

РМЖ. Мать и дитя

Russian Journal of **Woman and Child Health**

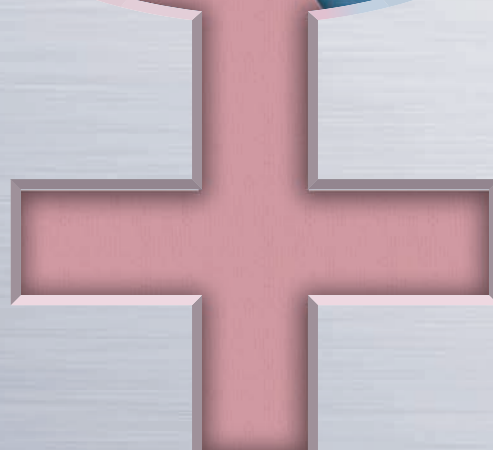
Тема номера: Акушерство, гинекология, педиатрия • Main topic: Obstetrics, Gynecology, Pediatrics

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

...беременности, характеризующую...
...полости матки. Доля неразвиваю...
...одно возрастает на 7%. Бережное о...
...летности. Для эвакуации плодного яйц...
...полости матки и консервативный – меди...
...ри всех видах хирургического метода в боль...
...ментозной. В последние годы с этой целью исп...
...тате представлен клинический случай успешного...
...тании с использованием антрогестагенов с про...
...дуры прерывания бере... существует бе...
...ние риска травматиза... м обр...

...уक्ति... потери, выкидыш, истмико... сти...
...ева Д.А. Безопасное опорожнение ма... ре...

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



Т. 2, №4, 2019



9 772618 843003 >

Феррум Лек®

Железа (III) гидроксид полимальтозат

железо, нужное
как воздух*



Per. № П N012698/01

- **Стойкое повышение уровня гемоглобина¹**
- **В 2 раза лучше переносится по сравнению с солевыми препаратами^{1, 2}**
- **В 1,5 раза быстрее заполняет депо по сравнению с солевыми препаратами¹**
- **Возможность принять всю суточную дозу препарата одновременно³**

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Феррум Лек®, МНН: Железа (III) гидроксид полимальтозат. РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N012698/01. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки жевательные. ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ: лечение латентного дефицита железа (дефицит железа без анемии); лечение клинически выраженной железодефицитной анемии; повышенная потребность в железе во время беременности и в период грудного вскармливания, донорства крови, интенсивного роста, вегетарианства и пожилого возраста. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: установленная гиперчувствительность к железу(III) гидроксид полимальтозату или к любому вспомогательному веществу; перегрузка железом (например, гемоsiderоз, гемохроматоз); нарушение утилизации железа (например, свинцовая анемия, сидероахрестическая анемия, талассемия); анемия, не связанная с дефицитом железа (например, гемолитическая анемия или мегалобластная анемия, вызванная недостатком витамина В12); детский возраст до 12 лет (в связи с необходимостью назначения малых доз в этой возрастной группе рекомендуется использовать препарат Феррум Лек®, сироп 10мг/мл). ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ: Феррум Лек® в целом переносится хорошо. Побочные эффекты преимущественно носят легкий и преходящий характер. По данным ВОЗ нежелательные реакции, классифицированные как часто встречающиеся (частота развития $\geq 1/100$, $< 1/10$ случаев): изменение цвета кала, диарея, тошнота, диспепсия. МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ: В качестве меры предосторожности женщинам детородного возраста и женщинам в период беременности и грудного вскармливания следует принимать препарат Феррум Лек® только после консультации с врачом. Рекомендуется проводить оценку соотношения пользы и риска. Неблагоприятное влияние на плод при применении железа(III) гидроксид полимальтозата маловероятно. Маловероятно, что применение железа(III) гидроксид полимальтозата женщинами, кормящими грудью, способно привести к нежелательным эффектам у ребенка. Предполагается, что прием препарата Феррум Лек® не должен оказывать влияния на суточную потребность в инсулине у пациентов с сахарным диабетом. 1 жевательная таблетка содержит 0,04 хлебных единиц.

¹ Ortiz R, Toblli JE, Romero JD et al. Efficacy and safety of oral iron(III) polymaltose complex versus ferrous sulfate in pregnant women with iron-deficiency anemia: a multicenter, randomized, controlled study. J Matern Fetal Neonatal Med 2011;24:1-6. Открытое контролируемое рандомизированное многоцентровое исследование по изучению эффективности и безопасности железа (III)-ГПК и сульфата железа в дозе 200 мг в сутки в терапии ЖДА у беременных женщин. Участники - 80 беременных женщин старше 16 лет на 18-26-й неделе беременности с диагностированной железодефицитной анемией. Первая группа - 40 пациенток - получала 2 раза в сутки по 100 мг железа (III)-ГПК во время или после еды в течение 90 дней. 2 группа - препарат сульфата железа по аналогичной схеме. Было показано достоверное сопоставимое повышение уровня гемоглобина от исходного значения на 60-й и 90-й день для обоих препаратов, и в 1,5 раза лучше повышение уровня ферритина в группе железа (III)-ГПК к 60-му дню терапии ($p < 0.04$). Препарат железа (III)-ГПК отличался более благоприятными параметрами безопасности по сравнению с сульфатом железа.

² Toblli JE, Brignoli R. Iron(III)-hydroxide polymaltose complex in iron deficiency anemia / review and meta-analysis. Arzneimittelforschung 2007;57:431-438. Мета-анализ 6 клинических исследований, 557 взрослых пациента с железо-дефицитной анемией. 319 - принимали железа (III)-гидроксид-полимальтозный комплекс (ГПК), 238 пациенток - сульфат железа в эквивалентных дозах. Длительность терапии составляла 8-13 недель. Уровень гемоглобина по окончании терапии достоверно не отличался в обеих группах пациентов ($p = 0.93$). Препарат железа (III)-ГПК достоверно реже вызывал нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта ($p < 0.001$).

³ Инструкция по применению препарата Феррум Лек® (П N012698/01).

* Железо - микроэлемент, на 75-80% содержащийся в гемоглобине (Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. - М.: «Алея-В», 2003. - С. 607 с ил. (с. 318). RU1903973648

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ. ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ, ПОЖАЛУЙСТА, С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

ЗАО «Сандоз», 125315, Москва, Ленинградский проспект, д. 72, корп. 3; тел.: +7 (495) 660-75-09; www.sandoz.ru

Реклама.

25
ЛЕТ
В РОССИИ

SANDOZ A Novartis
Division

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна,

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

EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

EDITORIAL BOARD

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

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

Блюсс Олег, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

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

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

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

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

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

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

Мунблит Даниил, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

Павлова Наталья 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

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

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

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

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

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

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. Uрманчиева, 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

PMЖ. Мать и дитя

T.2, № 4, 2019

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>

директор

А.М. Шутая

главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

И.А. Королева

редактор-корректор

В.Н. Калинина

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.Л. Соснина

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтыпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 270800

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

Правила оформления статей, представляемых
к публикации в «PMЖ. Мать и дитя», указаны на сайте
<https://wchjournal.com>

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,458

Свободная цена

Дата выхода в свет

23.12.2019



Russian Journal of Woman and Child Health

Vol.2, N 4, 2019

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>

Director

Alexandra M. Shutaya

Editor-in-chief

Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor

Janna G. Oganezova

Scientific Editor

Irina A. Koroleva

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Elena L. Sosnina

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 № 270800

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

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

This journal is a scientific issue for doctors.

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

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

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

Instruction for Authors

of "Russian Journal of Woman and Child Health"
are available at <https://wchjournal.com>

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:

December 23, 2019

Содержание

К 110-летию кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России	269
--	------------

АКУШЕРСТВО

Внутрипеченочный холестаза беременных <i>П.В. Козлов, И.В. Самсонова</i>	274
--	------------

Микронутриентная поддержка женщин во время беременности <i>В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, В.В. Овчинникова</i>	280
--	------------

Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности <i>О.В. Кузнецова, Е.В. Зарубеева</i>	286
---	------------

Железодефицитные состояния беременных и их медикаментозная коррекция <i>И.Н. Коротких, О.В. Литвиненко</i>	292
--	------------

Новые парадигмы ведения беременных с урогенитальными инфекциями <i>С.А. Гаспарян, А.А. Хажбиев, Т.И. Деревянко</i>	296
--	------------

ГИНЕКОЛОГИЯ

Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки: терапевтические и патогенетические возможности активированной глицирризиновой кислоты <i>И.О. Боровиков, И.И. Куценко, Х.И. Горринг, Э.Р. Рубина, В.П. Булгакова</i>	301
---	------------

Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий <i>Г.Б. Дикке</i>	307
--	------------

Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы <i>А.С. Духанин, О.Е. Семиошина</i>	314
---	------------

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Этапы развития цитологического скрининга рака шейки матки <i>М.И. Мазитова, М.С. Бикинцев</i>	322
---	------------

Клинический случай метастазов рака тела матки в кожу лобковой области <i>М.Г. Венедиктова, М.Д. Тер-Ованесов, К.В. Морозова</i>	327
---	------------

ПЕДИАТРИЯ

К вопросу о современных стандартах показателей физического развития (длины и массы тела) детей грудного возраста <i>Л.В. Сахно, М.О. Ревнова, И.В. Колтунцева, Т.В. Мишкина, И.М. Гайдук, С.В. Баирова</i>	331
--	------------

Алгоритм ведения детей с перинатальными поражениями ЦНС <i>Е.С. Кешишян</i>	338
---	------------

Роль метаболической энерготропной поддержки в профилактике риска развития инфекции мочевыделительной системы у детей <i>Г.М. Летифов, Е.П. Кривоносова, Ф.Х. Аушева</i>	340
---	------------

Комплексные фитовитаминные препараты в лечении острых респираторных инфекций <i>В.М. Делягин</i>	347
--	------------

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Аномальные маточные кровотечения у девочек. Что делать? <i>М.С. Селихова, Е.С. Зверева</i>	351
--	------------

Исследование эффективности продуктов сухих специализированных для диетического лечебного питания детей, взрослых и беременных женщин, больных фенилкетонурией <i>Н.А. Семенова, Г.В. Байдакова, Н.В. Никитина, В.К. Подолина, Е.Ю. Беляшова, В.Н. Кузнецова, Е.М. Кочегурова, Л.П. Андреева, О.Н. Хайлова, С.И. Куцев</i>	355
---	------------

Contents

To the 110th anniversary of the Obstetrics and Gynecology Department of the Medical Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University	269
OBSTETRICS	
Intrahepatic cholestasis of pregnancy <i>P.V. Kozlov, I.V. Samsonova</i>	274
Micronutrient supply during pregnancy <i>V.E. Balan, E.V. Tikhomirova, V.V. Ovchinnikova</i>	280
Incompetent cervix: state-of-the-art <i>O.V. Kuznetsova, E.V. Zarubeeva</i>	286
Iron deficiencies in pregnancy and their pharmacotherapy <i>I.N. Korotkikh, O.V. Litvinenko</i>	292
Novel management paradigms for urogenital infections in pregnancy <i>S.A. Gasparyan, A.A. Khazhbiev, T.I. Derevyanko</i>	296
GYNECOLOGY	
Low-grade squamous intraepithelial lesion: therapeutic and pathogenic properties of activated glycyrrhizinic acid <i>I.O. Borovikov, I.I. Kutsenko, H.I. Gorring, E.R. Rubinina, V.P. Bulgakova</i>	301
Bacterial vaginosis: novel aspects of etiology, pathogenesis, and selection of therapeutic strategy <i>G.B. Dikke</i>	307
Rational choice of vaginal drug formulation <i>A.S. Dukhanin, O.E. Semioshina</i>	314
ONCOGYNECOLOGY	
Steps of the development of cervical cancer cytological screening <i>M.I. Mazitova, M.S. Bikeneev</i>	322
Cutaneous metastasis of uterine cancer in the pubic area: case history <i>M.G. Venediktova, M.D. Ter-Ovanesov, K.V. Morozova</i>	327
PEDIATRICS	
Current standards of physical growth and development (height and weight) in infancy <i>L.V. Sahnno, M.O. Revnova, I.V. Koltuncheva, T.V. Mishkina, I.M. Gajduk, S.V. Bairova</i>	331
Алгоритм ведения детей с перинатальными поражениями ЦНС <i>Е.С. Кешишян</i>	338
Energotropic agents are important to prevent urinary tract infections in children <i>G.M. Letifov, E.P. Krivonosova, F.Kh. Ausheva</i>	340
Complex phyto-vitamin drugs for acute respiratory infections <i>V.M. Delyagin</i>	347
RELATED ISSUES	
Abnormal uterine bleeding in girls: tips and tools <i>M.S. Selikova, E.S. Zvereva</i>	351
Clinical efficacy of dry nutritional treatment products for phenylketonuria in children, adults, and pregnant women: study results <i>N.A. Semenova, G.V. Baydakova, N.V. Nikitina, V.K. Podolina, E.Y. Belyashova, V.N. Kuznetsova, E.M. Kochegurova, L.P. Andreeva, O.N. Khaylova, S.I. Kutsev</i>	355

К 110-летию кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России

To the 110th anniversary of the Obstetrics and Gynecology Department of the Medical Faculty of Pirogov Russian National Research Medical University

17 сентября 1909 г. в Москве была организована кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Высших женских курсов.

Первым руководителем кафедры акушерства и гинекологии медицинского факультета Высших женских курсов стал профессор Николай Иванович Побединский, который прочитал первую лекцию по акушерству слушательницам Высших женских курсов. Клинической базой кафедры служил родильный дом им. А.А. Абрикосовой на 100 коек.

С 1920-го по 1923 г. кафедрой руководил ученик Н.И. Побединского — Павел Кириллович Унтилов, а в 1923 г. заведующим кафедрой был избран профессор Евгений Митрофанович Курдиновский, опытный клиницист и блестящий лектор.

В 1923–1930 гг. сотрудники кафедры большое внимание уделяли лечению атонических кровотечений, ведению родов при узком тазе, профилактике послеродовых заболеваний и влиянию искусственного аборта на заболеваемость женщин.

В 1910 г. наряду с кафедрой акушерства при Московских высших женских курсах была организована кафедра женских болезней. Руководителем стал видный московский гинеколог, ученик В.Ф. Снегирева — Леонид Николаевич Варнек.

Небольшое гинекологическое отделение с 3 палатами на 32 койки находилось в 1-й Градской больнице им. Н.И. Пирогова.

Преемником Л.Н. Варнека стал представитель московской гинекологической школы профессор Федор Александрович Александров, который руководил работой кафедры с 1912-го по 1921 г.

По инициативе Ф.А. Александрова в 1913 г. было построено новое здание клиники, что позволило увеличить число

коек, оборудовать лабораторию и амбулаторию для поликлинического приема пациенток. Сотрудники кафедры проводили работу по изучению свертывающей системы крови, изучали микрофлору влагалища при инфицированных абортах, внедряли в практику технику операции Эрнста Вертгейма.

С 1921-го по 1930 г. кафедру женских болезней возглавлял профессор Исаак Леонтьевич Брауде.

Научная деятельность кафедры была направлена на разработку методов диагностики и оперативного лечения рака шейки матки. Коллектив кафедры вел работу по воспитанию молодых кадров, которая сочеталась с плодотворной научной деятельностью. Кроме чтения лекций по акушерству и гинекологии на 4-м курсе, для студентов 5-го курса были введены обязательные групповые практические занятия, включавшие работу в отделении и поликлинические приемы.

В 1930 г. были организованы две кафедры лечебного и педиатрического факультетов. Кафедру лечебного факультета на базе 1-й Градской больницы им. Н.И. Пирогова возглавил профессор Иосиф Исаакович Фейгель. Кафедру педиатрического факультета на базе родильного дома № 7 им. Г.Л. Граурэрмана возглавил профессор Е.А. Архангельский.

Гинекологическое отделение кафедры в 1-й Градской больнице к этому времени насчитывало 100 коек. Под непосредственным руководством И.И. Фейгеля проводились исследования нарушения менструального цикла, изучались вопросы диагностики и лечения воспалительных заболеваний женской половой сферы и злокачественных новообразований органов малого таза. В 1935 г. результатом исследований гормональных расстройств и терапии этих состояний стала работа И.И. Фейгеля и В.А. Покровского «Гистопатология гинекологических маточных кровотечений».



Н.И. Побединский / N.I. Pobedinsky



Л.Н. Варнек / L.N. Varnek



И.Л. Брауде / I.L. Braude

И.И. Фейгель внес огромный вклад в изучение клиники послеродового и послеродового периодов. В 1937 г. были опубликованы его статьи по этой теме и монография «Анатомо-физиологические особенности нормального послеродового периода, его гигиена и диетика».

За 1930–1950 гг. на кафедре защищено 30 кандидатских и 6 докторских диссертаций, в журналах опубликовано свыше 300 статей под авторством сотрудников кафедры, многие из которых стали профессорами вузов и научно-исследовательских институтов.

В 1933–1935 гг. вторым профессором кафедры работал видный акушер-гинеколог Сергей Аполлинарьевич Селицкий. Научная деятельность С.А. Селицкого и его коллег посвящена разработке основных проблем акушерства — токсикозам беременных, проблеме узкого таза, вагинальному и абдоминальному кесареву сечению. Особое внимание уделялось борьбе с абортми, подчеркивалась важная роль женской консультации в профилактике токсикозов беременных. С.А. Селицким совместно с А.П. Губаревым написана книга «Противозачаточные средства».

С 1954-го по 1958 г. кафедрой руководил Иосиф Федорович Жордания, блестящий педагог, талантливый методист и организатор. И.Ф. Жордания большое внимание уделял занятиям со студентами у постели больной, привлекал внимание сотрудников кафедры к изучению клиники родов. Серия работ, посвященных этому вопросу, легла в основу сборника «Биомеханизм родов». Многогранная научная и практическая деятельность И.Ф. Жордания нашла отражение в больших трудах: «Практическая гинекология (избранные главы)», «Учебник акушерства» и «Учебник гинекологии», на которых выросло не одно поколение врачей акушеров-гинекологов.

С 1958 г. вторым профессором на кафедре работал Андрей Вильгельмович Ланковиц, его лекции отличались глубоким содержанием и ораторским мастерством. Совместно с доцентом кафедры А.А. Ивановым им написано руководство «Акушерский фантом», которое по сей день является настольной книгой акушеров.

С 1958-го по 1967 г. кафедру возглавлял Леонид Семенович Персианов. Особую ценность представляет его монография «Асфиксия плода и новорожденного», которая в 1961 г. была удостоена премии АМН СССР им. В.Ф. Снегирева. Под руководством Л.С. Персианова коллективом кафедры издается монография «Основы клинической кардиологии плода».

Начиная с 1960 г. доцентами кафедры избираются И.М. Грязнова, Л.П. Бакулева, Г.М. Савельева, И.В. Ильин, Н.В. Стрижова. В эти годы особое внимание уделяется новейшим методам диагностики состояния плода, лечению внутриутробной асфиксии, разрабатываются новые диагностические методы в гинекологии — эндоскопия, рентгенопельвиометрия, флебография. Изучению дыхательной функции крови плода посвящена докторская диссертация Г.М. Савельевой (1968 г.). Доцент Л.П. Бакулева много лет работала над проблемой женского бесплодия и в 1969 г. успешно защитила докторскую диссертацию на тему «Диагностика и консервативные методы лечения женщин, страдающих бесплодием». Тогда же профессор Л.П. Бакулева становится вторым профессором на кафедре, а затем переходит на должность заведующей кафедрой акушерства и гинекологии Центрального института усовершенствования врачей.

С 1969-го по 1974 г. кафедрой акушерства и гинекологии вечернего отделения заведует академик РАМН, профессор Г.М. Савельева, а с 1974 г. она избирается на должность заведующей кафедрой педиатрического факультета. С 1976 г. кафедру возглавляет профессор Н.В. Стрижова. Ее докторская диссертация, посвященная коррекции биохимических нарушений у гинекологических больных в послеоперационном периоде, имела большое практическое значение.

