблица 1. Показатели уровня ацилкарнитинов у детей с дефицитом ацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот с длинной углеродной цепью

Table 1. The levels of acyl-carnitines in children with long-chain acyl-coA dehydrogenase deficiency

Показатель / Parameter	**Норма** / Normals	**При диагностике** / Baseline	**Визит 1** / Visit 1	**Визит 2** / Visit 2
C16-OH, мкМ/л / C16-OH, μmole/l	0–0,18	0,65±0,45	0,18±0,01	0,15±0,04
C18-OH, мкМ/л / C18-OH, μmole/l	0–0,18	0,64±0,47	0,19±0,11	0,18±0,05
C18:1-OH, мкМ/л / C18:1-OH, μmole/l	0–0,18	0,88±0,41	0,22±0,21	0,16±0,15

Литература

1. Михайлова С.В., Захарова Е.Ю., Петрухин А.С. Нейрометаболические заболевания у детей и подростков: диагностика и подходы к лечению. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра; 2019.
2. Iacobazzi V., Pasquali M., Singh R. et al. Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. Am J Med Genet. 2004;126A(2):150–155. DOI: 10.1002/ajmg.a.20573.
3. Fernandes J., Saudubray J.-M., van den Berghe G., Walter J.H. (Eds.). Inborn Metabolic Diseases. Fourth, Revised Edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2000.
4. Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью у детей. Клинические рекомендации. М.; 2016.
5. Журба Л.Т., Мастюкова Е.М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М.: Медицина; 1981.
6. Spiekerkoetter U., Bastin J., Gillingham M. et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. J Inherit Metab Dis. 2010;33:555–561. DOI: 10.1007/s10545-010-9188-1.
7. Rohr F., van Calcar S. Genetic metabolic international guidelines for VLCADD, 2008. (Electronic resource.) URL: www.gmdi.org. (access date: 12.10.2020).

References

1. Mikhailova S.V., Zakharova E.Yu., Petrukhin A.S. Neurometabolic diseases in children and adolescents: diagnosis and treatment approaches. 2nd ed. M.: Litterra; 2019 (in Russ.).
2. Iacobazzi V., Pasquali M., Singh R. et al. Response to therapy in carnitine/acylcarnitine translocase (CACT) deficiency due to a novel missense mutation. Am J Med Genet. 2004;126A(2):150–155. DOI: 10.1002/ajmg.a.20573.
3. Fernandes J., Saudubray J.-M., van den Berghe G., Walter J.H. (Eds.). Inborn Metabolic Diseases. Fourth, Revised Edition. Springer Medizin Verlag Heidelberg; 2006.
4. Deficiency of acyl-CoA dehydrogenase of fatty acids with a very long carbon chain in children. Clinical guidelines. M.; 2016 (in Russ.).
5. Zhurba L.T., Mastyukova E.M. Violation of the psychomotor development of children in the first year of life. M.: Medicine; 1981 (in Russ.).
6. Spiekerkoetter U., Bastin J., Gillingham M. et al. Current issues regarding treatment of mitochondrial fatty acid oxidation disorders. J Inherit Metab Dis. 2010;33:555–561. DOI: 10.1007/s10545-010-9188-1.
7. Rohr F., van Calcar S. Genetic metabolic international guidelines for VLCADD, 2008. (Electronic resource.) URL: www.gmdi.org. (access date: 10.12.2020).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Наталия Александровна Семенова — *к.м.н., врач-генетик высшей категории, старший научный сотрудник ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7041-045X.*

Елена Андреевна Шестопалова — *врач-генетик высшей категории ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2151-6025.*

Сергей Иванович Куцев — *д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.*

Контактная информация: *Семенова Наталия Александровна, e-mail: Semenova@med-gen.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов***: исследование проведено при поддержке компании Nutricia.* **Статья поступила** *10.11.2020, поступила* **после рецензирования** *03.12.2020,* **принята в печать** *28.12.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:

Nataliya A. Semenova — *Cand. of Sci. (Med.), geneticist of the highest category, senior researcher of the Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7041-045X.*

Elena A. Shestopalova — *geneticist of the highest category, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2151-6025.*

Sergey I. Kutsev — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of RAS, Director of the Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3133-8018.*

Contact information: *Nataliya A. Semenova, e-mail: Semenova@med-gen.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. The study was supported by "Nutricia".* **Received** *10.11.2020,* **revised** *03.12.2020,* **accepted** *28.12.2020.*

NUTRICIA
LIFE-TRANSFORMING NUTRITION
METABOLICS

Жиры (2,2 г)

СЦТ – 84,4%

ДЦТ – 15,6%

Monogen® (Моноген) – Уникальный продукт с низким содержанием ДЦТ* и высоким содержанием СЦТ** для полноценного питания пациентов с нарушением обмена жирных кислот, при хилотораксе, лимфангиэктазии.