С 1967-го по 1991 г., после ухода профессора Л.С. Персианова, кафедру возглавила профессор Ирина Михайловна Грязнова. Профессор И.М. Грязнова одна из первых в нашей стране освоила и внедрила в практику такие методы исследования в гинекологии, как эндоскопия и радиоизотопная диагностика, с целью более раннего выявления патологии брюшной полости, в т. ч. опухолей гениталий. И.М. Грязнова продолжила традиции педагогической школы своего учителя И.Ф. Жордания в преподавании акушерства и гинекологии студентам, ординаторам, аспирантам и воспитала плеяду квалифицированных специалистов как для России, так и для ряда зарубежных стран.

Опытный клиницист, И.М. Грязнова оказывала квалифицированную помощь пациентам с различной тяжелой патологией как в акушерстве, так и в гинекологии. В родильном отделении 1-й Градской больницы получали специализированную помощь беременные, страдающие сахарным диабетом. В 1985 г. была издана монография И.М. Грязновой и В.Г. Второвой «Сахарный диабет и беременность».

В 1985 г. А.М. Торчиновым была защищена докторская диссертация, посвященная лечению острых воспалитель-



И.Ф. Жордания / I.F. Zhordaniya



Л.С. Персианов / L.S. Persianinov



И.М. Грязнова / I.M. Gryaznova

ных заболеваний в акушерстве и гинекологии, и в 1995 г. он становится руководителем кафедры акушерства и гинекологии МГМСУ.

В это время на кафедре определилось новое перспективное направление научных исследований в диагностике и лечении бесплодия, которое возглавил профессор В.М. Здановский. В 1998 г. В.М. Здановский был награжден премией Правительства Российской Федерации «За достижения в диагностике и лечении бесплодного брака». В 1985 г. была завершена комплексная работа по раннему выявлению опухолей яичников. Результатом проведенных исследований явилась докторская диссертация О.В. Макарова «Патогенетические основы диагностики и лечения опухолей яичников».

С 1991-го по 2014 г. кафедру возглавляет заслуженный врач Российской Федерации, д.м.н., профессор Олег Васильевич Макаров.

Под руководством О.В. Макарова на кафедре поддерживалась историческая преемственность в развитии лечебной, научной и педагогической работы. Коллектив кафедры проводит научно-исследовательскую работу, результаты которой успешно внедряются в практическое здравоохранение. Защищены 73 кандидатские и 6 докторских диссертаций. Вышли в свет 18 монографий и более 650 научных публикаций.

Продолжаются исследования гемостаза у беременных групп высокого риска по возникновению тромбоэмболических осложнений. В 1998 г. под авторством профессора О.В. Макарова и доцента Л.А. Озолини была издана монография «Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии». В 1999 г. Л.А. Озолиня защитила докторскую диссертацию на тему «Прогнозирование и профилактика тромбозов и тромбоэмболий в акушерстве и гинекологии». В 2005 г. С.Б. Керчелаевой защищена докторская диссертация на тему «Роль приобретенных и наследственных факторов тромбофилии в развитии осложнений беременности», по материалам которой издана монография «Приобретенные и наследственные факторы тромбофилии в развитии осложнений беременности».

Одним из важнейших направлений научной работы кафедры является разработка заместительной гормонотерапии при эстрогендефицитных состояниях у женщин после естественной и хирургической менопаузы. Разработаны патогенетические принципы заместительной гормональной терапии после гистерэктомии в различных возрастных группах.

Юлия Эдуардовна Доброхотова возглавила научную группу по данной проблеме и в 2000 г. успешно защитила докторскую диссертацию «Гистерэктомия в репродуктивном возрасте (системные изменения в организме женщины и методы их коррекции)». В 2001 г. выпущена монография «Синдром гистерэктомии». Продолжаются исследования по изучению артериальной гипертензии у беременных, состояния центральной гемодинамики у беременных и родильниц. В 2006 г. издается монография «Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз?» (авторы — О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Е.В. Волкова). В 2007 г. в книге «Кардиология: национальное руководство» опубликована глава по проблемам артериальной гипертензии у беременных.

Большое внимание на кафедре уделяется проблеме невынашивания беременности, проводятся исследования генетических аномалий при данной патологии, изучаются микробиологические и иммунологические особенности биотопов слизистых генитального и пищеварительного трактов при невынашивании беременности. Теоретически обоснован и внедрен в практику метод определения уровня гомоцистеина и контроля его концентрации при невынашивании беременности ранних сроков.

В 2002 г. под руководством профессора О.В. Макарова организован курс факультета усовершенствования врачей по акушерству и гинекологии. Заведует курсом профессор А.З. Хашукоева, а учебной частью — к.м.н. М.В. Бурденко. В 2007 г. выходит монография «Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет» под руководством профессора О.В. Макарова.

На кафедре продолжается исследование значения доплерометрической оценки кровотока в системе мать-плацента-плод у беременных с сахарным диабетом. Проводятся обследования пациенток с осложненной формой эктопии шейки матки. Внедрен в практику гинекологических отделений алгоритм комплексного обследования больных с осложненной формой эктопии шейки матки и их лечения с применением метода радиоволновой хирургии, фотодинамической терапии (автор — д.м.н., профессор А.З. Хашукоева).

Продолжается большая работа по усовершенствованию оперативного лечения пролапса матки. На одну из модификаций этой операции профессором О.В. Макаровым получено авторское свидетельство. В 2007 г. коллективом кафедры под руководством О.В. Макарова издано учебное пособие «Акушерство. Клинические лекции», в 2009 году — «Гинекология. Клинические лекции».



О.В. Макаров / O.V. Makarov



Ю.Э. Доброхотова / Yu.E. Dobrokhotova

Все эти годы на кафедре ведется учебно-методическая работа со студентами в студенческом научном кружке, которым руководит д.м.н., профессор Л.А. Озолина.

С 2014 г. кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова возглавляет д.м.н., профессор Юлия Эдуардовна Доброхотова, первая ученица О.В. Макарова.

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

В 2015–2018 гг. защищены 3 докторские диссертации: Игорем Игоревичем Гришиным — «Эмболизация маточных артерий. Новые технологии в оперативной гинекологии и акушерстве», Светланой Викторовной Камоевой — «Патогенетические аспекты прогнозирования, диагностики и лечения пролапса тазовых органов» и Мариной Рустамовной Бондаренко — «Поздние акушерские осложнения, ассоциированные с грамотрицательными бактериальными инфекциями. Патогенез, клиника, диагностика и профилактика».

На кафедре ежегодно обучаются более 1000 студентов, 25–30 ординаторов, 10–12 аспирантов, обучение ведется на базе лечебных учреждений. Весь профессорско-преподавательский состав участвует в лечебном процессе: курирует пациентов, дежурит, принимает участие в консультативных осмотрах больных, требующих особого внимания.

Под руководством Ю.Э. Доброхотовой ведется огромная работа по таким направлениям, как: невынашивание беременности различного генеза (патология системы гемостаза — тромбофилия генетического и приобретенного характера,

антифосфолипидный синдром, персистенция вирусно-бактериальной инфекции); гормональные аспекты невынашивания (гиперандрогения, патология щитовидной железы, различные формы недостаточности лютеиновой фазы); подготовка к беременности при различной экстрагенитальной патологии, при невынашивании беременности; лечение патологии беременности разных сроков; современные подходы к лечению истмико-цервикальной недостаточности, гормональных нарушений, угрозы преждевременных родов; современные подходы к лечению плацентарной недостаточности, гипоксии плода, преэклампсии; ведение и консультирование беременных с хроническими заболеваниями эндокринной, нервной, сердечно-сосудистой систем, с эпилепсией, сахарным диабетом, патологией печени, щитовидной железы, заболеваниями вен (в т.ч. варикозной болезнью вен нижних конечностей) и патологией системы гемостаза; ведение и родоразрешение беременных после эмболизации маточных артерий; ведение беременности и родов у беременных групп риска, с тромбофилией, гипергомоцистеинемией; современные технологии в ведении беременных с преэклампсией, артериальной гипертензией, гипоксией, холестазом; современная клиническая фармакология у беременных и в родах; эмболизация маточных артерий; гиперпластические процессы эндометрия; миома матки; малоинвазивные методы лечения в гинекологии.

Подводя итог многогранной деятельности кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова, необходимо отметить ее огромный вклад в подготовку врачебных кадров, формирование высококвалифицированных специалистов по специальности «Акушерство и гинекология» как для Российской Федерации, так и для зарубежных стран.

Материал подготовлен Ю.Э. Доброхотовой, М.В. Бурденко





IV Евразийский саммит «ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ»

является продолжением
Восточно-Европейского саммита акушеров,
гинекологов и перинатологов,
прошедшего в мае 2019 г.

24–27 мая 2020 года <http://womenhealth.su>

Место проведения: г. Москва, ул. Островитянова, 1

КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Бесплодие и ВРТ
- Эндометриоз и миома матки
- Пренатальная диагностика
- Преждевременные роды
- Кесарево сечение
- Осложненная беременность (ожирение, диабет, гипертензия)
- Интранатальный мониторинг

МАСТЕР-КЛАССЫ

- Подбор акушерских и гинекологических пессариев
- Вакуум-экстракция
- Дистоция плечиков
- Радиоволновая хирургия в гинекологии
- Мастер-класс профессора Д. Вальского «Все о монохориальной двойне» с разбором клинических наблюдений беременных двойней

ПРИНИМАЮТ УЧАСТИЕ:

академик РАН Л.В. Адамян
академик РАН М.А. Курцер
академик РАН Г.М. Савельева
профессор Ю.Э. Доброхотова
Дан Вальский (Израиль)
Тихомир Вейнович (Сербия)
Гилберт Дондрес (Бельгия)
Павел Кальда (Чехия)
Диого Айрес де Кампос (Португалия)
Жан Карло ди Ренцо (Италия)

В 2020 г. IV Международный междисциплинарный саммит «Женское здоровье» продолжает свою работу и рад пригласить всех акушеров, гинекологов и перинатологов!

Несомненно, женское здоровье является основным фактором, влияющим не только на качество жизни самой женщины, но и на благополучие каждой семьи и общества в целом.

На секционных заседаниях и круглых столах будут обсуждаться достижения перинатальной диагностики, осложнения беременности и критические состояния, роды и беременность высокого риска, лечение бесплодия и современные возможности ВРТ.

Также участники рассмотрят проблемы гинекологической эндокринологии, урогинекологические и инфекционные заболевания, вопросы контрацепции и эстетической гинекологии, УЗИ в акушерстве и гинекологии, онкозаболеваний у беременных, вопросы ведения пациенток с миомой матки, эндометриозом, невынашиванием беременности, рекомендации по прегравидарной подготовке.

В ходе IV саммита «Женское здоровье» практикующие врачи со всего континента смогут существенно повысить уровень профессиональных знаний и принять участие в дискуссиях с самыми известными представителями своей специальности. Это уникальное событие станет важным шагом к укреплению международного сотрудничества и повышению качества акушерско-гинекологической и перинатальной помощи по всему миру.



Внутрипеченочный холестаз беременных

П.В. Козлов¹, И.В. Самсонова²

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

²ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) (син.: холестатический гепатоз) — это обратимая форма холестаза, характерная для беременности и проявляющаяся интенсивным кожным зудом, повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови и/или ферментов печени, со спонтанным разрешением в послеродовом периоде (как правило, в течение 2–6 нед.) при отсутствии альтернативных причин. В статье приведены современные данные об этиологии, патогенезе и диагностических маркерах ВХБ. Представлен алгоритм ведения беременных пациенток (в т. ч. мониторинга функционального состояния плода), основанный на минимизации рисков перинатальной заболеваемости и смертности. Особое внимание уделено диагностическим критериям холестаза беременных, значимости изменения активности ферментов печени, а также вопросам дифференциальной диагностики основных осложнений беременности, связанных с риском материнской смертности, в т. ч. преэклампсии, острого жирового гепатоза, HELLP-синдрома. Обоснование медикаментозной терапии ВХБ, а также акушерской тактики ведения, в т. ч. сроков и метода родоразрешения, представлено с учетом современных данных отечественной и зарубежной литературы, методических рекомендаций профессиональных медицинских сообществ.

Ключевые слова: беременность, холестаз беременных, внутрипеченочный холестаз, ферменты печени, лечение.

Для цитирования: Козлов П.В., Самсонова И.В. Внутрипеченочный холестаз беременных. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):274–279.

Intrahepatic cholestasis of pregnancy

P.V. Kozlov¹, I.V. Samsonova²

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

²City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) is a reversible form of cholestasis which occurs in pregnant women and manifests with itchy skin, elevated serum bile acids and/or liver enzymes, and postnatal spontaneous resolution (within 2 to 6 weeks) without any other causes. The paper addresses recent data on the etiology, pathogenesis, and diagnostic markers of ICP. Pregnancy management algorithms (including fetal functional monitoring) to minimize the risks of prenatal morbidity and mortality are described. Diagnostic criteria for intrahepatic cholestasis of pregnancy, the importance of the changes in liver enzyme activity, and differential diagnostic aspects of pregnancy complications associated with higher risks of maternal death (i.e., preeclampsia, acute fatty liver of pregnancy, HELLP syndrome etc.) are highlighted. Pharmacotherapy for ICP as well as obstetric management approaches including terms and methods of delivery are discussed considering recent domestic and foreign published data and guidelines provided by professional healthcare societies.

Keywords: pregnancy, cholestasis of pregnancy, intrahepatic cholestasis, liver enzymes, treatment.

For citation: Kozlov P.V., Samsonova I.V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):274–279.

ВВЕДЕНИЕ

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ) (син.: холестатический гепатоз) — это обратимая форма холестаза, характерная для беременности и проявляющаяся интенсивным кожным зудом, повышением уровня желчных кислот в сыворотке крови и/или ферментов печени, со спонтанным разрешением в послеродовом периоде (как правило, в течение 2–6 нед.) при отсутствии альтернативных причин. ВХБ осложняет течение 0,7% всех беременностей в мультиэтнической популяции [1]. Патогенез ВХБ связан с генетическими, гормональными факторами, а также воздействием окружающей среды. Например, у женщин Индо-Азиатского и Пакистано-Азиатского регионов ВХБ

осложняет течение 1,2–1,5% беременностей, в Чили — 2,4%, в Скандинавских странах — 2,8%, а наибольшая частота ВХБ в мире наблюдается у беременных араукано-индейской народности. В странах Европы распространенность ВХБ составляет менее 1% [2].

Факторами риска развития ВХБ являются наследственность, хронические заболевания печени, в т. ч. гепатит С и желчнокаменная болезнь, прием медикаментов, многоплодная беременность, индуцированная беременность (экстракорпоральное оплодотворение) [3]. Наиболее значимыми факторами риска являются наследственная предрасположенность и ВХБ в анамнезе. В таких случаях частота развития ВХБ в последующие беременности составляет 45–90% [2].

Диагностика ВХБ

Диагностика ВХБ основывается на анализе клинической картины, лабораторных и инструментальных исследованиях [4]. Критериями диагноза являются наличие кожного зуда (который не может быть объяснен другими причинами) и повышение уровня ферментов печени и желчных кислот в сыворотке крови. При ВХБ зуд возникает у 23% беременных, как правило, после 24 нед. и нередко в течение длительного времени остается единственным симптомом. Типичная локализация зуда — ладони, стопы, живот, где, как правило, выявляются расчесы. Интенсивность зуда возрастает в ночное время, поскольку процесс желчеобразования непрерывен, и в ночной период суток практически весь пул желчных кислот (около 4 г) остается в желчном пузыре. Это снижает качество жизни беременных. Зуд может появиться за несколько дней до изменений биохимических маркеров функции печени [5]. В 10% случаев наблюдается легкая желтуха за счет конъюгированного билирубина. Крайне редкими симптомами холестаза являются светлый стул (стеаторея) и темная моча. Однако ВХБ не является доминирующей причиной желтухи и зуда, и с целью исключения других причин необходимо проведение дополнительных исследований [4].

Ранними лабораторными (биохимическими) маркерами и основанием для постановки диагноза при бессимптомном течении ВХБ является повышение концентрации в сыворотке крови желчных кислот и/или ферментов печени, а в дальнейшем конъюгированного билирубина. У большинства беременных отмечается увеличение 1–2 ферментов печени [5]. *Уровень желчных кислот* является самым чувствительным маркером ВХБ и может повышаться до изменения других печеночных проб. Во время беременности уровень желчных кислот в сыворотке крови остается в пределах нормы для небеременных, но может несколько повышаться в III триместре за счет изменения метаболизма желчных кислот в результате высоких уровней циркулирующих эстрогенов и прогестерона и свидетельствовать о риске развития холестаза при нормальной беременности. Изолированное повышение сывороточного уровня желчных кислот и билирубина встречается редко, однако нормальные концентрации не исключают диагноз ВХБ. Оценка концентрации желчных кислот и ферментов печени должна проводиться с учетом референсных значений для беременных строго натошак, т. к. уровень желчных кислот в плазме крови значительно увеличивается после приема пищи. Верхняя граница физиологических значений печеночных проб у беременных на 20% ниже, чем у небеременных. Нормальными показателями биохимических параметров следует считать концентрацию желчных кислот <14 мкмоль/л, концентрацию аланинаминотрансферазы (АЛТ) <32 МЕ/л [4, 5].

Дифференциальный диагноз ВХБ

Дифференциальный диагноз ВХБ необходимо проводить с кожными болезнями, в т. ч. экземой, атопическим дерматитом, пиодермией, фолликулитом и др.; осложнениями беременности: преэклампсией, HELLP-синдромом [H (hemolysis) — внутрисосудистый гемолиз, EL (elevated liver enzymes) — повышение печеночных ферментов, LP (low platelet count) — снижение уровня тромбоцитов], острой жировой дистрофией печени; желчнокаменной бо-

лезнью; гепатитами А, В, С; инфекционным мононуклеозом (вирус Эпштейна — Барр) и цитомегаловирусной инфекцией; первичным билиарным циррозом (антимитохондриальные антитела, антитела к гладкомышечным волокнам) (табл. 1) [6].

Отдельного рассмотрения заслуживают случаи лекарственного холестаза, встречающиеся с частотой от 1 случая на 10 000 до 1 случая на 100 000 пациентов, принимающих лекарства в терапевтических дозах (рис. 1) [5, 6].

Лекарственные поражения печени (ЛПП) могут быть обусловлены ингибированием экспрессии и/или функции гепатобилиарных транспортеров, приводящим к нарушению секреции желчи на гепатоцеллюлярном уровне, либо индукцией воспаления по типу идиосинкразии или гиперчувствительности на холангиоцеллюлярном уровне. Индивидуальная чувствительность к развитию холестаза под действием различных лекарственных препаратов может быть обусловлена генетически детерминированной экспрессией гепатобилиарных транспортеров и энзимов, участвующих в реакциях биотрансформации. ЛПП принято подразделять в зависимости от уровня повышения основных печеночных проб на гепатоцеллюлярные, холестатические и смешанные. Если уровень АЛТ повышен более чем в 5 раз от верхней границы нормы и индекс R (отношение АЛТ к щелочной фосфатазе (ЩФ)) ≥ 5 , то следует предполагать гепатоцеллюлярное поражение печени. Повышение уровня ЩФ более чем в 2 раза и индекс $R \leq 2$ свидетельствуют о холестатическом поражении печени. Доля холестатических поражений печени среди всех лекарственных гепатопатий составляет около 30%. Как правило, холестатические ЛПП протекают легче, чем гепатоцеллюлярные, но разрешаются значительно медленнее. При смешанном ЛПП отмечается одновременное повышение уровней АЛТ и ЩФ более чем в 2 раза от верхней границы нормы, а индекса R — от 2 до 5 [6].

При диагностированном ЛПП рекомендуется прекращение приема препарата и тщательное наблюдение за клинической симптоматикой и биохимическими показателями (III/C2). Применение урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) и кортикостероидов при ЛПП часто бывает эффективно, однако доказательная база в виде контролируемых исследований отсутствует (III/C2) [6].

Мониторинг холестаза беременных

При постановке диагноза ВХБ мониторинг концентрации печеночных ферментов и/или желчных кислот должно проводиться не реже 1 р./нед. до родоразрешения. В случаях персистирующего зуда и нормальных биохимических показателей необходимо проведение повторного анализа печеночных ферментов и желчных кислот не реже 1 р./нед. до появления патологических результатов или прекращения зуда [5]. Возвращение концентрации печеночных ферментов к нормальным значениям, вероятно, свидетельствует о неправильном диагнозе ВХБ.

Клиническое значение и перинатальные риски при беременности, осложненной ВХБ

Развитие ВХБ связано с потенциальным риском преждевременных родов (4–12%), в первую очередь ятрогенных (7–25%), увеличением частоты кесарева сечения (с 10 до 36%), пассажа мекония (при доношенной бере-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика акушерских осложнений**Table 1.** Differential diagnosis of obstetric complications

Признак Parameter	ВХБ ICP	Презклампсия Preeclampsia	HELLP-синдром HELLP syndrome	ОЖДП AFLP
Частота, % Occurrence, %	0,1–1,0	6–9	0,2–0,6	0,005–0,01
Начало Start	II–III триместр II or III trimester	II–III триместр II or III trimester	III триместр или после родов III trimester or after childbirth	–
Наследственность Inheritance	Часто Common	Нет No	Нет No	Редко Rarely
Типичная клиническая картина Typical clinical manifestations	Зуд, увеличение АЛТ, АСТ, ГГТ, желчных кислот Itching, elevated fasting AST/ALT/GGT/bile acids	Гипертензия, протеинурия, гиперферментемия, тромбоцитопения High blood pressure, proteinuria, elevated enzymes, thrombocytopenia	Гемолиз, гиперферментемия, тромбоцитопения (часто $<50 \times 10^9/\text{мкл}$) Hemolysis, elevated enzymes, thrombocytopenia ($<50 \times 10^9/\mu\text{l}$)	Печеночная недостаточность с умеренной желтухой, коагулопатия, энцефалопатия, гипогликемия Liver failure, moderate jaundice, coagulopathy, encephalopathy, hypoglycemia
Билирубин Bilirubin	<5 мг/дл (<85 мкмоль/л) <5 mg/dl (<85 $\mu\text{mole/dl}$)	–	В большинстве случаев <5 мг/дл (<85 мкмоль/л) In most cases <5 mg/dl (<85 $\mu\text{mole/dl}$)	Часто <5 мг/дл (<85 мкмоль/л) Common <5 mg/dl (<85 $\mu\text{mole/dl}$)
Инструментальное обследование Instrumental tests	Норма Normal	Задержка роста плода (в тяжелых случаях) Delayed fetal growth (in severe cases)	Инфаркты печени, гематомы Liver infarct, hematoma	Жировая инфильтрация печени Fatty liver
Материнская смертность, % Maternal mortality, %	0	<1	1–25	7–18
Перинатальная смертность, ‰ Perinatal mortality, ‰	4–14	4–20	110	90–230
Рецидив при последующих беременностях, % Recurrences in subsequent pregnancies, %	45–70	–	4–19	20–70 (при мутации 3-гидроксиацил-коэнзим А-дегидрогеназы) 20–70 (in mutations of 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase)

Примечание. ОЖДП – острая жировая дистрофия печени, АЛТ – аланинаминотрансфераза, АСТ – аспаратаминотрансфераза, ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза.

Note. AFLP – acute fatty liver of pregnancy, ALT – alanine aminotransferase, AST – aspartate aminotransferase, GGT – gamma-glutamyl transferase.

менности до 25–44,3% в сравнении с 7,6–12% в популяции, при недоношенной — до 18 при 3% соответственно) и послеродовых кровотечений (с 2 до 22%) [7, 8]. Риск перинатальных осложнений, в т. ч. преждевременных родов, мекониального пассажа и асфиксии плода, значительно повышается при раннем начале зуда (до 34 нед. беременности) и концентрации желчных кислот >40 мкмоль/л [9]. Так, частота мекониального пассажа возрастает линейно на 19,7% при увеличении концентрации желчных кислот на каждые 10 мкмоль/л и при концентрации желчных кислот >40 мкмоль/л составляет 10–44%. Риск мертворождения при развитии ВХБ составляет 0–11%, при этом более 70% случаев наблюдаются до 37 нед. беременности [7–10]. Достоверные биохимические критерии и специфические методы антенатального мониторинга плода, прогнозирующие мертворождение, отсутствуют. Гибель плода при ВХБ, как правило, внезапная и не имеет связи с критериями плацентарной недостаточности, в т. ч. с задержкой роста плода, маловодием и патологическими параметрами доплерометрии.

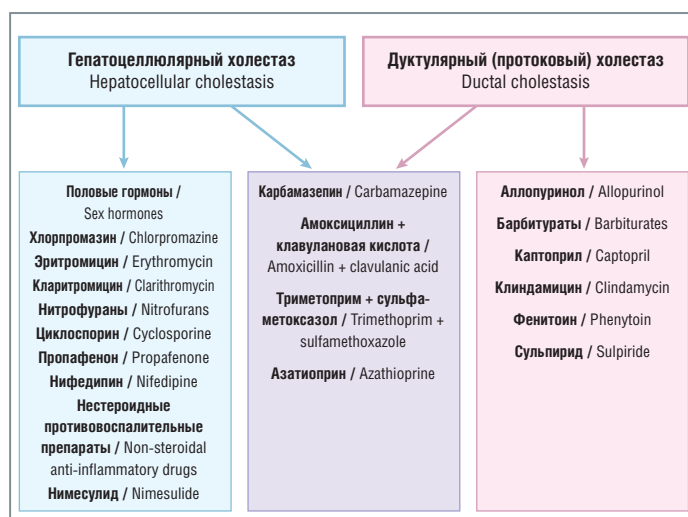


Рис. 1. Лекарственные препараты, вызывающие холестаз
Fig. 1. Drugs provoking cholestasis

Мониторинг состояния плода включает субъективную оценку шевеления плода, данные ультразвуковой эхографии, кардиотокографии (КТГ), амниоскопии (с 36–37 нед. при установленном диагнозе ВХБ). Прогностическая ценность ультразвуковой эхографии и КТГ в отношении оценки состояния плода и перинатального исхода при холестазах слабая [11].

РОДРАЗРЕШЕНИЕ ПРИ ВХБ

При ВХБ показана дородовая госпитализация в 36 нед. с целью решения вопроса о времени и методе родоразрешения, в т. ч. об индукции родов. Доказательных данных о необходимости досрочного родоразрешения при ВХБ нет, однако существует практика индукции родов при тяжелых формах холестаза с выраженной гиперферментемией и концентрацией желчных кислот >40 мкмоль/л [5, 7]. При обсуждении вопроса о родоразрешении необходимо предупредить о невозможности точного прогнозирования перинатальных осложнений при ВХБ и целесообразности досрочного родоразрешения с целью снижения риска мертворождения. Также необходимо предупредить о риске проведения интенсивной терапии новорожденным. Так, частота госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных при досрочной индукции родов в 37 нед. составляет 7–11%, в 38 нед. — 6% и в 39 нед. — 1,5%. Решение о родоразрешении должно основываться не только на лабораторных результатах, но и на других факторах риска, т. к. сильной корреляции уровня печеночных ферментов и исхода для плода не выявлено. Принятие окончательного решения о времени и методе родоразрешения возможно только после полного информирования беременной о рисках для плода при индукции родов и возможном ухудшении состояния плода при пролонгировании беременности [5].

ЛЕЧЕНИЕ

При развитии зуда или повышении уровня печеночных ферментов необходимо по возможности прервать медикаментозную терапию. В первую очередь исключаются медикаменты, часто вызывающие холестаз, в т. ч. эритромицин, амоксициллин + клавулановая кислота.

Местное лечение. Водорастворимые кремы и гели с ментолом временно уменьшают интенсивность зуда и безопасны при беременности. Однако доказательная база, подтверждающая их эффективность, отсутствует. Возможен кратковременный эффект.

СИСТЕМНАЯ ТЕРАПИЯ

Урсодезоксихолевая кислота (УДХК) уменьшает интенсивность зуда и нормализует функцию печени. УДХК замещает в желчи более гидрофобные эндогенные желчные кислоты и снижает их повреждающий эффект на мембраны гепатоцитов. УДХК обладает плейотропными свойствами, цитопротективным, антиоксидантным и антифибротическим эффектами, снижает восприимчивость гепатоцитов к воспалительным агентам и нормализует спектр липидов. Комбинация УДХК и витамина Е имеет цитопротективный и метаболический эффекты, способствует снижению скорости апоптоза, активности сывороточных трансаминаз, восстанавливает циркулирующий уровень адипонектина [12]. При холестерин-ассоциированной патологии били-

арного тракта, в т. ч. билиарном сладже, холецистолитиазе и холестерозе желчного пузыря, заместительная урсотерапия значительно снижает уровень холестерина и приводит к устранению билиарного сладжа. Для лечения клинически манифестных холестатических заболеваний печени у беременных УДХК применяется во II и III триместрах (I/V1). При ВХБ прием УДХК уменьшает выраженность зуда и концентрацию печеночных ферментов (I/V1) [6, 13, 14]. Однако достоверное снижение перинатальной смертности при применении УДХК отсутствует [15]. Рекомендованная доза составляет 10 мг на 1 кг массы тела в сутки. Начальная доза может составлять 1 г/сут (по 250 мг 4 раза) и быть увеличена до 1,5 г/сут. Принимать препарат целесообразно с приемом пищи или сразу после еды. Побочных эффектов применения УДХК у матерей и новорожденных не зафиксировано [16].

Антигистаминные препараты — блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов — могут иметь положительный седативный эффект при приеме на ночь, но не оказывают существенного влияния на интенсивность зуда [16].

Адеметионин образуется из метионина в процессе АТФ-зависимой реакции, катализируемой метионин-аденозилтрансферазой, и участвует в биохимических реакциях трансметилирования, транссульфатирования, трансминирования и декарбокислирования. Реакции метилирования необходимы для синтеза эндогенного фосфатидилхолина в гепатоцитах. В реакциях транссульфатирования адеметионин является предшественником цистеина, таурина, глутатиона. Адеметионин снижает токсичность желчных кислот в гепатоците, осуществляя их конъюгирование и сульфатирование. Конъюгация с таурином повышает растворимость желчных кислот и выведение их из гепатоцита. Процесс сульфатирования желчных кислот способствует их элиминации почками, облегчает прохождение через мембрану гепатоцита и выведение с желчью. Сульфатированные желчные кислоты защищают мембраны клеток печени от токсического действия нессульфатированных желчных кислот, в высоких концентрациях присутствующих в гепатоцитах при внутрипеченочном холестазах. В реакциях трансметилирования (85% которых протекает в печени) адеметионин является донором метильной группы для синтеза фосфолипидов клеточных мембран, нейротрансмиттеров, нуклеиновых кислот и белков. При ВХБ адеметионин снижает выраженность кожного зуда и концентрацию ферментов печени. Оказывает холеретическое и гепатопротективное действие, сохраняющееся до 3 мес. после прекращения лечения. Рекомендованная доза и режим введения адеметионина составляет 400–800 мг/сут (1–2 флакона) внутривенно в течение 2 нед. Поддерживающая пероральная терапия — 800–1600 мг/сут в течение 2–4 нед. [5, 16]. Препарат противопоказан в I и II триместрах беременности.

Глюкокортикоиды не являются препаратами терапии холестаза первой линии. Рандомизированные доказательные исследования эффективности препаратов отсутствуют. В некоторых исследованиях рекомендована схема применения дексаметазона по 10 мг перорально в течение 7 дней с перерывом в 3 дня [5, 16]. Использование преднизолона безопасно во II и III триместрах беременности и при лактации, однако при применении в I триместре увеличивается риск развития расщелины твердого неба у детей [6].

Витамин К. ВХБ возникает в результате сниженной абсорбции пищевого жира вследствие недостаточной секреции желчных кислот в ЖКТ и снижения формирования миелина. Увеличенная экскреция жира при ВХБ может быть

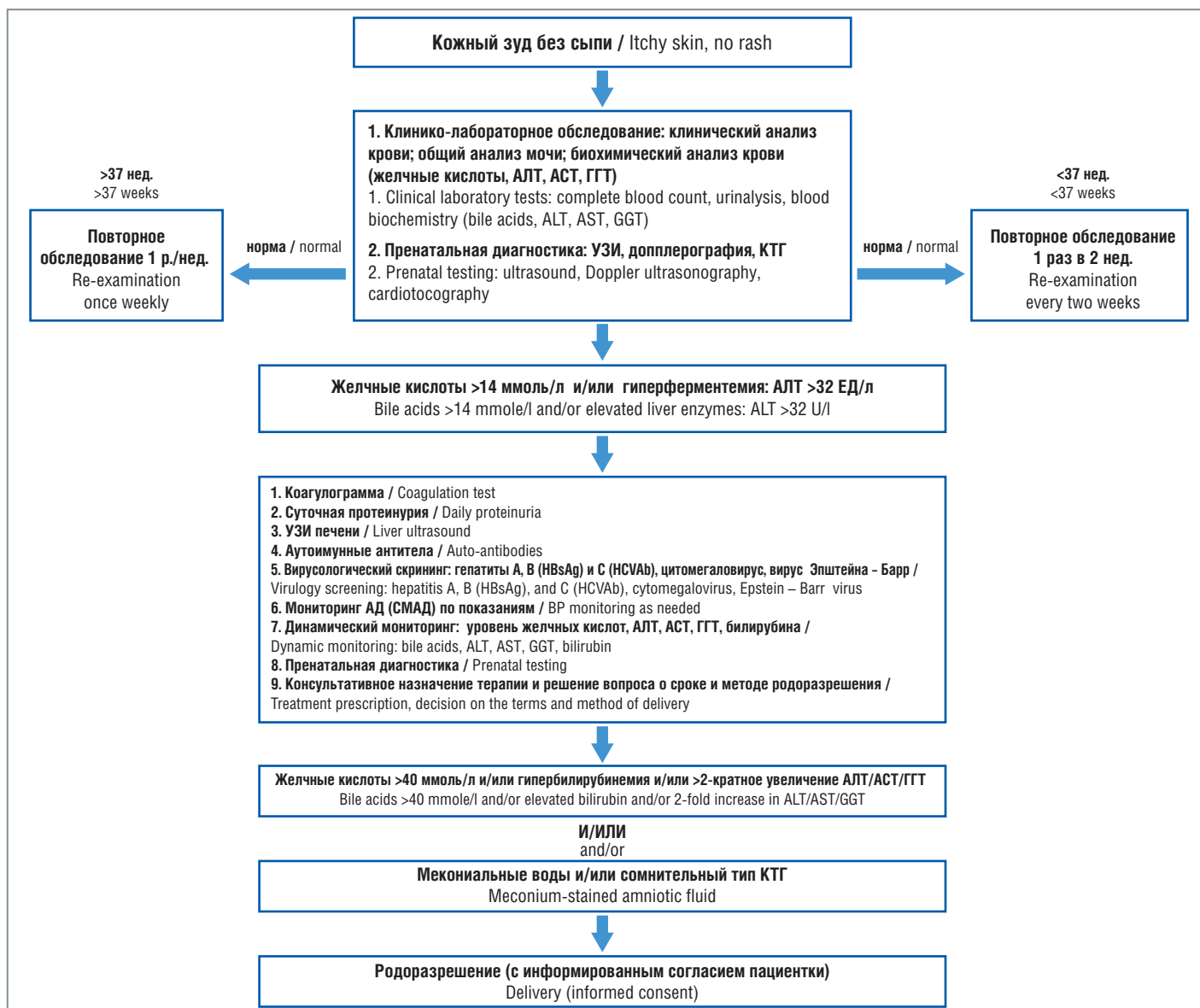


Рис. 2. Алгоритм тактики ведения беременности при холестазах беременных

Fig. 2. Pregnancy management algorithm cholestasis of pregnancy

субклинической (но с повышенным содержанием жира в кале) или клинической (стеаторея), что влияет на абсорбцию витамина К, который необходим для синтеза факторов II, VII, IX, X. У женщин с жировой мальабсорбцией, в первую очередь при обструкции желчевыводящих путей и заболеваниях печени, может наблюдаться дефицит витамина К. Водорастворимый витамин К (менадиона натрия бисульфит) может применяться при ВХБ и при увеличении протромбинового времени в дозе 5–10 мг/сут с 34 нед. беременности до родоразрешения с целью снижения риска послеродовых кровотечений более чем в 3 раза (III/C2), при этом необходимо соотнести пользу для матери и риск для плода [5, 6]. В случаях холестаза, стеатореи или доказанного низкого уровня жирорастворимых витаминов рекомендуется комплексное применение витаминов А, Е и К (III/C2) [6].

после родов с целью подтверждения диагноза, а с целью оценки динамики снижения концентрации печеночных ферментов и/или желчных кислот — через 6 и 8 нед. после родов [5, 16]. Если после родов симптоматика не купируется (или прогрессирует), необходимо провести дифференциальную диагностику с другими хроническими заболеваниями печени, в т. ч. с первичным билиарным циррозом, первичным склерозирующим холангитом, хроническим гепатитом С, при которых кожный зуд может появиться на последних неделях беременности.

Родильницам с ВХБ целесообразно избегать эстрогенсодержащие методы контрацепции, которые провоцируют появление зуда у 10% женщин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ввиду прогрессивного увеличения возраста беременных и сопутствующей экстрагенитальной патологии вопросы своевременной диагностики нарушений функции печени и желчевыводящих путей и рациональной акушерской тактики являются актуальными и требуют дифференциро-

ВЕДЕНИЕ В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ

Снижение гиперферментемии после родов подтверждает диагноз ВХБ. Родильницам с ВХБ необходимо проведение биохимического анализа крови в течение 7–10 дней

ванного подхода. Некоторые осложнения беременности, в т. ч. преэклампсия, HELLP-синдром, нередко имеют неспецифические симптомы печеночной дисфункции. Таким образом, знание алгоритмов дифференциальной диагностики и акушерской тактики позволяет достоверно уменьшить риски материнской и перинатальной заболеваемости и смертности (рис. 2).

Литература/References

1. Kenyon A.P., Tribe R.M., Nelson-Piercy C. et al. Pruritus in pregnancy: a study of anatomical distribution and prevalence in relation to the development of obstetric cholestasis. *Obstet Med.* 2010;3:25–29. DOI: 10.1258/om.2010.090055.
2. Williamson C., Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–133. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000346.
3. Bolukbas F.F., Bolukbas C.Y., Balaban H.I. et al. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: Spontaneous vs in vitro Fertilization. *Euroasian J Hepatogastroenterol.* 2017;7(2):126–129. DOI: 10.5005/jp-journals-10018-1232.
4. Wood A.M., Livingston E.G., Hughes B.L., Kuller J.A. Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Review of Diagnosis and Management. *Obstet Gynecol Surv.* 2018;73(2):103–109. DOI: 10.1097/OGX.0000000000000524.
5. Royal College of obstetricians and Gynaecologists. Obstetric cholestasis. RCOG: Green-top Guideline. 2011. (Electronic resource). URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43>. Access date: 02.08.2019.
6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению холестаза. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. Российское общество по изучению печени. М.; 2013. [Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of cholestasis. Ministry of Health of the Russian Federation. Russian Gastroenterological Association. Russian Society for the Study of the Liver. М.; 2013 (in Russ.).]