* Длиноцепочечные триглицириды
** среднецепочечные триглицириды

Общество с ограниченной ответственностью «Нутриция»
Адрес: Россия, 143500, Московская обл., г. Истра, ул. Московская, 48.
Телефон: +7 (495) 228 33 88. Подробная информация содержится на сайте www.nutricia-medical.ru
Информация только для сотрудников системы здравоохранения.

Реклама

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105

Синдром Сильвера — Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение

Н.Р. Хафизова, Д.Р. Мерзлякова, Ю.Ф. Сафина

ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Синдром Сильвера — Рассела — это наследственное заболевание, проявляющееся внутриутробной задержкой развития в сочетании с низкорослостью и другими стигмами дизэмбриогенеза. В статье представлено описание этой редкой генетической патологии, выявленной у 7-месячного ребенка. Описана динамика физического и неврологического статуса, результаты клинического и лабораторно-инструментального обследования, особенности ведения пациентки. Подозрение на генетическую патологию возникло лишь при втором посещении кабинета катамнеза, ближе к 7 мес. жизни, в связи с отставанием в физическом развитии и имеющимися стигмами дизэмбриогенеза. В связи с очень несимметричными пропорциями тела (большая голова относительно тела) в возрасте 5 мес. предположили наличие гидроцефалии, которая была отвергнута на основании данных нейросонографии. Окончательный диагноз подтвержден результатами генетического исследования, выявившего аномальное метилирование гена H19 методом микросателлитного анализа локуса 7-й хромосомы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *синдром Сильвера — Рассела, ребенок, задержка внутриутробного развития, псевдогидроцефалия, карликовость, генетическое консультирование.*

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: *Хафизова Н.Р., Мерзлякова Д.Р., Сафина Ю.Ф. Синдром Сильвера — Рассела у ребенка 7 месяцев: клиническое наблюдение. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(1):103–105. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105.*

Russel — Silver syndrome a 7-month-old child: case report

N.R. Khafizova, D.R. Merzlyakova, Yu.F. Safina

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Russel – Silver syndrome (RSS) is a hereditary disease manifesting with intrauterine growth retardation, dwarfism, and other stigmas of embryopathy. We describe this rare genetic condition in a 7-month-old baby. The changes in physical condition and neurological status, clinical signs, laboratory tests, and management strategy are addressed. A genetic condition was suggested through an arrested development and stigmas of embryopathy only at the age of 7 months. At the age of 5 months, hydrocephaly was suspected due to asymmetrical proportions of the body (the relatively large size of head compared to a small body). However, neurosonography ruled out this diagnosis. Genetic testing for microsatellite loci on chromosome 7, which identified abnormal methylation of H19 gene verified the final diagnosis.

KEYWORDS: *Russel – Silver syndrome, child, intrauterine growth retardation, pseudohydrocephalus, dwarfism, genetic counseling.*

FOR CITATION: *Khafizova N.R., Merzlyakova D.R., Safina Yu.F. Russel – Silver syndrome a 7-month-old child: case report. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(1):103–105. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-103-105.*

Введение

Наследственные заболевания у детей — очень важная проблема в современном мире. Среди них выделяется обширная группа синдромов, проявляющихся низкорослостью и обусловленных хромосомными и генными мутациями. Одним из характерных признаков этих заболеваний является задержка внутриутробного и постнатального развития. К таким заболеваниям с задержкой пренатального и постнатального развития относится синдром Сильвера — Рассела (ССР) [1–4]. Данное заболевание впервые описали Г.К. Сильвер в 1953 г. и А. Рассел в 1954 г. в виде внутриутробной задержки развития в сочетании с низкорослостью и увеличением уровня гонадотропина в моче. Уже на 6–7-й неделе беременности возникают эмбриональные нарушения с поражением 7, 11, 15, 17 и 18-й хромосом [5, 6], которые отвечают за рост плода. При данном синдроме наблюдается явление однородительской, материнской дисомии — наследование двух копий хромосомы от матери. У ребенка с ССР с рождения отмечаются гипотрофия, отставание в росте (длина тела до 45 см). С возрастом отставание в росте усугубляется, этому способствует имеющийся дефицит гормона роста [2, 3]. Фенотипические проявления ССР — маленькое треугольное лицо, суживающееся книзу, с выраженными лобными буграми, асимметрия тела, увеличение мозговой части черепа по сравнению с лицевой. Характерны высокое небо, оттопыренные уши [2, 3, 5]. Из других изменений часто выявляются деформация стоп, сколиоз позвоночника, нарушение проводимости миокарда, гипогликемия. В популяции ССР выявляется с частотой 1 случай на 300 тыс. родившихся. Данный синдром, наряду с другими наследственными заболеваниями, не имеет специфического лечения.