7. Ovidia C., Seed P.T., Sklavounos A. et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10174):899–909. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31877-4.
8. Senocak G.N.C., Yilmaz E.P.T. Maternal and Fetal Outcomes in Pregnancies Complicated by Intrahepatic Cholestasis. *Eurasian J Med.* 2019;51(3):270–272. DOI: 10.5152/eurasianjmed.2019.18447.
9. Lin J., Gu W., Hou Y. Diagnosis and prognosis of early-onset intrahepatic cholestasis of pregnancy: a prospective study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;7:1–7. DOI: 10.1080/14767058.2017.1397124.
10. Li L., Chen Y.H., Yang Y.Y., Cong L. Effect of Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy on Neonatal Birth Weight: A Meta-Analysis. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2018;10(1):38–43. DOI: 10.4274/jcrpe.4930.
11. Çelik S., Çalışkan C.S., Çelik H. et al. Predictors of adverse perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Ginekol Pol.* 2019;90(4):217–222. DOI: 10.5603/GP.2019.0039.
12. Balmer M.L., Siergrist K., Zimmermann A., Dufour J.F. Effects of ursodeoxycholic acid in combination with vitamin E on adipokines and apoptosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Liver Int.* 2009;29;8:1184–1188. DOI: 10.1111/j.1478-3231.2009.02037.x.
13. Gurung V., Middleton P., Milan S.J. et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;24; (6): CD000493. DOI: 10.1002/14651858.CD000493.pub2.
14. Kong X., Kong Y., Zhang F. et al. Evaluating the effectiveness and safety of ursodeoxycholic acid in treatment of intrahepatic cholestasis of pregnancy: A meta-analysis (a prisma-compliant study). *Medicine (Baltimore).* 2016;95(40): e4949. DOI: 10.1097/MD.00000000000004949.
15. Chappell L.C., Bell J.L., Smith A. et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2019;394(10201):849–860. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31270-X.
16. Bicocca M.J., Sperl J.D., Chauhan S.P. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* 2018;231:180–187. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2018.10.041.

Сведения об авторах:

¹Козлов Павел Васильевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, врач высшей категории, ORCID iD 0000-0002-9916-6128;

²Самсонова Инна Владимировна — к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, врач высшей категории, ORCID iD 0000-0002-1228-1765.

¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

²ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ». 123182, Россия, г. Москва, ул. Пехотная, д. 3.

Контактная информация: Козлов Павел Васильевич, e-mail: drkpv@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.08.2019.

About the authors:

¹Pavel V. Kozlov — MD, PhD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-9916-6128;

²Inna V. Samsonova — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Medical Work, ORCID iD 0000-0002-1228-1765.

¹Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

²City Clinical Hospital No. 52. 3, Pekhotnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation.

Contact information: Pavel V. Kozlov, e-mail: drkpv@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 21.08.2019.

Микронутриентная поддержка женщин во время беременности

В.Е. Балан, Е.В. Тихомирова, В.В. Овчинникова

ГБУЗ МО МОНИАГ, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье освещена критическая роль прегравидарной подготовки, включающей, в частности, дотацию витаминов и микроэлементов (в первую очередь фолатов, йода, железа, витамина D и полиненасыщенных жирных кислот). Дефицит макро- и микронутриентов перед наступлением беременности и тем более во время гестации повышает риск перинатальной патологии, увеличивает детскую смертность, является одной из причин недоношенности, врожденных уродств, нарушения физического и умственного развития детей. Именно поэтому крайне важно начать прием поливитаминов до зачатия и накопить все необходимые нутриенты к самому критическому сроку — 21–26 сут, когда закрывается нервная трубка плода. В статье рассматриваются неизменяемый и модифицируемые факторы риска врожденных пороков развития. К модифицируемым факторам относятся нехватка нутриентов, а также параметры витаминно-минерального комплекса (сбалансированность состава, использование высокоактивных форм витаминов и минералов и др.) на примере препарата Прегнотон Мама. Приводится доказательная база, подтверждающая эффективность и безопасность этого препарата, который позволяет снизить риск врожденных пороков развития, опасность акушерских и неонатальных осложнений.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, беременность, врожденные пороки развития, витаминно-минеральный комплекс, Прегнотон Мама.

Для цитирования: Балан В.Е., Тихомирова Е.В., Овчинникова В.В. Микронутриентная поддержка женщин во время беременности. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):280–285.

Micronutrient supply during pregnancy

V.E. Balan, E.V. Tikhomirova, V.V. Ovchinnikova

Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article highlights the critical role of preconception planning including the subsidy of vitamins and minerals (primarily folates, iodine, iron, vitamin D and polyunsaturated fatty acids). Deficiency of macro- and micronutrients before pregnancy and especially during gestation increases the risk of perinatal pathology, increases infant mortality and causes prematurity, congenital disorders, impaired physical and mental development of children. That is why it is extremely important to start taking multivitamins before conception and accumulate all the necessary nutrients by the most critical date — 21–26 days, the period of neural tube closure in the embryo. The article discusses non- and modifiable risk factors for congenital disorders, one of which is the lack of nutrients, as well as the choice of the vitamin-mineral complex (VMC) (balanced composition, the use of highly active forms of vitamins and minerals, etc.) using the example of Pregnoton Mama. The evidence base on the effectiveness and safety of VMC for pregnant women and in the period of preconception is given including data on reducing the risk of congenital disorders, obstetric and neonatal complications.

Keywords: preconception planning, pregnancy, congenital disorders, vitamin-mineral complex, Pregnoton Mama.

For citation: Balan V.E., Tikhomirova E.V., Ovchinnikova V.V. Micronutrient supply during pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):280–285.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Ранее наблюдалась высокая рождаемость, но и крайне высокая детская смертность. Сегодня ситуация кардинально изменилась: детей рождается мало, и поэтому ведется борьба за жизнь и здоровье каждого ребенка. Именно прегравидарная подготовка (ПП) при планировании беременности — это обоснованная необходимость, признанная во всем мире.

Термин «прегравидарная подготовка» используется только в России, в зарубежной литературе применяются термины «преконцепционная подготовка», «преконцепция» (англ. conceptus — оплодотворенное яйцо, продукт зачатия).

Под ПП понимают комплекс профилактических мероприятий по минимизации рисков перед реализацией репродуктивной функции определенной супружеской пары. Главной задачей ПП является коррекция имеющихся нарушений здоровья будущих родителей с тем, чтобы пара вошла в гестационный период с наилучшими показателями здоровья и в полной психологической готовности. При этом исключается проблема случайной беременности: каждая беременность, для того чтобы она была удачной, должна быть подготовленной, причем важны здоровье и готовность не только женщины, но и мужчины [1].

На практике ПП подразумевает выявление социальных, поведенческих, экологических и медико-биологических факторов риска осложнений беременности и проведение мероприятий по снижению риска путем обучения, консультации и лечения до наступления беременности [2]. То есть основа ПП — это консультирование. Даже если пара условно здорова, то обоим родителям желательно пройти первичное обследование, модифицировать образ жизни, выяснить вероятность резус-конфликта, при необходимости провести прегравидарную вакцинацию женщины и множество других мероприятий, имеющих огромное значение для благополучной беременности.

Поскольку абсолютно здоровых женщин очень мало, то при планировании беременности каждая женщина обязательно должна быть обследована гинекологом. В обследование следует включать и выявление дефицита микронутриентов. Однако некоторые назначения в качестве ПП могут осуществляться и без специального обследования.

Женщины старше 35 лет особенно нуждаются в расширенной ПП для снижения акушерского риска и улучшения акушерского прогноза. Беременные старше 35 лет более подвержены акушерскому риску: значительно возрастает частота преждевременных родов, рождения маловесного ребенка, развития артериальной гипертензии, гестационного диабета, предлежания и отслойки плаценты. Риск гибели от причин, связанных с беременностью и родами, у женщин 35–39 лет в 2,5 раза, а после 40 лет — в 5,3 раза выше, чем в возрастной категории 20–30 лет [1].

ДЕФИЦИТ МАКРО- И МИКРОНУТРИЕНТОВ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сегодня наблюдается широкое распространение дефицита витаминов и микроэлементов среди беременных женщин во всех регионах Российской Федерации. Так, недостаточность витаминов группы В выявляется у 20–100% женщин, аскорбиновой кислоты — у 13–50%, железа — у 89–100%, селена — у 81–100%. Сочетанный дефицит трех и более витаминов наблюдается у 70–80% женщин [3]. Это касается не только беременных, но и всей женской популяции.

Микронутриентная поддержка женщин репродуктивного возраста с помощью витаминно-минерального комплекса (ВМК) необходима, поскольку в популяции широко распространены состояния, усугубляющие дефицит фолатов (курение, полиморфизмы гена метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР), мальабсорбция), железа (нарушение менструального цикла, заболевания органов желудочно-кишечного тракта), витамина D (дефицит инсоляции) и полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) (алиментарные ограничения). На первый взгляд проблему легко решить с помощью коррекции рациона, но, к сожалению, на практике это трудно реализуемо сразу по нескольким причинам:

- содержание микронутриентов в промышленно производимых продуктах значительно отличается от содержания в производимых вручную (современные технологии, ориентированные на быстрое получение максимального объема/веса продукта, препятствуют сохранению и накоплению витаминов);

- большинство жителей РФ не уделяют необходимого внимания сбалансированности рациона; многие женщины периодически применяют диеты с ограничением количества или калорийности пищи, переходят на вегетарианское питание, что ведет к дефициту белка и развитию анемии;
- значительная часть россиян не имеют финансовых возможностей для обеспечения себя полноценным и разнообразным рационом.

В силу перечисленных причин в России почти ни одна женщина не входит в беременность с полным запасом всех необходимых витаминов и минералов в организме. В то же время в сравнении с женщинами детородного возраста беременным женщинам требуется потребление витаминов примерно на 25% больше.

Во время беременности дефицит незаменимых пищевых веществ (включая витамины) негативно влияет на здоровье как женщины, так и будущего ребенка. Дефицит витаминов перед наступлением беременности и во время нее может быть ассоциирован с более высоким риском развития перинатальной патологии, врожденных уродств, недоношенности, а также нарушениями физического и умственного развития детей.

В I триместре беременности недостаточность витаминов и микроэлементов может приводить к аномалиям развития плода вплоть до его гибели, во II и III триместрах — к нарушению формирования органов, функционирования сердечно-сосудистой, нервной, эндокринной и пищеварительной систем у ребенка [4]. Для поддержания физиологического течения беременности необходим витамин Е, для развития у плода нервной системы необходимы витамины группы В, развития органов зрения, слизистых оболочек и кожи — витамин А, обмена кальция и правильного формирования костей плода — витамин D, поддержания иммунитета матери и плода — витамин С, антиоксидантной защиты организма — селен, профилактики железодефицитной анемии — железо, влияния на функцию мышечной и костной ткани — магний, поддержания функции щитовидной железы — йод.

Таким образом, на этапе ПП весьма важно уделить внимание дотации витаминов и микроэлементов, прежде всего фолатов, йода, железа, витамина D, а также ПНЖК [1, 5]. Остановимся подробнее на особенностях дотации этих микронутриентов и рисках, связанных с их дефицитом.

За 13 лет, начиная с 2000 г., частота врожденных пороков развития (ВПР) и хромосомных аномалий в России выросла почти в 2 раза — на 75,5% [6]. Согласно данным Европейской сети надзора за ВПР (EUROCAT), в мире в год рождается 1,7 млн детей с аномалиями развития [7], из-за ВПР ежегодно погибают 270 тыс. детей, не доживая до 28 дней, и примерно 3,2 млн детей становятся инвалидами. К наиболее тяжелым ВПР для ребенка, его семьи и общества в целом относятся дефекты нервной трубки (ДНТ), синдром Дауна и пороки сердца.

ВПР бывают различного происхождения. Они могут возникать по генетическим, инфекционным или экологическим причинам. На современном этапе не удается провести профилактику значительной части аномалий, вызванных генетическими причинами. Примерно половина подобных беременностей заканчиваются самопроизвольным абортom. Это так называемый неизменяемый фактор риска ВПР. К модифицируемым факторам риска относят нарушения гемостаза, соматические заболевания

(краснуху, корь и др.), лекарственное влияние, воздействие неблагоприятных экологических факторов.

Одна из важнейших причин возникновения ВПР — нехватка нутриентов (витаминов группы В, йода и др.). Еще один фактор риска — возраст женщины. Чем старше женщина, тем выше риск хромосомных аномалий у плода. Так, в возрасте 31–35 лет риск хромосомных аномалий более чем в 2 раза выше, чем в возрасте 20–25 лет. Следующим фактором риска является низкий социально-экономический уровень, поскольку он связан с приобретением более дешевых и менее разнообразных продуктов питания, обедненных микронутриентами, с вредными условиями труда и быта, неблагоприятной экологической средой обитания. По данным Росстата, за последние 2 года число людей, живущих за чертой бедности, возросло более чем на 600 тыс.

Крайне важным моментом является срок начала приема необходимых микронутриентов. Витамины принимают почти 100% россиянок, но, как правило, прием начинается уже при наступлении беременности, а зачастую и со второй половины. Только 10% принимают витамины во время планирования беременности. Средний же срок начала наблюдения за беременной женщиной — 8–12 нед. гестации. К этому времени почти завершается закладка основных органов и систем плода. Во время беременности счет идет на дни. Так, с 15–21-го дня и до 43-го дня идет закрытие нервной трубки, в это же время закладывается сердечно-сосудистая система, чуть позже формируются руки, глаза, ноги, зубы, небо, наружные половые органы и уши. Таким образом, к моменту обращения женщины к врачу (на 12-й нед.) все органы и системы уже сформированы и все предопределенные дефекты проявляются — опытный генетик видит это на первом скрининге. Иногда, к сожалению, дефекты замечают только на втором скрининге, что при прерывании беременности сопряжено с более серьезными осложнениями в сравнении с ранними сроками.

Именно поэтому прием поливитаминов необходимо начинать до зачатия, и особенно важно накопить их к самому критическому сроку — 21–26 сут, когда закрывается нервная трубка плода.

В рекомендациях Рабочей группы по профилактике заболеваний США (United States Preventive Services Task Force, USPSTF) 2017 г. [8] говорится о ежедневном приеме фолиевой кислоты всеми женщинами детородного возраста. Потребление фолиевой кислоты необходимо начинать как минимум за 1 мес. до зачатия и продолжать в течение 2–3 мес. после него. Потребность организма в фолатах во время беременности увеличивается, потому что фолаты в комплексе с другими витаминами и цинком необходимы для роста и развития плода.

Дефицит фолатов ведет к тяжелым последствиям, в т. ч. ДНТ, которые встречаются в 0,5% случаев беременности и достигают 2% в структуре неудачной беременности [9]. ДНТ — это гетерогенная группа врожденных аномалий нервной системы, обусловленных нарушением зародания нервной трубки на ранних стадиях развития плода (эмбриогенеза) — анэнцефалия, *spina bifida* (расщепление позвоночника), грыжи головного и спинного мозга.

Дефицит фолатов, особенно в прекоцепцию и на ранних стадиях беременности, значительно увеличивает риск возникновения гипотрофии и недоношенности, выкиды-

ша и осложнений беременности (эклампсии). Кроме того, недостаток фолатов в организме беременной ассоциирован с нарушениями развития речи в последующей жизни ребенка [10, 11]. Для компенсации дефицита фолатов используются такие витаминеры В₉, как фолиевая кислота и 5-метилтетрагидрофолиевая кислота (L-метилфолат). Неметилированная форма витамина В₉, фолиевая кислота, должна подвергаться ферментативному восстановлению МТГФР, чтобы стать биологически активным витамином [12]. Таким образом, фолиевая кислота выполняет свое назначение, только пройдя через кишечник и превратившись в биологически активную форму.

Необходимость использования 5-метилтетрагидрофолата (5-МТГФ) обусловлена тем, что 5–25% людей в различных популяциях имеют пониженную активность МТГФР, являющейся центральным ферментом метаболизма фолатов. Поскольку не всегда есть информация о наличии врожденной ферментной недостаточности, то беременным предпочтительнее принимать именно 5-МТГФ, который, в отличие от фолиевой кислоты, уже не требует биотрансформации в кишечнике и является биологически активной формой фолата. Фармакокинетическое преимущество 5-МТГФ подтверждается более высоким пиком концентрации активного метаболита в плазме при аналогичной дозировке в сравнении с приемом просто фолиевой кислоты [13].

Нельзя также недооценивать значение ПНЖК для беременной, плода и новорожденного. При развитии мозга и органов зрения плода большую роль играют эссенциальные липиды — ПНЖК. Омега-3 ПНЖК не синтезируются в организме человека, и поэтому необходимо каждый день получать их в достаточном количестве и в сбалансированном составе. У большинства россиянок репродуктивного возраста отмечается недостаточное потребление омега-3 ПНЖК.

По результатам независимого опроса, проведенного в России, препараты омега-3 ПНЖК принимают не более 1% беременных [14]. В то же время каждый год возрастает число детей с нарушениями функции зрения и с перинатальной энцефалопатией — заболеваниями, во многом обусловленными дефицитом омега-3 ПНЖК [15]. Дети, рожденные от женщин, у которых содержание омега-3 ПНЖК в молоке было выше, обладали лучшими когнитивными способностями [14]. Врачи должны рекомендовать данные препараты и рассказывать о пользе их приема.

Основной механизм фармакологического действия омега-3 и омега-6 ПНЖК на физиологию человека заключается в их участии в метаболических процессах, формирующих «каскад арахидоновой кислоты». Арахидоновая кислота — разновидность омега-6 ПНЖК, присутствующая в значительном количестве в фосфолипидах, составляющих клеточные мембраны. Важная роль физиологического действия омега-3 ПНЖК заключается в уменьшении воспаления через снижение синтеза простагландинов, тромбоксанов и лейкотриенов [16]. Широкий круг клинического применения препаратов на основе омега-3 ПНЖК обусловлен процессом, известным как «разрешение воспаления» [17]. Противовоспалительные эффекты производных омега-3 ПНЖК (эйкозаноидов и докозаноидов) важны для поддержания беременности.

Показано, что достаточное потребление омега-3 ПНЖК во время беременности снижает риск преждевременных родов. Результаты метаанализа подтвердили

снижение частоты преждевременных родов при приеме омега-3 ПНЖК на сроке 34–36 нед. на 8%, ранее 34 нед. — на 31% [18]. Важно, что прием омега-3 ПНЖК снижает риск преэклампсии и прерывания беременности, а также преждевременного отхождения вод при родах. По данным метаанализа, дотация омега-3 ПНЖК приводит к снижению риска преждевременных родов на 58%, а длительность гестации возрастает почти на 2 нед., что очень важно для ребенка [19].

Омега-3 ПНЖК ассоциированы со снижением риска возникновения дефектов развития и гипоксии головного мозга, пороков развития нервной и иммунной систем за счет антитромботического действия (снижение синтеза тромбосана А₂, увеличение текучести мембран эритроцитов, снижение вязкости крови и, как результат, профилактика плацентарной недостаточности и тромбозов у матери), антиоксидантного действия (снижение активности перекисного окисления липидов), иммуномодулирующего и противовоспалительного эффектов (снижение синтеза провоспалительных медиаторов — простагландинов и лейкотриенов, повышение выработки липидных молекул с противовоспалительными свойствами и, как результат, профилактика невынашивания и преждевременных родов) и цитопротекторного, в т. ч. нейропротекторного, эффекта (защита головного мозга от гипоксического и инфекционного повреждения и, как результат, улучшение когнитивных функций и психомоторного развития в детском возрасте) [1].

Один из самых распространенных дефицитов микронутриентов среди беременных — дефицит железа. Он может стать причиной развития железодефицитной анемии (ЖДА) и нарушения развития плода (низкий вес). Распространенность ЖДА в мире составляет 42% [20], в России — около 40%. Компенсация дефицита железа с помощью ВМК должна продолжаться достаточно долго (нельзя назначить препараты железа только на 2 нед., поскольку за столь короткий срок не восстановятся запасы ферритина в эритроцитах и не накопится достаточное количество сывороточного железа, при этом ориентироваться лишь на уровень гемоглобина нельзя). Поэтому профилактический прием железосодержащих препаратов целесообразно начинать за несколько недель до планируемого зачатия. Поскольку ЖДА развивается у большинства беременных, препараты железа обязательно назначают во время беременности и при подготовке к ней.

Биоусвояемость железа из неорганических форм (сульфат железа, оксид железа) низкая (меньше 10%), что обуславливает высокие дозировки и связанные с ними нежелательные явления (НЯ) у 25–35% пациенток (тошнота, запоры, раздражение желудочно-кишечного тракта).

Однако подобные НЯ отсутствуют при приеме липосомного железа — микроинкапсулированного пиродифосфата. Прием этой формы железа в течение 12 нед. на 80% увеличивает уровень ферритина у беременных с железодефицитом. Показано, что рост уровня гемоглобина и степени насыщения трансферрина достоверный [20]. Частота НЯ при пероральном приеме липосомного железа ($p < 0,001$) значительно ниже, чем при приеме других препаратов, что говорит о том, что липосомное железо — это безопасная и эффективная альтернатива внутривенному введению препаратов железа для коррекции анемии [21].

Недостаток йода во время беременности является фактором риска развития кретинизма у ребенка и зоба у роженицы. Компенсация этого дефицита обязательна, т. к. большинство россиянок репродуктивного возраста проживают в йододефицитных регионах. Потребление беременными 200 мкг/сут йода дополнительно к рациону питания нормализует уровень йода в организме и ликвидирует опасность йододефицита как для матери, так и для плода [22, 23].

Помимо перечисленных нутриентов (фолаты, омега-3 ПНЖК, йод, железо) крайне важна для нормального развития беременности обеспеченность витаминами С, D, E, группы В, селеном и цинком [5]. Поскольку необходимых витаминов и минералов много, а в настоящее время врачи придерживаются правила «не более 3 препаратов для беременной женщины», важно применение ВМК.

При выборе ВМК необходимо обращать внимание на сбалансированность состава, использование высокоактивных форм витаминов и минералов, качество используемого сырья и ожидаемую комплаентность при приеме. ВМК Прегнотон Мама содержит метилтетрагидрофолат (высокоактивная форма фолиевой кислоты), омега-3 ПНЖК в рекомендуемых дозах для беременных (200 мг), железо в липосомной форме (14 мг), йод в достаточном количестве (150 мкг) для беременных и кормящих женщин и еще 13 важнейших витаминов и минералов. Поскольку железо в ВМК Прегнотон Мама представлено липосомной формой в количестве 14 мг/сут в пересчете на железо, то можно ожидать, что прием данного ВМК будет достоверно увеличивать ферритиновое депо железа.

Кроме того, при производстве Прегнотона Мама используются самые современные активные и вспомогательные вещества ведущих европейских производителей, дозировка микронутриентов не превышает верхний допустимый уровень потребления, в него включены наиболее безопасные формы витаминов и минералов, а производство и контроль качества осуществляются в соответствии со стандартами GMP (good manufacturing practice — надлежащей производственной практики). В составе отсутствуют искусственные красители, ароматизаторы и консерванты.

В настоящее время накоплена доказательная база важности восполнения дефицита витаминов и минералов с помощью ВМК. Так, в 2015 г. вышел Кохрейновский обзор, включивший 15 исследований, проведенных в странах с низким и средним уровнем дохода (оценивали эффективность ВМК по сравнению с дотациями железа с фолиевой кислотой или без нее), и 2 исследования в Великобритании (по сравнению эффективности комплексного средства и плацебо). Общее число участниц 17 рандомизированных контролируемых исследований составило 137,8 тыс. По заключению авторов, комплексные препараты витаминов и минералов, содержащие в составе фолиевую кислоту и железо, более действенны в предупреждении таких негативных последствий, как дефицит массы тела, гипотрофия плода и мертворождение. Назначение этих средств в прекоцепционный период и в I триместре по сравнению с плацебо или с изолированной дотацией железа (с фолиевой кислотой или без нее) в течение того же периода времени позволило снизить риск дефицита массы тела у новорожденного на 12%, гипотрофии — на 10% и мертворождения — на 9% [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Прием ВМК (например, Прегнотон Мама) женщинами в ПП, а также во время беременности позволяет предупредить формирование различных ВПР или прерывание беременности в связи с антенатально выявленной аномалией развития плода. Своевременная (еще до зачатия) и грамотная коррекция микронутриентного баланса не имеет альтернатив. Широкий охват пациенток этой разумной профилактической работой совершенно необходим в интересах как отдельно взятой семьи, так и всего общества в целом.

Благодарность/Acknowledgement

Авторы и редакция благодарят компанию АО «АКВИОН» за предоставление полных текстов иностранных статей, необходимых для подготовки данной публикации.

Литература

1. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижников Е.В. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2016.
2. Кузнецова И.В. Роль прекоцепционной эндотелиальной дисфункции в развитии акушерских осложнений. Медицинский алфавит. 2019;1(1):53–58. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58.
3. Давидюк В.И. К вопросу о витаминной обеспеченности беременных женщин. Оптимальное питание — здоровье нации: Матер. VIII Всерос. конгр. М.; 2005.
4. Серов В.Н., Громова О.А., Торшин И.Ю. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать — плацента — плод. Гинекология. 2010;6:24–34.
5. Цейцель Э. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? Гинекология. 2012;14(5):38–46.
6. Данные Росстата от 24.10.2014. (Электронный ресурс). URL: <https://www.gks.ru/>. Дата обращения: 20.10.2019.
7. EUROCAT Prevalence charts and tables. (Electronic resource). URL: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>. Access date: 20.10.2019.
8. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017;317(2):183–189. DOI:10.1001/jama.2016.19438.
9. Махова А.А., Максимов М.Л. Коррекция витаминного статуса у беременных. РМЖ. 2014;22(14):1014–1018.
10. Feng Y., Wang S., Chen R. et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. Sci Rep. 2015;5:8506. DOI: 10.1038/srep08506.
11. Громова О.А., Лиманова О.А., Керимкулова Н.В. и др. Дозирование фолиевой кислоты до, во время и после беременности: все точки над «i». Акушерство и гинекология. 2014;6:88–95.
12. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet. 2010;49(8):535–548. DOI: 10.2165/11532990-000000000-00000.
13. Prinz-Langenohl R., Braemswig S., Tobolski O. et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wildtype 677C >T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. Br. J. Pharmacol. 2009;158(8):2014–2021. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x.
14. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К. и др. О новых тенденциях в нутрициальной поддержке беременности. Акушерство и гинекология. 2018;1:21–28. DOI: 10.18565/aig.2018.1.21-28.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамины и минералы: между Сциллой и Харибдой: о мисконцепциях и других чудовищах. М.: МЦНМО; 2013.
16. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. Annu Rev Nutr. 2006;26:45–73. DOI: 10.1146/annurev.nutr.25.050304.092610.
17. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. Semin. Immunol. 2015;27(3):200–215. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.004.
18. Makrides M., Duley L., Olsen Sjurdur F. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. Cochrane Database Syst. Rev. 2006;(3):CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub2.
19. Kar S., Wong M., Rogozinska E., Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized studies. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016;198:40–46. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.033.
20. Pena-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2012;(12):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.
21. Pisani A., Riccio E., Sabbatini M. et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a randomized trial. Nephrol. Dial. Transplant. 2015;30(4):645–652. DOI: 10.1093/ndt/gfu357.
22. Rogan W.J., Paulson J.A., Baum C. et al. Council on Environmental Health. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem. Pediatrics. 2014;133(6):1163–1166. DOI: 10.1542/peds.2014-0900.
23. Reynolds A.N., Skeaff S.A. Maternal adherence with recommendations for folic acid and iodine supplements: A cross-sectional survey. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2018;58(1):125–127. DOI: 10.1111/ajo.12719.
24. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2015;1(11):CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub4.

References

1. Radzinsky V.E., Pustotina O.A., Verizhnikova E.V. et al. Pregravid preparation: clinical protocol. M.: Editorial of Status Praesens journal; 2016 (in Russ.).
2. Kuznetsova I.V. Role of preconception endothelial dysfunction in development of obstetric complications. Meditsinskiy alfavit. 2019;1(1):53–58 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-1(376)-53-58.
3. Davidyuk V.I. The question of vitamin supply of pregnant women. Optimal nutrition — the health of the nation: Proceedings of the VIII All-Russian Congress. M.; 2005 (in Russ.).
4. Serov V.N., Gromova O.A., Torshin I. Yu. Trimester-based approach to prescribing vitamin-mineral complexes based on a systematic analysis of biologically significant vitamins and trace elements in the mother-placenta-fetus system. Ginekologiya. 2010;6:24–34 (in Russ.).
5. Tseitel E. Primary prevention of birth defects: multivitamins or folic acid? Ginekologiya. 2012;14(5):38–46 (in Russ.).
6. Rosstat data from 24.10.2014. (Electronic resource). URL: <https://www.gks.ru/>. Access date: 20.10.2019 (in Russ.).
7. EUROCAT Prevalence charts and tables. (Electronic resource). URL: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/eurocat-data/prevalence>. Access date: 20.10.2019.
8. Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017;317(2):183–189. DOI:10.1001/jama.2016.19438.
9. Makhova A.A., Maksimov M.L. Correction of vitamin status in pregnant women. RMJ. 2014;22(14):1014–1018 (in Russ.).
10. Feng Y., Wang S., Chen R. et al. Maternal folic acid supplementation and the risk of congenital heart defects in offspring: a meta-analysis of epidemiological observational studies. Sci Rep. 2015;5:8506. DOI: 10.1038/srep08506.
11. Gromova O.A., Limanova O.A., Kerimkulova N.V. et al. Dosing of folic acid before, during and after pregnancy: all points above the “i”. Akusherstvo i ginekologiya. 2014;6:88–95 (in Russ.).
12. Pietrzik K., Bailey L., Shane B. Folic acid and L-5-methyltetrahydrofolate comparison of clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. Clin. Pharmacokinet. 2010;49(8):535–548. DOI: 10.2165/11532990-000000000-00000.
13. Prinz-Langenohl R., Braemswig S., Tobolski O. et al. [6S]-5-methyltetrahydrofolate increases plasma folate more effectively than folic acid in women with the homozygous or wildtype 677C >T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase. Br. J. Pharmacol. 2009;158(8):2014–2021. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00492.x.
14. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tetraashvili N.K. et al. New trends in nutritional support of pregnancy. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;1:21–28 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.1.21-28.
15. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamins and minerals: between Scylla and Charybdis: about misconceptions and other monsters. M.: MCNMO; 2013 (in Russ.).
16. Fritsche K. Fatty acids as modulators of the immune response. Annu Rev Nutr. 2006;26:45–73. DOI: 10.1146/annurev.nutr.25.050304.092610.
17. Serhan C.N., Chiang N., Dalli J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. Semin. Immunol. 2015;27(3):200–215. DOI: 10.1016/j.smim.2015.03.004.
18. Makrides M., Duley L., Olsen Sjurdur F. Marine oil, and other prostaglandin precursor, supplementation for pregnancy uncomplicated by preeclampsia or intrauterine growth restriction. Cochrane Database Syst. Rev. 2006;(3):CD003402. DOI: 10.1002/14651858.CD003402.pub2.
19. Kar S., Wong M., Rogozinska E., Thangaratinam S. Effects of omega-3 fatty acids in prevention of early preterm delivery: A systematic review and meta-analysis of randomized studies. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2016;198:40–46. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.11.033.
20. Pena-Rosas J.P., De-Regil L.M., Dowswell T., Viteri F.E. Daily oral iron supplementation during pregnancy. Cochrane Database Syst. Rev. 2012;(12):CD004736. DOI: 10.1002/14651858.CD004736.pub4.
21. Pisani A., Riccio E., Sabbatini M. et al. Effect of oral liposomal iron versus intravenous iron for treatment of iron deficiency anaemia in CKD patients: a

randomized trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015;30(4):645–652. DOI: 10.1093/ndt/gfu357.

22. Rogan W.J., Paulson J.A., Baum C. et al. Council on Environmental Health. Iodine deficiency, pollutant chemicals, and the thyroid: new information on an old problem. *Pediatrics.* 2014;133(6):1163–1166. DOI: 10.1542/peds.2014-0900.

23. Reynolds A.N., Skeaff S.A. Maternal adherence with recommendations for folic acid and iodine supplements: A cross-sectional survey. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2018;58(1):125–127. DOI: 10.1111/ajo.12719.

24. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;1(11):CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub4.

Сведения об авторе:

Балан Вера Ефимовна — д.м.н., профессор, руководитель поликлинического отделения, ORCID iD 0000-0002-2364-6838;

Тихомирова Елена Владиславовна — к.м.н., старший научный сотрудник поликлинического отделения, ORCID iD 0000-0002-2977-323X;

Овчинникова Владлена Вадимовна — к.м.н., научный сотрудник поликлинического отделения, ORCID iD 0000-0002-6611-2510.

ГБУЗ МО МОНИИАГ. 101000, г. Москва, ул. Покровка, д. 22а.

Контактная информация: Балан Вера Ефимовна, e-mail: balanmed@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 14.10.2019.

About the author:

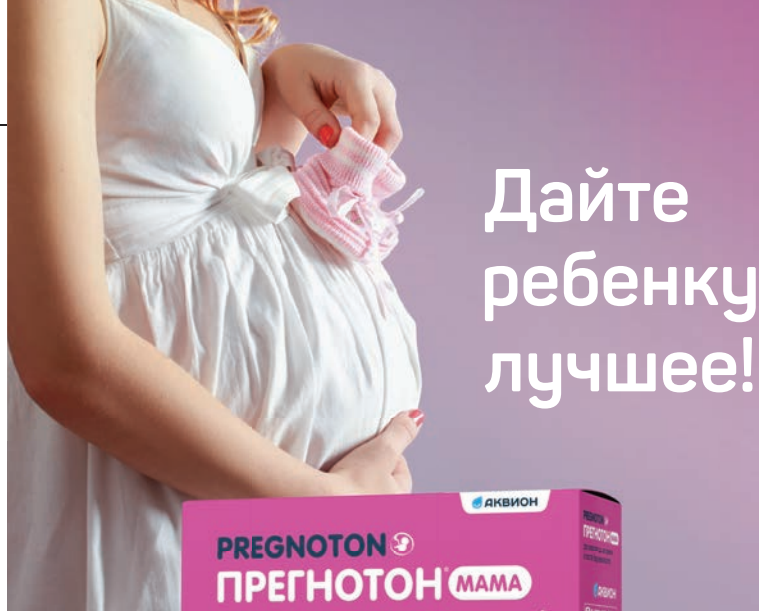
Vera E. Balan — MD, PhD, Professor, Head of the Outpatient Department, ORCID iD 0000-0002-2364-6838;

Elena V. Tikhomiriva — MD, PhD, Senior Researcher of Outpatient Department, ORCID iD 0000-0002-2977-323X;

Vladlena V. Ovchinnikova — MD, PhD, Researcher of Outpatient Department, ORCID iD 0000-0002-6611-2510.

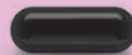
Moscow Regional Research Institute of Obstetrics and Gynecology. 22a, Pokrovka str., Moscow, 101000, Russian Federation.

Contact information: Vera E. Balan, e-mail: balanmed@gmail.com. **Financial Disclosure:** authors have no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.10.2019.



Содержит ключевые компоненты для здоровья мамы и малыша:

- B₉** **Extrafolate™**
Активная форма фолиевой кислоты. Легко усваивается даже у тех, кто не может усвоить обычную фолиевую кислоту.
- Fe** **Lipofer™**
Липосомное железо. Не вызывает дискомфорта при приеме. Усваивается лучше других форм железа!
- Ω₃** **Омега-3**
Необходимы для формирования нервной ткани и головного мозга эмбриона.
- +** **13 витаминов и минералов**
B₁, B₂, B₃, B₅, B₆, B₁₂, C, E, D₃, биотин, селен, цинк, йод.



Всего 1 капсула в день



8 800 200 86 86
бесплатная горячая линия
plan-baby.ru

 **АКВИОН**

* Blanco-Rojo R, Perez-Granados A.M., Toxqui L, Gonzalez-Vizcaino C. et al. Efficacy of a microencapsulated iron pyrophosphate-fortified fruit juice: a randomised, double-blind, placebo-controlled study in Spanish iron-deficient women. *Br J Nutr.* 2011 Jun;105(11):1652-1659. СР № RU.77.99.11.003.E.003187.09.19 от 05.09.2019 г. Реклама.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности

О.В. Кузнецова¹, Е.В. Зарубеева²

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

²ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Авторами проведен систематический анализ данных, имеющих в современной литературе, о проблеме истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) и ее роли в невынашивании беременности и преждевременных родах (ПР), а также анализ новых патогенетически обоснованных алгоритмов ведения беременных с данным осложнением. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, опубликованных за последние 20 лет. Описаны возможные факторы риска формирования ИЦН, ее роль в невынашивании беременности и ПР. Поскольку вопрос коррекции ИЦН всегда требует от акушера-гинеколога незамедлительного решения с целью предупреждения ПР и ставит вопрос выбора хирургического или консервативного ведения, то в статье приводится сравнительный анализ используемых в современном акушерстве методов ранней диагностики и коррекции в зависимости от патогенеза ИЦН и акушерской ситуации, на основе проведенных исследований. Каждое научное исследование в данной области акушерства следует рассматривать как шаг на пути преодоления указанного осложнения беременности, снижения частоты невынашивания беременности и ПР.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, серкляж, акушерский пессарий, микронизированный прогестерон, невынашивание беременности, преждевременные роды.

Для цитирования: Кузнецова О.В., Зарубеева Е.В. Современный взгляд на проблему истмико-цервикальной недостаточности. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):286–291.

Incompetent cervix: state-of-the-art

O.V. Kuznetsova¹, E.V. Zarubeeva²

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

²N.V. Sklifosovsky Research Institute of First Aid, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This article provides a systematic analysis of published data on incompetent cervix and its role in miscarriage and premature birth and addresses novel pathogenetically oriented management algorithms for this condition. The paper discusses foreign and domestic articles published over the previous two decades. Potential risk factors for incompetent cervix and its role in miscarriage and premature birth are described. Considering that incompetent cervix should be addressed immediately to prevent premature birth being required to select management strategy (surgery or conservative approach), current modalities for early diagnosis and treatment depending on incompetent cervix pathogenesis and obstetrical scenario are compared. Every study in this branch of obstetrics should be considered as a step to overcome this complication of pregnancy as well as to reduce the rate of miscarriage and premature birth.

Keywords: incompetent cervix, cervical cerclage, obstetrical pessary, micronized progesterone, miscarriage, premature birth.

For citation: Kuznetsova O.V., Zarubeeva E.V. Incompetent cervix: state-of-the-art. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):286–291.

ВВЕДЕНИЕ

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) — это укорочение длины шейки матки до менее чем 25 мм и/или расширение цервикального канала до более чем 10 мм на всем протяжении ранее 37 нед. беременности. Как правило, ИЦН сопровождается пролабированием плодного пузыря [1, 2]. Недостаточность шейки матки вызывают структурные и функциональные изменения истмического отдела матки, размеры которого зависят от циклических изменений в организме женщины. ИЦН является самостоятельным и значимым фактором риска невынашивания беременности, во II триместре встречается в 40% случаев, а в III триместре — в каждом 3-м случае [3]. В свою очередь каждый 3-й случай преждевременных родов (ПР) обусловлен ИЦН [4, 5].

Усилия научного и практического акушерства в последние годы не приводят к значительному снижению частоты ПР. Либо мы достигли того самого порога, когда развитие медицины уже не улучшает статистические показатели, либо до сих пор остаются малоизученными области, начиная с факторов риска и этиологии невынашивания и ПР и заканчивая организацией акушерской и перинатальной служб. Возможно, данный факт объясняется и ухудшением экологической ситуации, социально-экономическими проблемами, увеличением возраста первородящих с соматической патологией, отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом [6, 7]. Но, прежде всего, группу риска составляют пациентки с врожденными аномалиями и травмами шейки матки.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Патогенетическими факторами ИЦН могут быть функциональный или структурный дефекты шейки матки, соответственно ИЦН классифицируется на функциональную и анатомическую (органическую) формы. Функциональная ИЦН является результатом эндокринных нарушений и определяется раздражением α -рецепторов и торможением β -адренорецепторов. При гиперэстрогении увеличиваются чувствительность и активация α -рецепторов, что приводит к сокращению шейки матки и расширению цервикального канала. Соответственно при увеличении концентрации прогестерона увеличивается чувствительность β -рецепторов, и структурных изменений шейки матки в сторону формирования ИЦН не наблюдается. В 30% случаев функциональная ИЦН сопровождается гиперандрогенией. И наконец, функциональная ИЦН может сформироваться в результате нарушения соотношения мышечных и соединительнотканых волокон в шейке матки с преобладанием первых, что приводит к раннему размягчению шейки матки [3].