В качестве примера приводим описание катамнестического наблюдения ребенка с ССР в условиях ГБУЗ РДКБ г. Уфы.

Клиническое наблюдение

В 5 мес. мама больной девочки обратилась в кабинет катамнеза с жалобами на задержку физического и моторного развития ее ребенка.

Из анамнеза: ребенок от матери 22 лет, семья полная, проживает в одном из районов Республики Башкортостан, материально-бытовые условия удовлетворительные. Бесплодие, не поддающееся лечению. Данная беременность первая, наступила в результате экстракорпорального оплодотворения, протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности и плацентарных нарушений 2-й степени. Роды оперативные, на сроке 34 нед.

При рождении выставлен *диагноз:* задержка внутриутробного развития 3-й степени, симметричная форма.

Интранатальная асфиксия с оценкой по шкале Апгар 4/5 баллов. Масса тела при рождении 1110 г, рост 36 см. Сразу после рождения проводились реанимационные мероприятия в связи с дыхательными нарушениями. Девочка была переведена на аппаратное дыхание, выхаживалась в кувезе, получала зондовое кормление грудным материнским молоком. Первые 11 дней жизни ребенок провел в отделении реанимации новорожденных с *диагнозом:* врожденная пневмония на фоне пневмопатии. Недоношенность 34 нед. Задержка внутриутробного развития 3-й степени по гипопластическому типу. Множественные стигмы дизэмбриогенеза.

На 12-е сутки жизни девочка переведена в отделение патологии новорожденных ГБУЗ РКБ им. Г.Г. Куватова, где находилась в течение месяца на долечивании и выхаживании. *Заключительный клинический диагноз:* основной — задержка внутриутробного развития по гипопластическому типу; сопутствующий — респираторный дистресс-синдром, осложненный пневмонией тяжелой степени, острое течение, дыхательная недостаточность 0-й степени, дыхательная недостаточность 3-й степени (ИВЛ) нивелирована (реконвалесцент). Ранняя анемия недоношенных тяжелой степени, купирована. Церебральная ишемия 1-й степени, острый период, синдром угнетения. Преретинопатия недоношенных. Функционирующий артериальный проток. Врожденная аномалия развития шейного отдела позвоночника. Гипоплазия шейных позвонков. Укорочение левых верхних и нижних конечностей (гемигипоплазия). Незрелость тазобедренных суставов. Задержка внутриутробного развития, врожденная гипотрофия 3-й степени. Постнатальная гипотрофия 1-й степени. Постконцептуальный возраст 40 нед.

В связи с текущей дезинфекцией родильного дома ребенок переведен для дальнейшего наблюдения и лечения в отделение патологии новорожденных ГБУЗ РДКБ г. Уфы, где находился 12 дней с основным диагнозом: недоношенность 34 нед. и сопутствующим диагнозом: задержка внутриутробного развития. Гипотрофия 3-й степени. Перинатальное поражение ЦНС, острый период, синдром двигательных нарушений.

На 52-х сутках жизни состояние ребенка стабилизировалось, масса тела составила 1990 г, рост — 39 см; девочку с мамой выписали домой. Были даны рекомендации: 1) наблюдение участкового педиатра в группе здоровья 2Б; 2) свободное грудное вскармливание; 3) ежедневные прогулки от 15–30 мин до 4–5 ч, дробно, в теплую погоду; 4) ежедневные гигиенические ванны; 4) общие анализы крови и мочи ежемесячно; 5) медицинский отвод от профпрививок до 6 мес.; 5) эхоКГ в 6 мес.; 6) наблюдение невролога, окулиста, ортопеда по месту жительства; 7) витамин D (колекальциферол 15000 МЕ/мл) по 2 капли 1 р/день *per os* круглогодично; фолиевая кислота по 1/4 таблетки 2 р/день *per os*; эубиотики *per os* по инструкции.

Рис. 1. Синдром Сильвера – Рассела у ребенка 7 мес.
Fig. 1. Russel–Silver syndrome in a 7-month-old baby

В 5 мес. мама девочки обратилась в кабинет катамнеза, масса тела на момент обращения составила 2920 г, рост — 39,5 см, окружность груди — 31 см. Неврологический статус: ребенок активен, сознание ясное. Физическое развитие оценено как очень низкое, дисгармоничное. Гипотрофия 2-й степени. В связи с очень несимметричными пропорциями тела (большая голова относительно тела) предположили наличие гидроцефалии (рис. 1).