Анатомическая (органическая) ИЦН — это результат посттравматических изменений структуры шейки матки: механическое расширение цервикального канала перед выскабливанием матки, разрывы шейки матки в родах, особенно невосстановленные, формирующие рубцовую деформацию шейки матки.

Для пациенток с ИЦН также характерно наличие неоднократных внутриматочных вмешательств, ПР, прерывание беременности в поздние сроки в анамнезе, хирургическое лечение шейки матки, а течение наступившей беременности с ИЦН характеризуется значительно чаще клиникой угрозы прерывания беременности и/или ПР [8].

В современной литературе ключевым звеном в патогенезе ИЦН является дисплазия соединительной ткани в результате дефекта синтеза коллагена [9]. Шейка матки является фиброзным органом и на протяжении всей беременности переживает структурные изменения, которые влекут за собой ее созревание (преждевременное или своевременное), что и определяет начало родовой деятельности. При наличии дисплазии соединительной ткани (ДСТ), особенно ее недифференцированных форм (НДСТ), созревание шейки матки происходит преждевременно и формируется ИЦН. В патогенезе ДСТ ведущее место занимает недостаточность магния. При дефиците магния фибробласты теряют способность продуцировать коллаген. Ионы магния входят в состав соединительной ткани и участвуют в регуляции ее метаболизма, являясь кофактором в ремоделировании соединительной ткани. Этим обстоятельством, возможно, и обусловлено включение препаратов магния в схему профилактики и лечения угрозы прерывания беременности [10].

ДИАГНОСТИКА

Своевременная диагностика и коррекция ИЦН во многих случаях решают проблему невынашивания беременности и ПР. Традиционно диагностика основана на выявлении сократительной активности матки, приводящей к укорочению, размягчению и открытию шейки матки, а также на результатах объективного гинекологического осмотра и трансвагинальной ультразвуковой цервикометрии. О наличии цервикальной недостаточности и риске невынашивания беременности свидетельствует укороче-

ние длины шейки матки в сроках до 24 нед. до менее чем 25 мм. Однако мультицентровые исследования показали, что около 40% беременных с указанной длиной шейки матки без коррекции ИЦН по разным причинам родопререзались в срок [11, 12].

В качестве критерия выделения группы риска по ПР принята длина шейки матки у первородящих <35 мм, у повторнородящих — <30 мм, для определения длины шейки матки предпочтительно использовать трансвагинальную эхографию [13]. При многоплодной беременности длина шейки матки не является критерием оценки риска невынашивания, поскольку патогенез ПР при многоплодии не связан с ИЦН [14, 15].

Диагностика ИЦН должна проводиться уже в самом начале II триместра беременности при ультразвуковом скрининге [16]. При этом обязательно должны соблюдаться правила исследования: измерение проводится только трансвагинальным доступом, с пустым мочевым пузырем и без надавливания датчиком на шейку матки (т. к. в этом случае искусственно удлиняется шейка матки), измеряется длина закрытой части шейки матки [2, 17].

Приказ Минздрава России № 572н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» устанавливает порядок проведения скринингового ультразвукового обследования во время беременности: в I триместре — в 11–14 (13 нед. 6 дней) нед. гестации, во II триместре — в 18–21 нед. (в 16–18 нед. при многоплодной беременности) и в III триместре — в 30–34 нед. гестации. Длина шейки матки, по данным трансвагинального ультразвукового исследования (УЗИ), является наиболее информативным прогностическим маркером ПР, более значимым, чем оценка факторов риска (например, прерывание беременности в анамнезе). Скрининговое измерение длины цервикального канала матки предупреждает ПР при наиболее распространенной их причине — ИЦН, в 30–40% случаев ПР их причиной становится укорочение шейки матки до менее чем 25 мм. У пациенток высокого риска ИЦН целесообразна ультразвуковая трансвагинальная цервикометрия в динамике через 1–2 нед. в период от 15–16 до 24 нед. [2]. При выявлении укорочения шейки матки до 26–30 мм показано еженедельное определение фетального фибронектина и цервикометрия [18, 19].

Положительный тест на фетальный фибронектин и укорочение шейки матки, по данным УЗИ, могут говорить о повышенном риске ПР, особенно у пациенток, имеющих прерывание беременности в анамнезе. Получение двух подряд отрицательных результатов теста свидетельствует о крайне малой вероятности (~1%) ПР в ближайшие 2 нед. [20, 21].

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ С ИЦН

Структурные изменения в шейке матки (укорочение, размягчение, централизация по оси таза, раскрытие цервикального канала), характерные для ИЦН, чаще всего возникают во II триместре беременности. Вопрос коррекции ИЦН всегда требует от акушера-гинеколога незамедлительного решения с целью предупреждения ПР и ставит вопрос выбора хирургического или консервативного ведения. Тактика ведения беременных с ИЦН определяется, прежде всего, данными анамнеза, сроком гестации и данными цервикометрии. При проведении скринингового УЗИ и выявлении

укорочения шейки матки у беременных без факторов риска следует начинать лечение с вагинального (микронизированного) прогестерона. Литературные данные, свидетельствующие об одинаковой эффективности вагинального прогестерона, пессария и серкляжа, дают основание для приоритетного выбора консервативных методов коррекции ИЦН [2, 22].

Для пациенток с одноплодной беременностью и ИЦН, имеющих в анамнезе три и более потери беременности во II триместре или ранние ПР, показано наложение швов на шейку матки (серкляж), оптимальным для выполнения профилактического серкляжа является срок 12–14 нед., в отдельных случаях хирургическая коррекция проводится до 26 нед. Существует более 20 методик хирургической коррекции шейки матки, включая лапароскопический (абдоминальный) серкляж. Абдоминальный серкляж должен рассматриваться как альтернативный метод лечения ИЦН у пациенток с неэффективностью вагинального серкляжа в предыдущую беременность, а также при трахелэктомии в анамнезе [2].

У пациенток с многоплодной беременностью не рекомендуется проведение хирургической коррекции ИЦН, а также нет доказательств ожидаемой эффективности влагалищного применения прогестерона. Литературные данные об эффективности хирургической ИЦН при многоплодной беременности немногочисленны, выводы спорны [23–25].

К консервативным методам лечения ИЦН относят установку акушерского пессария. После 24 нед. пессарий является альтернативным методом коррекции ИЦН. Устанавливается пессарий с профилактической целью и с целью коррекции ИЦН в сроки от 16 до 34 нед. беременности, удаляется в плановом порядке при доношенной беременности в 37–38 нед. [1]. Акушерский пессарий изменяет ось шейки матки, тем самым смещает давление с матки на внутренний зев, в результате чего уменьшаются вероятность дальнейшего прогрессирования ИЦН и риск ПР.

Коррекция ИЦН акушерским пессарием имеет длительную историю применения. При этом форма пессариев не претерпела значительных изменений, но при изготовлении камень, дерево и стекло заменены на гибкий и легкий силикон. Главными достоинствами силиконового пессария являются безопасность и способность адаптироваться под любые индивидуальные особенности [26]. В конце прошлого века в Германии Н. Агабин разработал конусообразный круглый пессарий из гибкого силикона. Многоцентровое рандомизированное исследование, проведенные в 2012 г., показало, что установка акушерского пессария Агабин беременным с укорочением шейки матки <25 мм в сроки 18–22 нед. позволило снизить частоту ПР по сравнению с группой беременных, получавших только токолитическую терапию (с 27 до 6%) [27].

В обзоре A.L. Zimerman et al. (2011–2012) описан опыт применения акушерского пессария совместно с микронизированным интравагинальным прогестероном. В исследование были включены беременные с одноплодной и многоплодной беременностями в сроках 16–22 нед. В группе беременных с одноплодной беременностью частота ПР достоверно снизилась в сравнении с группой беременных с многоплодием (в этой группе, несмотря на одновременное применение с акушерским пессарием микронизированного прогестерона, сохранялся высокий риск ПР) [28].

В работе коллег Алтайского государственного медицинского университета проанализирован опыт нехирургической коррекции ИЦН при многоплодной беременности, в работе использовался акушерский разгружающий пессарий. Коррекция ИЦН путем установки акушерского пессария проводилась в сроках с 19 до 32 нед., после подтверждения диагноза с помощью ультразвуковой цервикометрии. В результате проведенного исследования удалось снизить частоту ПР при многоплодной беременности до 20% [29].

Таким образом, установка акушерского пессария является безопасным и эффективным методом лечения и профилактики ИЦН и угрозы прерывания беременности во II и III триместрах, что позволяет снизить частоту ПР в 2–3 раза и улучшить перинатальные исходы [1, 26].

Течение беременности после хирургической коррекции ИЦН часто (в 87,9% случаев) сопровождается угрозой прерывания беременности [30], ввиду чего дальнейшее ведение беременности требует продолжения токолитической терапии и/или прогестероновой поддержки. В этой связи в дополнение к серкляжу и акушерскому пессарию в сроки до 34 нед. часто применяется вагинальный микронизированный прогестерон в дозе 200 мг. Насколько оправдано продолжение терапии микронизированным прогестероном? Вопрос о назначении и об отмене препарата после коррекции ИЦН следует решать индивидуально, с учетом данных анамнеза, факторов риска и клинических симптомов [31]. Однако нет доказательств повышения эффективности комбинированных методов профилактики ПР. Любой из указанных выше методов коррекции ИЦН с доказанной эффективностью применяется в формате монотерапии. Возможно сочетание препарата прогестерона с акушерским пессарием индивидуально, исходя из факторов риска и данных анамнеза. При этом во избежание высокого риска инфекционных осложнений не рекомендовано сочетание серкляжа и акушерского пессария [2].

Ввиду повышения значимости амбулаторного звена в ведении пациенток с акушерской патологией и одновременно расширения области применения гестагенных препаратов потребовалось создание препарата прогестеронового ряда с минимальными побочными эффектами и, главное, удобного для применения самими пациентками [7, 32].

Микронизированный прогестерон, зарегистрированный в 35 странах под различными коммерческими названиями, впервые был разработан во Франции в 1980 г. По химической структуре он идентичен эндогенному прогестерону, продуцируемому яичниками, выпускается в мягких капсулах, содержащих 100 мг прогестерона в арахисовом масле.

Данные литературы о сроках гестации, в которые целесообразно назначение прогестерона, разнообразны. Имеются данные о назначении прогестерона при угрозе ПР в основном в I триместре [31–35], другие же авторы рекомендуют использовать его и в более поздние сроки [7, 36, 37].

В настоящее время натуральный прогестерон одобрен для сохранения беременности в I триместре у пациенток, беременность которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий [2, 38].

Использование натурального прогестерона более обосновано у беременных, имеющих осложнения от применения β-миметиков и антипростагландинов или противопоказания к их назначению. В случаях сочетанного применения β-миметиков и антипростагландинов с микронизированным прогестероном дозы препаратов и курс ле-

чения значительно снижаются или назначается монотерапия прогестероном. Российские исследования применения натурального микронизированного прогестерона в форме вагинальных капсул подтверждают его высокую эффективность в лечении угрожающего и начавшегося аборта. Микронизированный прогестерон может также использоваться и с профилактической целью у пациенток с привычным невынашиванием беременности эндокринного генеза. Побочных реакций при применении препарата не наблюдается. Препарат рекомендован для лечения угрозы прерывания беременности и ПР у больных с экстрагенитальной патологией, когда имеются противопоказания для токолитической терапии [31].

В решении клинической задачи предупреждения ПР можно руководствоваться рекомендациями международных организаций: SOGS (Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada — Общество акушеров и гинекологов Канады, 2008), EAPM (European Association of Perinatal Medicine — Европейская ассоциация перинатальной медицины, 2011), ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists — Американский колледж акушерства и гинекологии) и SFMF (Society for maternal fetal medicine — Общество материнской и фетальной медицины, 2012–2013, США), а также резолюцией FIGO-2015 по короткой шейке матки, где регламентируется использование вагинального прогестерона в виде капсул в суточной дозе 200 мг или геля в дозе 90 мг для профилактики ПР при одноплодной беременности и длине шейки матки 25 мм и менее [38].

По данным отечественных и зарубежных клинических исследований известно, что вагинальное применение прогестерона у женщин с длиной шейки матки ≤ 25 мм приводит к снижению частоты спонтанных ПР до 33 нед. на 45%, а также снижает частоту респираторного дистресс-синдрома и неонатальную заболеваемость [2, 32, 39].

На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России проведен анализ осложнений и течения беременности при угрозе ПР и представлен алгоритм ведения беременных после коррекции ИЦН. На основании проанализированных случаев сделано заключение о высокой эффективности применения хирургической коррекции ИЦН в сочетании с вагинальным введением микронизированного прогестерона, в 93% случаев лечение невынашивания беременности с использованием данного метода лечения угрозы ПР родоразрешение произошло ближе к сроку доношенной беременности. Таким образом, назначение микронизированного прогестерона беременным с ИЦН позволяет пролонгировать срок гестации и улучшить перинатальные исходы [39].

При наличии НДСТ как вероятной причины формирования ИЦН, кроме хирургической коррекции, показана заместительная терапия препаратами магния как ключевого кофактора метаболизма соединительной ткани [9].

Ионы магния играют существенную роль в ранние сроки беременности. Дефицит ионов магния может стать причиной осложнений беременности в эти сроки, включая угрозу прерывания беременности. Своевременная диагностика дефицита макроэлементов и его коррекция современными лекарственными средствами предупреждает развитие патологических симптомов. Ионы магния относят к универсальным регуляторам биохимических и физиологических процессов в организме, они участвуют в пластическом, энергетическом и электролитном обмене. Магний является кофактором более 350 ферментов и не-

обходим для многих метаболических реакций организма, в т. ч. для синтеза белков, энергетического внутриклеточного обмена, воспроизводства РНК и ДНК, поддержания электролитного баланса, стабилизации клеточных мембран и митохондрий. Ионы магния участвуют в передаче нервного импульса, регуляции сердечной и нервно-мышечной возбудимости, нервно-мышечной проводимости, мышечного сокращения, тонуса мышц. Дефицит магния во время беременности сопряжен со многими осложнениями беременности и родов. При недостатке магния у беременных повышаются АД, тонус миометрия, приводящий к преждевременной родовой деятельности, происходит задержка внутриутробного развития плода и ухудшается его жизнеспособность [40].

При постановке диагноза ИЦН врачом всегда принимается решение о возможности и методе ее коррекции [41]. В случае клинически выраженной угрозы ПР перед коррекцией ИЦН целесообразно использовать токолиз. Токолитическая терапия не всегда предупреждает ПР, особенно при укорочении шейки матки, однако дает время, необходимое для проведения профилактики синдрома дыхательных расстройств у новорожденного, если речь идет о сроках 24–34 нед., а также на этапе маршрутизации пациентки в акушерский стационар III уровня [42, 43]. В литературе имеются данные успешного применения атозибана в комплексном лечении угрозы ПР, сопровождающегося ИЦН в сроках 24–26 нед., и предотвращении реализации очень ранних ПР. Анализ клинических исследований показал эффективность использования атозибана на этапе подготовки к хирургической коррекции ИЦН при пролабировании плодного пузыря в цервикальный канал или верхнюю треть влагалища. После учета всех противопоказаний проводились токолиз атозибаном, антибиотикотерапия, затем хирургическая коррекция ИЦН с заправлением плодного пузыря за область внутреннего зева. В 82,7% случаев беременность завершилась своевременными родами в сроках 37–39 нед. [44]. Бесспорно, случаи пролабирования плодного пузыря и последующая хирургическая коррекция ИЦН — это всегда риск септических осложнений. И врачу необходимо каждый раз взвесить все «за» и «против», прежде чем принять решение.

В связи с вышесказанным приоритетной задачей является профилактика ИЦН. В настоящее время активно обсуждается вопрос о возможности прогнозирования ИЦН на этапе прегравидарной подготовки [6, 45, 46]. Комплексное обследование состояния репродуктивного здоровья в прегравидарный период, реабилитация супружеской пары после потери беременности значительно улучшают течение вновь наступившей беременности и увеличивают срок гестации к моменту родоразрешения, а значит, способствуют снижению частоты ПР и перинатальных осложнений.

Исследование, проведенное на кафедре акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, доказало целесообразность проведения пациенткам с угрозой формирования ИЦН метросальпингографии с использованием гормональной пробы и, если возможно, введения пайпель-биопсии эндометрия и иммуногистохимического исследования. Метросальпингография проводилась на 18–20-й день менструального цикла. При выявлении расширения внутреннего зева на 5 мм проводилась прогестероновая проба (внутримышечное введение 1 мл 12,5% р-ра 17-оксипрогестерона капроната), через 3 дня повторно проводилась метросальпингография. В слу-

чае смыкания внутреннего зева ИЦН имеет природу дисфункции, если же расширение внутреннего зева остается, то речь идет об анатомической ИЦН. В соответствии с этим на этапе прегравидарной подготовки пациенткам с дисфункциональной ИЦН назначалась гормональная терапия (с 3 по 17-й день менструального цикла — эстрадиола валерат по 2 мг 2 р./сут, с 16-го по 25-й день менструального цикла — прогестерон по 200 мг 2 р./сут), пациенткам с анатомической ИЦН гормональная терапия проводилась только при недостаточности лютеиновой фазы. При наступлении беременности пациенткам с анатомической ИЦН проводились серкляж в сроки 12–14 нед. и терапия прогестероном по 200 мг 2 р./сут до 34 нед. при ранее выявленной недостаточности лютеиновой фазы. Результатом данной методики явилось снижение в 4 раза доли ПР и самопроизвольных выкидышей в группе пациенток с описанным алгоритмом прегравидарной подготовки [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Своевременное определение факторов риска, ранняя диагностика, профилактика и эффективное лечение ИЦН — это путь к снижению ПР, перинатальной заболеваемости и смертности, в первую очередь за счет снижения количества очень ранних ПР и рождения детей с экстремально низкой массой тела.

Каждое научное исследование, а также анализ литературных данных следует рассматривать как движение вперед на пути снижения частоты невынашивания беременности, ПР, перинатальной заболеваемости и смертности. Научный поиск решения проблемы ИЦН и невынашивания беременности способствует появлению новых данных, позволяющих совершенствовать профилактику, диагностику и лечение указанного осложнения беременности.

Литература

1. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н., Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (спецвыпуск). Под ред. Адамян Л.В., Серова В.Н., Сухих Г.Т., Филиппова О.С. М.: Медиа Сфера; 2018.
3. Сидельникова В.М. Привычное невынашивание беременности. М.: Триада-Х; 2002.
4. Линченко Н.А. Тактика ведения пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Вестник ВолГМУ. 2015;1(53):15–18.
5. Кулаков В.И., Серов В.Н., Сидельникова В.М. Преждевременные роды — тактика ведения с учетом сроков гестации. Журнал акушерства и женских болезней. 2002;2:13–18.
6. Бойко Е.Л., Посисеева Л.В., Малышкина А.И. Реабилитация супружеских пар с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе. Медицинский совет. Акушерство и гинекология. 2014;9:17–22.
7. Доброхотова Ю.Э., Джогадзе Л.С., Копылова Ю.В. Возможности терапии угрозы преждевременных родов. Гинекология. 2016;1:68–70.
8. Черняева В.И., Неудахина И.О., Заречнева Т.А. Особенности течения беременности и исходы родов при истмико-цервикальной недостаточности. Фундаментальная и клиническая медицина. 2016;1(2):70–75. DOI: 10.23946/2500-0764-2016-1-2-70-75.
9. Гурбанова С.Р. Возможности оптимизации акушерской тактики ведения беременности и родов у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью Р маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Вестник РУДН, серия: Медицина. 2009;6:196–200.
10. Метаболизм магния и терапевтическое значение его препаратов. Пособие для врачей. М.: Медпрактика-М; 2004.
11. Сидельникова В.М. Профилактика и лечение угрожающих преждевременных родов. Акушерство и гинекология. 2008;3:43–48.
12. Макаров О.В., Бахарева И.В., Кузнецов П.А., Романовская В.В. Современные подходы к прогнозированию преждевременных родов. Российский вестник акушера-гинеколога. 2007;7(6):10–15.
13. Медведев М.В. Основы ультразвукового скрининга в 18–21 неделю беременности. М.: Реал Тайм; 2015.
14. Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M. et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. Am J Obstet Gynecol. 2010;202(4):351.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.02.019.

15. Rafael T.J., Mackeen A.D., Berghella V. The effect of 17a-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. Am J Perinatol. 2011;28:389. DOI: 10.1055/s-0031-1272967.
16. Белоцерковцева Л.Д., Коваленко Л.В., Иванников С.Е., Мирзоева Г.Т. Возможности ранней диагностики цервикальной недостаточности для профилактики сверхранных преждевременных родов. Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого. 2015;2(85):117–123.
17. Леваков С.А., Боровкова Е.И., Шешукова Н.А., Боровков И.М. Ведение пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Акушерство, гинекология и репродукция. 2016;2:64–69. DOI:0.17749/2313–47.2016.10.2.064–069.
18. Crane J.M.G., Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. Ultrasound Obstet Gynecol. 2008;31:579–587. DOI: 10.1002/uog.5323.
19. Привычная потеря беременности: учеб.-метод. пособие. Под ред. Белоцерковцевой Л.Д., Каспаровой А.Э., Коваленко Л.В. Сургут: ИЦСурГУ; 2014.
20. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. Am J Obstet Gynecol. 208(1):42.e1–42.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
21. Ehsanipoor R.M., Seligman N.S., Saccone G. et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. Obstet Gynecol. 2015;126:125. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000850.
22. Alfirevic Z., Owen J., Carreras Moratona E. et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. Ultrasound Obstet Gynecol. 2013;41(2):146–151. DOI: 10.1002/uog.12300.
23. Levin I., Salzer L., Maslovitz S. et al. Outcomes of Mid-Trimester Emergency Cerclage in Twin Pregnancies. Fetal Diagn Ther. 2012;32(4):246–250. DOI: 10.1159/000338734.
24. Кох Л.И., Назаренко Л.П., Цуканова Ж.В., Сатышева И.В. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин истмико-цервикальной недостаточности. Журнал акушерства и женских болезней. 2010;58(3):45–49.
25. Филиппова Н.А. Роль алгоритма ультразвукового контроля в оптимизации исходов многоплодной беременности. Сибирский медицинский журнал. 2009;2:99–103.
26. Беспалова О.Н., Саргсян Г.С. Акушерские пессарии в клинической практике. Журнал акушерства и женских болезней. 2015;64(2):97–107. DOI: 10.17816/JOWD64297-107.
27. Goya M., Pratorcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an openlabel randomized controlled trial. Lancet. 2012;379:1800–1806. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0.
28. Назаренко Т.А. Гестагены в практике акушера-гинеколога. (Электронный ресурс). URL: <https://openmedcom.ru/lections/469>. Дата обращения: 12.07.2019.
29. Genazzani A.R., Szekeres-Bartho J., El-Zibdeh M.Y. Поддержание успешной беременности: роль препарата Дюфастон. Международный бюллетень: Акушерство и Гинекология. 2003;1:1–6.
30. Воеводин Д.А. Цитокиногормональные взаимодействия: положение об иммунорегуляторной регуляторной системе. Педиатрия. 2006;1:95–102.
31. Егорова Т.А., Базина М.И. Опыт применения утрожестана при угрожающих преждевременных родах. Российский вестник акушера-гинеколога. 2004;4(4):58–60.
32. Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. М., 2005.
33. Кох Л.И., Сатышева И.В. Диагностика и результаты лечения истмико-цервикальной недостаточности. Акушерство и гинекология. 2011;7–2:29–32.
34. Савельева Г.М., Шалина Р.И., Курцер М.А. и др. Преждевременные роды как важнейшая проблема современного акушерства. Акушерство и гинекология. 2012;8–2:4–10.
35. Сидельникова В.М. Преждевременные роды. М.; 2006.
36. Пустотина О.А. Обоснование к применению утрожестана во второй половине беременности. Трудный пациент. 2005;3(9):14–17.
37. Талалаев В.Ю., Ломунова М.А., Заиченко И.Е. Действие клеток цитотрофобласта на созревание и функцию Т-лимфоцитов, продуцирующих цитокины. Иммунология. 2006;27(2):68–73.
38. Профилактика невынашивания и преждевременных родов в современном мире. Резолюция Экспертного совета в рамках 16-го Всемирного конгресса по вопросам репродукции человека (Берлин, 18–21 марта 2015 г.). Информационное письмо. М.: Редакция журнала Status Praesens; 2015.
39. Доброхотова Ю.С., Степанян А.В., Шустова В.Б., Дикке Г.Б. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. Фарматека. 2015;3:38–43.
40. Доброхотова Ю.Э., Кузнецова О.В., Мезенцева Л.Е., Попова Л.В. Препараты магния в комплексном лечении невынашивания беременности. РМЖ. 2017;2:116–120.
41. Доброхотова Ю.С., Степанян А.В., Шустова В.Б., Дикке Г.Б. Истмико-цервикальная недостаточность: современная базовая терапия. Фарматека. 2015;3:38–43.
42. Клинический протокол «Преждевременные роды». М.; 2013.
43. Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н (ред. от 17.01.2014) «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 № 27960).
44. Тетруашвили Н.К., Агаджанова А.А., Милушева А.К. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности при пролабировании плодного пузыря: возможности терапии. Акушерство и гинекология. 2015;9:106–109.
45. Серов В.Н., Сухорукова О.И. Преждевременные роды — диагностика и терапия. Медицинский совет. Акушерство и гинекология. 2014;9:50–54.

46. Посисеева Л.В., Кривенцева Т.А., Сотникова Н.Ю. и др. Иммуноцитотерапия в предгравидарной подготовке женщин с невынашиванием беременности ранних сроков и антифосфолипидным синдромом. *Акушерство и гинекология*. 2010;3:21–24.

References

1. Obstetrics. National leadership. Ed. Savelyeva G.M., Sukhikh G.T., Serova V.N., Radzinsky V.E. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
2. Clinical recommendations. Obstetrics and gynecology (special issue). Ed. Adamyan L.V., Serova V.N., Sukhikh G.T., Filippova O.S. M.: Media Sphere; 2018 (in Russ.).
3. Sidelnikova V.M. Habitual miscarriage of pregnancy. M.: Triad-X; 2002 (in Russ.).
4. Linchenko N.A. Tactics of Patient Management with Isthmiko-Cervical Insufficiency. *Vestnik VolGМУ*. 2015;1(53):15–18 (in Russ.).
5. Kulakov V.I., Serov V.N., Sidelnikova V.M. Premature birth — tactics of reference with regard to the timing of gestation. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2002;2:13–18 (in Russ.).
6. Boyko E.L., Posiseeva L.V., Malyshkina A.I. Rehabilitation of couples with miscarriage of early pregnancy in the anamnesis. *Meditinskiy sovet. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;9:17–22 (in Russ.).
7. Dobrokhotova Yu.E., Dzhokhadze L.S., Kopylova Yu.V. Opportunities of therapy of the threat of premature delivery. *Ginekologiya*. 2016;1:68–70 (in Russ.).
8. Chernyaeva V.I., Neudakhina I.O., Zarechneva T.A. Features of the course of pregnancy and outcomes of labor in case of ischemic-cervical insufficiency. *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2016;1(2):70–75 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2016-1-2-70-75.
9. Gurbanova S.R. Possibilities of optimization of obstetric tactics of conducting pregnancy and childbirth in patients with Isthmiko-cervical insufficiency P markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. *Vestnik RUDN, seriya: Meditsina*. 2009;6:196–200 (in Russ.).
10. Magnesium metabolism and the therapeutic value of its drugs. Manual for physicians. M.: Medpraktika-M; 2004 (in Russ.).
11. Sidelnikova V.M. Prevention and treatment of threatening premature delivery. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2008;3:43–48 (in Russ.).
12. Makarov O.V., Bakhareva I.V., Kuznetsov P.A., Romanovskaya V.V. Modern Approaches to the Prediction of Premature Births. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2007;7(6):10–15 (in Russ.).
13. Medvedev M.V. Fundamentals of ultrasound screening in the 18–21 week of pregnancy. M.: Real Time; 2015 (in Russ.).
14. Berghella V., Figueroa D., Szychowski J.M. et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;202(4):351.e1–6. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.02.019.
15. Rafael T.J., Mackeen A.D., Berghella V. The effect of 17a-hydroxyprogesterone caproate on preterm birth in women with an ultrasound-indicated cerclage. *Am J Perinatol*. 2011;28:389. DOI: 10.1055/s-0031-1272967.
16. Belotserkovtseva L.D., Kovalenko L.V., Ivannikov S.E., Mirzoeva G.T. Possibilities of early diagnosis of cervical insufficiency for the prevention of premature premature births. *Vestnik Novgorodskogo gosudarstvennogo universiteta im. Yaroslava Mudrogo*. 2015;2(85):117–123 (in Russ.).
17. Levakov S.A., Borovkova E.I., Sheshukova N.A., Borovkov I.M. Management of patients with ischemic-cervical insufficiency. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2016;2:64–69 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313–47.2016.10.2.064–069].
18. Crane J.M.G., Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:579–587. DOI: 10.1002/uog.5323.
19. Habitual loss of pregnancy: a teaching method. Ed. Belotserkovtseva L.D., Kasparova A.E., Kovalenko L.V. Surgut: IC of Surgut; 2014 (in Russ.).
20. Conde-Agudelo A., Romero R., Nicolaides K. et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198(1):42.e1–42.e18. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
21. Ehsanipoor R.M., Seligman N.S., Saccone G. et al. Physical Examination-Indicated Cerclage: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2015;126:125. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000850.
22. Alfirevic Z., Owen J., Carreras Moratona E. et al. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(2):146–151. DOI: 10.1002/uog.12300.
23. Levin I., Salzer L., Maslovitz S. et al. Outcomes of Mid-Trimester Emergency Cerclage in Twin Pregnancies. *Fetal Diagn Ther*. 2012;32(4):246–250. DOI: 10.1159/000338734.
24. Kokh L.I., Nazarenko L.P., Tsukanova Zh.V., Satysheva I.V. Dysplasia of connective tissue as one of the possible causes of ischemic-cervical insufficiency. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2010;58(3):45–49 (in Russ.).
25. Filippova N.A. The Role of Algorithm of Ultrasonic Monitoring in the Optimization of the Results of Multiple Pregnancy. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2009;2:99–103 (in Russ.).
26. Bepalova O.N., Sargsyan G.S. Obstetrical pessaries in clinical practice. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney*. 2015;64(2):97–107 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD64297-107.
27. Goya M., Pratorcorona L., Merced C. et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an openlabel randomized controlled trial. *Lancet*. 2012;379:1800–1806. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60300-0.
28. Nazarenko T.A. Gestagens in the practice of an obstetrician-gynecologist. (Electronic resource). URL: <https://openmedcom.ru/lections/469>. Access date: 12.07.2019 (in Russ.).
29. Genazzani A.R., Szekeres-Bartho J., El-Zibdeh M.Y. Maintenance of a successful pregnancy: the role of the drug Dyufaston. *Mezhdunarodnyy Byulleten': Akusherstvo i Ginekologiya*. 2003;1:1–6 (in Russ.).

30. Voevodin D.A. Cytokine-hormonal interactions: the situation of the immunoendocrine regulatory system. *Pediatriya*. 2006;1:95–102 (in Russ.).
31. Egorova T.A., Bazina M.I. Experience in the application of morning care with threatening premature birth. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2004;4(4):58–60 (in Russ.).
32. Dobrokhotova Yu.E. Utrozestan in the treatment of miscarriage. M., 2005 (in Russ.).
33. Kokh L.I., Satysheva I.V. Diagnostics and results of treatment of isthmico-cervical insufficiency. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2011;7(2):29–32 (in Russ.).
34. Savelyeva G.M., Shalin R.I., Kurtser M.A. et al. Premature birth, as the most important problem of modern obstetrics. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2012;8-2:4–10 (in Russ.).
35. Sidelnikova V.M. Premature birth. M.; 2006 (in Russ.).
36. Pustotina O.A. Justification for the use of morning dress in the second half of pregnancy. *Trudnyy patsiyent*. 2005;3(9):14–17 (in Russ.).
37. Talalayev V.Yu., Lomonova M.A., Zaichenko I.E. The effect of cytotrophoblast cell sonmaturation and the function of T-lymphocytes producing cytokines. *Immunologiya*. 2006;27(2):68–73 (in Russ.).
38. Prevention of miscarriage and premature birth in the modern world. Resolution of the Expert Council within the framework of the 16th World Congress on Human Reproduction (Berlin, March 18–21, 2015). Information mail. M.: Editorial staff of the magazine Status Praesens; 2015 (in Russ.).
39. Dobrokhotova Yu.S., Stepanyan A.V., Shustova V.B., Dikke G.B. Isthmiko-cervical insufficiency: modern basic therapy. *Farmateka*. 2015;3:38–43 (in Russ.).
40. Dobrokhotova Yu.E., Kuznetsova O.V., Mezentseva L.E., Popova L.V. Magnesium preparations in the complex treatment of miscarriages. *RMJ*. 2017;2:116–120 (in Russ.).
41. Dobrokhotova Yu.S., Stepanyan A.V., Shustova V.B., Dikke G.B. Isthmiko-cervical insufficiency: modern basic therapy. *Pharmateka*. 2015;3:38–43 (in Russ.).
42. The clinical protocol "Premature birth". M.; 2013 (in Russ.).
43. Order of the Ministry of Health of Russia from 01.11.2012 N 572n (Edited on January 17, 2014) "On approval of the order of medical care in the field of obstetrics and gynecology (excluding the use of assisted reproductive technologies)" (registered in the Ministry of Justice of Russia on 02.04.2013 N 27960) (in Russ.).
44. Tetrushvili N.K., Agadzhanova A.A., Milusheva A.K. Correction of ischemic-cervical insufficiency during prolapse of the fetal bladder: the possibility of therapy. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;9:106–109 (in Russ.).
45. Serov V.N., Sukhorukova O.I. Premature birth — diagnosis and therapy. *Meditinskiy sovet. Akusherstvo i ginekologiya*. 2014;9:50–54 (in Russ.).
46. Posiseeva L.V., Kriventseva T.A., Sotnikova N.Yu. et al. Immunocytotherapy in pregnancy training of women with miscarriage of early pregnancy and antiphospholipid syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;3:21–24 (in Russ.).

Сведения об авторе:

Кузнецова Ольга Викторовна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, ORCID iD 0000-0003-0842-859X;
Зарубеева Екатерина Васильевна — ординатор, ORCID iD 0000-0002-5778-8762.
1 ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1.
2 ТБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». 129090, Россия, Москва, Б. Сухаревская площадь, д. 3, стр. 9.
Контактная информация: *Кузнецова Ольга Викторовна, e-mail: doctor_olja1973@mail.ru. Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 14.08.2019.*

About the author:

1 Olga V. Kuznetsova — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-0842-859X;
2 Ekaterina V. Zarubeeva - MD, resident, ORCID iD 0000-0002-5778-8762.
1 Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.
2 N.V. Sklifosovsky Research Institute of First Aid. 3/9, B. Sukharevskaya square, Moscow, 129090, Russian Federation.
Contact information: *Olga V. Kuznetsova, e-mail: doctor_olja1973@mail.ru.*
Financial Disclosure: *author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 14.08.2019.*

Железодефицитные состояния беременных и их медикаментозная коррекция

И.Н. Коротких, О.В. Литвиненко

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж

РЕЗЮМЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) является распространенным осложнением при беременности и оказывает неблагоприятное влияние на состояние матери и плода. Эффективным способом борьбы с анемией беременных является адекватная терапия ЖДА. Целью нашего исследования стало изучение эффективности терапии ЖДА у беременных препаратом Тардиферон. В течение 2019 г. наблюдались 45 беременных женщин с ЖДА I степени. Женщины получали препарат, содержащий сульфат железа II с пролонгированным высвобождением (Тардиферон). Продолжительность терапии составила 30 дней, препарат применялся в дозировке 80 мг (1 таблетка) 1 р./сут, через 1 мес после лечения оценивались показатели гемограммы. У беременных, получавших Тардиферон, было выявлено достоверное увеличение значений показателей крови (гемоглобин, эритроциты, гематокрит) и показателей обмена железа: уровня сывороточного железа, ферритина, коэффициента насыщения железом. Во время проводимой терапии побочные эффекты в виде запоров и нарушения дефекации отметили 15,6% (7 человек) беременных, что свидетельствует о хорошей переносимости, обеспечивающей высокую приверженность лечению. Таким образом, у беременных с ЖДА на фоне лечения препаратом Тардиферон нормализуются показатели гемограммы, что приводит к положительному клиническому эффекту.

Ключевые слова: препараты сульфата железа (II), железодефицитная анемия, беременность, Тардиферон.

Для цитирования: Коротких И.Н., Литвиненко О.В. Железодефицитные состояния беременных и их медикаментозная коррекция. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):292–295.

Iron deficiencies in pregnancy and their pharmacotherapy

I.N. Korotkikh, O.V. Litvinenko

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Voronezh, Russian Federation

ABSTRACT

Iron deficiency anemia (IDA) is a common complication of pregnancy which have negative health effects for both mothers and their babies. Adequate therapy for IDA is an effective treatment for anemia in pregnancy. The aim of this study was to assess the efficacy of IDA treatment in pregnant women with Tardyferon. 45 pregnant women with IDA stage 1 were followed-up in 2019. All women were prescribed with prolong-release ferrous sulfate (Tardyferon). Treatment duration was 30 days (80 mg/1 tablet daily). Blood count was evaluated after 1 month. In pregnant women who received Tardyferon, the levels of hemoglobin, erythrocytes, and hematocrit as well as serum iron, ferritin, and transferrin saturation have significantly increased. 7 women (15.6%) have reported on adverse effects (i.e., constipation and obstructed defecation). Treatment was generally well tolerated thus providing good adherence to therapy. Therefore, in pregnant women with IDA Tardyferon improves blood count and results in clinical improvement.

Keywords: ferrous sulfate, iron deficiency anemia, pregnancy, Tardyferon.

For citation: Korotkikh I.N., Litvinenko O.V. Iron deficiencies in pregnancy and their pharmacotherapy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):292–295.

ВВЕДЕНИЕ

Железодефицитная анемия (ЖДА) в современных условиях представляет собой определенную проблему в связи с очень широким распространением в мире (около 30% всех жителей Земли) и нарушением органов и систем, развивающимся на фоне дефицита железа. Железо — важнейший микроэлемент, участвующий как в обеспечении нормального функционирования ферментных систем клеток, так и в процессах жизнеобеспечения всего организма.

ЖДА является распространенным осложнением при беременности и оказывает неблагоприятное влияние на со-

стояние матери и плода, что обусловлено снижением содержания железа в сыворотке крови и костном мозге и, как следствие, снижением его депонирования [1].

В мире ЖДА страдают около 600 млн человек (29,7% населения), из них 50 млн составляют беременные, которые имеют манифестный дефицит железа (МДЖ), частота которого варьирует от 24,9 до 51,7%. В России встречаемость ЖДА у беременных достигает 43,6%. Частота латентного дефицита железа у беременных составляет 93%. Эта проблема достаточно актуальна, поскольку, по имеющимся сведениям, к концу беременности ЖДА развивается практически у всех беременных [2].

Согласно информации ВОЗ анемией беременных необходимо считать снижение гемоглобина (Hb) <110 г/л и гематокрита (Ht) <33%. По определению некоторых исследований, проведенных научно-исследовательскими центрами США, у беременных в I и III триместрах анемией следует считать снижение Hb ниже 110 г/л, а во II триместре — ниже 105 г/л.

Согласно рекомендациям ВОЗ используют следующую классификацию анемии у беременных: анемия легкой степени тяжести — Hb 90–110 г/л; анемия средней степени тяжести — Hb 89–70 г/л; анемия тяжелой степени — Hb менее 70 г/л.

МДЖ при беременности возникает из-за нарушения равновесия между расходом железа, которое возрастает при гестации, и его поступлением извне. При дефиците железа у беременных возникает гемическая гипоксия, которая является пусковым механизмом для развития вторичных метаболических нарушений как у беременных, так и у плода.