Девочку в экстренном порядке направили на нейросонографию, по результатам проведенного обследования патологии не выявлено. Заключение невролога: психомоторное развитие соответствует скорригированному возрасту, неврологический статус удовлетворительный. На консультации у гастроэнтеролога патология со стороны ЖКТ исключена, для кормления ребенка рекомендована смесь «Альфаре», прикорм — овощное пюре, каши, блюда коррекции, витамин D, массаж общеукрепляющий. В последующем девочка начала набирать вес. При втором посещении кабинета катамнеза в 6,5 мес.: физическое развитие очень низкое, масса тела 3172 г, рост 51 см, окружность головы 40 см, окружность груди 32 см. При осмотре определены характерные стигмы дизэмбриогенеза: карликовость, асимметрия рук, треугольные контуры лица с высоким лбом и мелкими чертами, маленький рот, узкие губы с опущенными углами, микрогнатия нижней челюсти, оттопыренные уши. Ярко выраженные лобные бугры черепа, мозговая часть черепа непропорционально велика по отношению к лицевой, что создает картину псевдогидроцефалии. Девочка активна, голову держит, сидит с поддержкой, следит за игрушками, контактна.

Результаты лабораторных и инструментальных исследований, проведенных в кабинете катамнеза

Клинический анализ крови и мочи: показатели в пределах нормы. Биохимическое исследование крови патологии не выявило. Копрограмма в норме.

Нейросонография: боковые желудочки не расширены. Сосудистые сплетения с четкими ровными контура-

ми. Мозговой кровоток при допплерометрии не изменен. Электроэнцефалография: нейрофизиологическая незрелость, ирритативные изменения ритма. Отоакустическая эмиссия: тест пройден. ЭхоКГ: ультразвуковые признаки открытого овального окна (0,2 мм). ЭКГ: синусовая тахикардия, ЧСС 140 в минуту, ЭОС вертикальная, повышение электрических потенциалов межжелудочковой перегородки. УЗИ органов брюшной полости, почек, тимуса, тазобедренных суставов: структурных изменений не выявлено.

Ребенок направлен в республиканский генетический центр, где выставлен диагноз ССР (возраст девочки на этот момент составил 7 мес.). Кровь пробанда и родителей исследована в ФГБНУ «МГНЦ», получено заключение: аномальное метилирование гена *H19* (определено методом микросателлитного анализа локуса 7-й хромосомы). Данное молекулярно-генетическое обследование позволило подтвердить наличие ССР и выставить диагноз: Q87.1 Синдромы врожденных аномалий, проявляющихся преимущественно карликовостью. Синдром Сильвера — Рассела, аномальное метилирование гена *H19*.

Заключение

Представленное клиническое наблюдение недоношенного ребенка первого года жизни демонстрирует нетяжелое течение ССР. Подозрение на генетическую патологию возникло лишь при втором посещении кабинета катамнеза, ближе к 7 мес. жизни, в связи с отставанием в физическом развитии и имеющимися стигмами дизэмбриогенеза. Многие симптомы — признаки задержки внутриутробного развития, низкая прибавка массы тела и отставание в росте после рождения — могут быть проявлением других заболеваний, характерных для маловесных и недоношенных детей. Выявленные многочисленные стигмы дизэмбриогенеза должны мотивировать неонатолога и педиатра на проведение как можно более ранней консультации генетика с дальнейшим молекулярно-генетическим обследованием с целью своевременной диагностики наследственного заболевания.

Литература

1. Андреева Л.П., Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р. и др. Наследственные и врожденные болезни: вклад в детскую заболеваемость и инвалидность, подходы к профилактике. Педиатрия. 2007;3:8–14.
2. Коровкина Е.А., Жилина С.С., Конюхова М.Б. и др. Синдром Сильвера — Рассела: анализ клинического полиморфизма. Детская больница. 2008;3(33):14–18.
3. Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом — синдром — болезнь). М.: Триада-Х; 2009.
4. Bliek J., Terhal P., van den Bogaard M.J. et al. Hypomethylation of the h19 gene causes not only Silver — Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. Am J Hum Genet. 2006;78:604–614.
5. McCann J.A., Zheng H., Islam A. et al. Evidence against GRB10 as the gene responsible for Silver — Russell syndrome. Biochem Biophys Res Commun. 2001;286:943–948.
6. Monk D., Bentley L., Hitchins M. et al. Chromosome 7p disruptions in Silver — Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. Hum Genet. 2002;111:376–387.

References

1. Andreeva L.P., Kuleshov N.P., Mutovin G.R. et al. Hereditary and congenital diseases: contribution to children's disease incidence and disability, approaches to prevention. Pediatrics. 2007;(86):3:8–14 (in Russ.).
2. Korovkina E.A., Zhilina S.S., Konjuhova M.B. et al. Silver — Russell syndrome: analysis of clinical polymorphism. Children's hospital. 2008;3(33) 3:14–18 (in Russ.).
3. Novikov P.V. 2009. Semiotics of hereditary diseases at children (symptom — syndrome — illness). M. Ed. Triada-X; 2009 (in Russ.).
4. Bliek J., Terhal P., van den Bogaard M.J. et al. Hypomethylation of the h19 gene causes not only Silver — Russell syndrome (SRS) but also isolated asymmetry or an SRS-like phenotype. Am J Hum Genet. 2006;78(4):604–614. DOI: 10.1086/502981.
5. McCann J.A., Zheng H., Islam A. et al. Evidence against GRB10 as the gene responsible for Silver — Russell syndrome. Biochem Biophys Res Commun. 2001;286:943–948. DOI: 10.1006/bbrc.2001.5500.
6. Monk D., Bentley L., Hitchins M. et al. Chromosome 7p disruptions in Silver — Russell syndrome: delineating an imprinted candidate gene region. Hum Genet. 2002;111:376–387. DOI: 10.1007/s00439-002-0777-4.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:
Хафизова Наиля Римовна — *к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-1452-9998.*
Мерзлякова Динара Рафкатовна — *аспирант кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0001-9037-7124.*
Сафина Юлия Фагилевна — *клинический ординатор кафедры педиатрии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3.*
Контактная информация: *Мерзлякова Динара Рафкатовна, e-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru.* **Прозрачность финансовой деятельности:** *никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.* **Конфликт интересов** *отсутствует.* **Статья поступила** *09.10.2020, поступила* **после рецензирования** *03.11.2020,* **принята в печать** *26.11.2020.*

ABOUT THE AUTHORS:
Nailya R. Khafizova — *Cand. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1452-9998.*
Dinara R. Merzlyakova — *post-graduate student of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9037-7124.*
Yuliya F. Safina — *clnical resident of the Department of Pediatrics with the Course of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation.*
Contact information: *Dinara R. Merzlyakova, e-mail: Dinara-merzlykova@mail.ru.* **Financial Disclosure:** *no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no* **conflict of interests**. **Received** *09.10.2020,* **revised** *03.11.2020,* **accepted** *26.11.2020.*

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

Журнал «РМЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ***ключевые слова*** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте заменить на http://www.grls.rosminzdrav.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н, Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: *postmaster@doctormedia.ru*.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Woman and Child Health”

“Russian Journal of Woman and Child Health” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of obstetrics, gynecology and pediatrics that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.

2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.

3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.

4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.

5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captures, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site http://www.grls.rosminzdrav.ru. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered.

Materials for publication in electronic form should be sent to: *postmaste@doctormedia.ru*.

OptiFibre®

ДВОЙНОЕ ДЕЙСТВИЕ

1

Естественным образом помогает работе и освобождению кишечника

2

Способствуют восстановлению баланса кишечной микрофлоры

Регулярная работа кишечника и укрепление иммунитета[1,2]

- 100% растворим
- Без вкуса
- Без запаха

НАТУРАЛЬНЫЙ СОСТАВ 100%

- ✓ Без сахара
- ✓ Без сахарозаменителей
- ✓ Без ароматизаторов
- ✓ Без консервантов
- ✓ Без красителей
- ✓ Без лактозы
- ✓ Без глютена
- ✓ Без ГМО

Двойное действие КЛИНИЧЕСКИ ДОКАЗАНО

Сделано в Германии

СГР № AM.01.48.01.003.E.000013.02.19 от 18.02.2019

Реклама

ИНФОРМАЦИОННЫЕ МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ НА УПАКОВКЕ.

[1] Surveillance on Stool Form and Incidence of Infections Utilized for Prevention of Infections by Highly Fermentable Dietary Fiber. - C. Takahashi, Dietitian from Hokusei Hospital. - June 2020; ESPEN 2020

[2] Investigates the Effect of Highly Fermentable Dietary Fiber to Reduce Influenza Infection. - M. Ogiwara, Nurse from Matsutoshi Hospital. - JSPEN 2020

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.