У беременных с тяжелой формой ЖДА развивается циркуляторная гипоксия, которая вызывает дистрофические изменения в сердце, нарушая его сократительную способность, а также в миометрии, что приводит к гипоплазии ворсин хориона и, как следствие, дальнейшему развитию фетоплацентарной недостаточности. Изменения при ЖДА, приводящие к нарушениям гомеостаза у беременных, способствуют развитию акушерских осложнений, таких как выкидыши, преждевременные роды, плацентарная недостаточность, гипотрофия плода, слабость родовой деятельности, кровотечения, частота которых находится в прямой корреляции со степенью тяжести анемии [3, 4].

Тяжелая анемия, диагностированная в I триместре, увеличивает риск задержки психического развития, низкой оценки новорожденного по шкале Апгар, гипоксии плода, задержки внутриутробного роста, патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и других систем; в III триместре тяжелая анемия коррелирует с высоким уровнем материнской смертности (5,4%) и вероятностью перинатальной гибели плода (6,3%).

Дефицит железа связан также с риском ряда осложнений во время родов: кровотечениями вследствие гипотонии матки (13%), гнойно-септическими осложнениями (12%).

Только истинная анемия беременных обуславливает типичную клиническую картину и влияет на течение беременности и родов. Анемия беременных протекает тяжелее, чем анемия, возникшая до гестации [5, 6]. При возникновении анемии во время беременности отмечается резкое и значительное ухудшение общего состояния женщины.

Клинические проявления железодефицитных состояний включают 2 основных синдрома: анемию и сидеропению. Клиническая картина развивается обычно при анемии средней тяжести и проявляется жалобами на общую слабость, быструю утомляемость, периодические головокружения, головные боли, тахикардию, одышку при выполнении физических нагрузок, а иногда и в покое, извращение вкусовых предпочтений, нарушение глотания с ощущением инородного тела в горле.

При оценке *объективного статуса* больных определяется бледность кожи и слизистых оболочек, их иктеричность, сухость покровов, появление трещин, мышечная слабость, ангулярный стоматит, атрофия сосочков языка, ломкость ногтей, сухость, ломкость и выпадение волос [7–9].

На современном этапе прогресс в фармакологии предоставил большой выбор лекарственных препаратов на фармацевтическом рынке. Эффективным способом снижения материнской и перинатальной смертности, а также акушерских осложнений является адекватная терапия ЖДА. Особый интерес в этом отношении представляет один из эффективных препаратов для лечения МДЖ — Тардиферон. Одна таблетка с пролонгированным действием, покрытая пленочной оболочкой, содержит железа сульфат (II), количество которого эквивалентно 80 мг элементарного железа. В основу таблетки входит полимерный стабильный комплекс, содержащий активное двухвалентное железо. Пролонгированное высвобождение железа из данного комплекса происходит за счет матричной структуры препарата в двенадцатиперстной кишке и дистальном отделе тонкой кишки. Хорошая переносимость препарата со стороны ЖКТ связана с отсутствием местного раздражающего действия на слизистую оболочку желудка и кишечника. Прием препарата Тардиферон обеспечивает пролонгированное всасывание и поддержание повышенного уровня железа в сыворотке крови до 12 ч [10]. Препарат обладает хорошей биодоступностью (10–15%) по сравнению с препаратами трехвалентного железа, что связано с низкой растворимостью последних в щелочной среде двенадцатиперстной кишки. Препарат Тардиферон можно применять в течение всего срока беременности в соответствии с рекомендациями, изложенными в инструкции по применению [10].

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Нами проведено исследование эффективности лечения ЖДА у беременных препаратом Тардиферон.

В течение 2019 г. под наблюдением находились 45 беременных с ЖДА легкой степени тяжести. Женщины имели как одноплодную, так и многоплодную беременность и получали препарат, содержащий сульфат железа II с пролонгированным высвобождением (Тардиферон).

Критериями включения беременных в исследование послужили: содержание Hb в пределах от 90 до 110 г/л, сывороточного железа (СЖ) 12,5 мкмоль/л и ниже, сывороточного ферритина (СФ) ≤20 мкг/л, что соответствует анемии легкой степени тяжести, и гестационный срок 28–32 нед.

Критерии исключения: гиперчувствительность к препаратам железа, гемолитическая анемия, апластическая анемия, пернициозная анемия и другие противопоказания к применению препарата Тардиферон.

У всех женщин был проведен сбор анамнеза заболевания, гинекологический осмотр, оценка общего статуса. У каждой беременной до начала лечения и через 4 нед. проводили лабораторный мониторинг для определения гематологических и феррокинетических параметров: Hb, Ht, эритроцитов, СЖ, СФ, трансферрина, а также коэффициента насыщенности трансферрина железом (КНТ).

Возраст беременных колебался от 23 до 37 лет и в среднем составил 29,8 года. Исходное содержание Hb в основной группе было от 90 до 110 г/л и в среднем составило 91,7 г/л.

Всем женщинам был назначен препарат Тардиферон в дозировке 80 мг (1 таблетка) 1 р./сут курсом 30 дней,

Таблица 1. Оценка динамики гематологических показателей у беременных до и после лечения (n=45)**Table 1.** Changes in hematological parameters in pregnant women before and after the treatment (n=45)

Показатель Parameter	До лечения Before treatment	После лечения After treatment	p
Нб, г/л Hb, g/L	95,2±1,8	120,4±1,4	<0,01
Эритроциты, 10 ¹² /л Erythrocytes, 10 ¹² /L	3,2±0,08	3,50±0,05	<0,001
Нт, %	28,00±0,06	34,00±0,05	<0,01
СЖ, мкмоль/л Serum iron, μmole/L	10,3±1,5	18,7±3,1	<0,001
Трансферрин, г/л Transferrin, g/L	3,7±0,3	3,4±0,5	>0,05
СФ, мкг/л Serum ferritin, μg/L	16,9±3,8	34,7±7,2	<0,0003
КНТ, % Transferrin saturation, %	16,5±1,7	22,8±2,8	<0,05

после чего оценивались показатели гемограммы. Эффективность препарата оценивали по динамике гематологических показателей и показателей обмена железа. Определяли наличие побочных эффектов и степень их выраженности.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы MS Excel 11.0 из стандартного пакета MS Office 2013, а также программного обеспечения IBM SPSS Statistics 21.0. При проверке статистических гипотез применяли методы параметрической статистики (t-test Стьюдента). При оценке достоверности выявленных различий между средними значениями выборок рассчитывали параметр p, вероятность справедливости нулевой гипотезы была принята равной 5% (p<0,05).

У беременных, получавших препарат пролонгированного действия Тардиферон, было выявлено достоверное увеличение значений показателей крови (Нб, эритроцитов, Нт) и показателей обмена железа: уровня СЖ, СФ, КНТ (табл. 1).

Проводили оценку динамики показателей Нб и СФ как основных показателей тяжести ЖДА.

Увеличение средних значений гемограммы на фоне терапии составило для Нб 26,5%, Нт — 21,4%, эритроцитов — 9,4%, что соответствует удовлетворительному результату лечения.

Таким образом, у беременных с анемией на фоне терапии препаратами железа происходит нормализация гематологических показателей, что приводит к улучшению снабжения тканей кислородом и положительному клиническому эффекту (улучшение самочувствия после терапии, повышение переносимости физических нагрузок). Применение солевых препаратов железа может вызывать токсичность и нежелательные побочные явления: обстипации, боли в эпигастрии, диарею, тошноту, металлический привкус. Стоит отметить, что, по данным опроса беременных во время проводимой терапии, наличие

побочных эффектов в виде запоров и нарушения дефекации, не требующие отмены препарата, отметили 15,6% (7 человек) опрошенных женщин, что свидетельствует о хорошей переносимости, обеспечивающей высокую приверженность лечению.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют, что препарат двухвалентного железа с пролонгированным действием Тардиферон является препаратом выбора у пациенток с дефицитом железа и ЖДА в акушерско-гинекологической практике для коррекции анемии. Препарат имеет высокий уровень безопасности, характеризуется хорошей переносимостью со стороны ЖКТ, не взаимодействует с компонентами пищи и применяемыми одновременно хелатными лекарственными средствами и эффективно купирует анемический и сидеропенический синдромы у женщин, страдающих анемией легкой степени тяжести [11, 12]. Выгодное соотношение эффективности и цены, доступность, удобство приема препарата обеспечивают высокую приверженность пациенток лечению, что позволяет добиться высоких клинических результатов антианемической терапии. Фармакологические свойства Тардиферона, подтвержденные клиническими исследованиями [13], обеспечивают ряд преимуществ: высокую эффективность лечения анемии и относительно хорошую переносимость. Таким образом, терапия ЖДА у беременных ферропрепаратами является высокоэффективной, приводит к нормализации показателей гемограммы, улучшению общего состояния пациенток, снижению акушерских и неонатальных осложнений.

Благодарность/Acknowledgement

Публикация осуществлена при поддержке компании «Пьер Фабр Медикамент» в соответствии с внутренними политиками и действующим законодательством РФ. «Пьер Фабр Медикамент», его работники либо представители не принимали участия в написании настоящей статьи, не несут ответственности за содержание статьи, а также не несут ответственности за любые возможные относящиеся к данной статье договоренности либо финансовые соглашения с любыми третьими лицами. Мнение «Пьер Фабр Медикамент» может отличаться от мнения автора и редакции.

Литература

1. Коноводова Е.Н., Тютюнник В.Л., Якунина Н.А., Подымова А.А. Эффективность лечения латентного дефицита железа у беременных с хроническим пиелонефритом. Акушерство и гинекология. 2012;8–2:90–95.
2. Серов В.Н., Бурлев В.А., Коноводова Е.Н. и др. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц (клинический протокол). Акушерство и гинекология. 2014;3:11–17.
3. World Health Organization. Global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I. et al. Iron deficiency anemia in pregnancy. Womens Health (Lond.). 2015;11(6):891–900. DOI: 10.2217/whe.15.35.
5. Shao J., Lou J., Rao R. et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. J Nutr. 2012;142(11):2004–2009. DOI: 10.3945/jn.112.162362.
6. Доброхотова Ю.Э., Бахарева И.В. Железодефицитная анемия: профилактика и лечение при беременности. Лечебное дело. 2016;3:4–14.
7. Lebso M., Anato A., Loha E. Prevalence of anemia and associated factors among pregnant women in Southern Ethiopia: A community based cross-sectional study. PLoS One. 2017;12(12): e0188783. DOI: 10.1371/journal.pone.0188783.
8. Taylor C.L., Brannon P.M. Introduction to workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children. Am J Clin Nutr. 2017;106(Suppl. 6):1547–1554. DOI: 10.3945/ajcn.117.155747.
9. Доброхотова Ю.Э., Хлынова С.А. Коррекция железодефицитной анемии у гинекологических больных. Лечебное дело. 2017;3:31–36.
10. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Тардиферон. (Электронный ресурс). URL: <http://grls.rosminzdrav.ru/>

Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d8faae1-272e-4d5b-89d8-a494f7576f26&t=. Дата обращения: 05.10.2019.

11. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(11): CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
12. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Железодефицитные состояния у беременных и родильниц. *Акушерство и гинекология.* 2012;1:137-142.
13. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика, профилактика и лечение железодефицитных состояний у беременных и родильниц. М.: Российское общество акушеров-гинекологов, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России; 2013.

References

1. Kononodova E.N., Tyutyunnik V.L., Yakunina N.A., Podymova A.A. Efficiency of treatment for latent iron deficiency in pregnant women with chronic pyelonephritis. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012;8-2:90-95 (in Russ.).
2. Serov V.N., Burlev V.A., Kononodova E.N. et al. Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency in pregnant women and puerperas (clinical protocol). *Akusherstvo I Ginekologiya.* 2014;3(Suppl.):11-17 (in Russ.).
3. World Health Organization. Global prevalence of anaemia in 2011. Geneva: World Health Organization; 2015.
4. Di Renzo G.C., Spano F., Giardina I. et al. Iron deficiency anemia in pregnancy. *Womens Health (Lond.).* 2015;11(6):891-900. DOI: 10.2217/whe.15.35.

5. Shao J., Lou J., Rao R. et al. Maternal serum ferritin concentration is positively associated with newborn iron stores in women with low ferritin status in late pregnancy. *J Nutr.* 2012;142(11):2004-2009. DOI: 10.3945/jn.112.162362.
6. Dobrohotova Yu.E., Bahareva I.V. Iron deficiency anemia: prevention and treatment in pregnancy. *Lechebnoe delo.* 2016;3:4-14 (in Russ.).
7. Lebso M., Anato A., Loha E. Prevalence of anemia and associated factors among pregnant women in Southern Ethiopia: A community based cross-sectional study. *PLoS One.* 2017;12(12): e0188783. DOI: 10.1371/journal.pone.0188783.
8. Taylor C.L., Brannon P.M. Introduction to workshop on iron screening and supplementation in iron-replete pregnant women and young children. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(Suppl. 6):1547-1554. DOI: 10.3945/ajcn.117.155747.
9. Dobrohotova Yu.E., Hlynova S.A. Correction of iron deficiency anemia in gynecological patients. *Lechebnoye delo.* 2017;3:31-36 (in Russ.).
10. Instructions for use of the drug for medical use Tardiferon. (Electronic resource). URL: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1d8faae1-272e-4d5b-89d8-a494f7576f26&t=. Access date: 05.10.2019 (in Russ.).
11. Haider B.A., Bhutta Z.A. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015;(11): CD004905. DOI: 10.1002/14651858.CD004905.pub5.
12. Kononodova E.N., Burlev V.A. Iron-deficiency states in pregnant women and puerperas. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2012;1:137-142 (in Russ.).
13. Federal clinical guidelines. Diagnosis, prevention and treatment of iron deficiency conditions in pregnant women and puerperas. M.: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, FSBI "Scientific Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakova" of the Ministry of Health of Russia; 2013 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Коротких Ирина Николаевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ORCID iD 0000-0001-6525-5934;

Литвиненко Олеся Валерьевна — студентка 6 курса лечебного факультета, ORCID iD 0000-0003-0950-9148.

ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России. 394036, Россия, г. Воронеж, ул. Студенческая, д. 10.

Контактная информация: Коротких Ирина Николаевна, e-mail: korotkikh_1950@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 12.10.2019.

About the authors:

Irina N. Korotkikh — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology No. 1, ORCID iD 0000-0001-6525-5934;

Olesya V. Litvinenko — medical student, ORCID iD 0000-0003-0950-9148.



N.N. Burdenko Voronezh State Medical University. 10, Studencheskaya str., Voronezh, 394036, Russian Federation.

Contact information: Irina N. Korotkikh, e-mail: korotkikh_1950@mail.ru. **Financial Disclosure:** author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 12.10.2019.

ПРОЛОНГИРОВАННОЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЕ ЖЕЛЕЗА

ТардиФерон®

ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА ЖЕЛЕЗА¹

<p>№1 </p> <p>по продажам ВО ВСЕМ МИРЕ²</p> <p>Высокая эффективность³</p> <p>Минимальный риск побочных эффектов⁴</p>	<p>№1 </p> <p>по показателю ЗАТРАТЫ/ ЭФФЕКТИВНОСТЬ^{5,6}</p> <p>Доступная цена⁵</p>	<p>1 таблетка </p> <p>1 раз в день* </p> <p>Удобный прием</p> <p>Комплекс > 95%⁷</p>
--	--	---

ОТЛИЧИЕ В ПРЕИМУЩЕСТВАХ

 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. ПН013865/01. **2.** Данные IQVIA: ТардиФерон® – лидер розничного рынка препаратов железа (АТС В3А) в ул. за 2018 год во всем мире (без учета Индии). **3.** Donez J. et al. The New England Journal of Medicine, 2012; 366: 409-420. **4.** Palacios S. Gynecological Endocrinology, 2011; 27 (S11): 11261130. **5.** Доброхотова Ю. Э. PMЖ. Мать и дитя, 2018, 2: 29-33. **6.** Грибова 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. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по применению препарата ТардиФерон®. (Р/У ПН013865/01).
Реклама

Новые парадигмы ведения беременных с урогенитальными инфекциями

С.А. Гаспарян¹, А.А. Хажбиев^{1,2}, Т.И. Деревянко¹

¹ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России, Ставрополь, Россия

²ГБУЗ СК «Городская больница» г. Невинномысска, Невинномысск, Россия

РЕЗЮМЕ

За последнее десятилетие наши знания о нормальном микробиоме влагалища претерпели заметные изменения. Видовой состав нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста разнообразен и находится в динамическом равновесии. На представленность различных микроорганизмов в урогенитальном тракте женщины влияют: генетические факторы, условия внешней среды, общее состояние здоровья, возраст и гормональный профиль. Во время беременности изменяется микроэкологическая система влагалища с преобладанием в ней грибов рода *Candida*, что приводит к возрастанию заболеваемости вульвовагинальным кандидозом. При выявлении *Candida albicans* как у беременных, так и небеременных целесообразно назначение препаратов азолового ряда, тогда как при обнаружении других видов грибов рекомендуется назначение медикаментов полиенового ряда, а также препаратов азолового ряда местного действия, имеющих высокий профиль безопасности для плода. Почти у каждой 10-й беременной встречается бессимптомная бактериурия (ББ). Отсутствие лечения беременных с ББ ассоциировано с повышением риска возникновения пиелонефрита до 30%, который угрожает как здоровью матери, так и здоровью плода. В России клиническими протоколами предусмотрены скрининг беременных на ББ после 14 нед. беременности и этиотропное лечение избыточной бактериальной колонизации. Предпочтительны короткие курсы антибиотиков для минимального влияния на плод.

Ключевые слова: влагалище, микробиота, беременность, вульвовагинальный кандидоз, *Candida*, бессимптомная бактериурия, антибиотикотерапия.

Для цитирования: Гаспарян С.А., Хажбиев А.А., Деревянко Т.И. Новые парадигмы ведения беременных с урогенитальными инфекциями. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):296–300.

Novel management paradigms for urogenital infections in pregnancy

S.A. Gasparyan¹, A.A. Khazhbiev^{1,2}, T.I. Derevyanko¹

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

²Nevinnomyssk City Hospital, Nevinnomyssk, Russian Federation

ABSTRACT

In the last decade, our knowledge on normal vaginal microbiome has evolved greatly. Species composition of normal vaginal microflora of women of reproductive age is diverse and is in a dynamic equilibrium. The representation of various microbes in female urogenital tract is affected by various factors, i.e., genetic and environmental factors, general health, age, and hormonal profile. During pregnancy, compositional shift in vaginal microecosystem occurs with *Candida* spp. predominance thus resulting in higher rate of vulvovaginal candidiasis. When *Candida albicans* is identified in pregnant and non-pregnant women, azoles are recommended. When other fungi species are identified, polyene drugs as well as topical azoles (which are highly safe for fetus) are recommended. Nearly every tenth pregnant woman has asymptomatic bacteriuria. The lack of the treatment for asymptomatic bacteriuria in pregnant women is associated with higher (up to 30%) risk of pyelonephritis which threatens the health of both the mother and the child. In Russia, screening for asymptomatic bacteriuria in pregnant women after 14 weeks of pregnancy and etiological treatment for excessive bacterial colonization are recommended by clinical protocols. Short-course antibiotic treatment which provides minimum effects on fetus is preferable.

Keywords: vagina, microbiota, pregnancy, vulvovaginal candidiasis, *Candida*, asymptomatic bacteriuria, antibiotic treatment.

For citation: Gasparyan S.A., Khazhbiev A.A., Derevyanko T.I. Novel management paradigms for urogenital infections in pregnancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):296–300.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Анализ современной литературы показал, что состояние микроэкологической системы организма в целом и урогенитальной сферы в частности влияет на состояние здоровья женщины. Микробиоценоз организма человека включает более 250 видов бактерий (общей массой 3,5–4,0 кг), что представляет определенную дилемму относительно значимо-

сти роли макро- и микроорганизмов [1–3]. По-видимому, имеет значение некое динамическое равновесие между представленными микроорганизмами, которое и определяет состояние здоровья.

За последнее десятилетие наши знания о нормальном микробиоме влагалища претерпели заметные изменения. На представленность различных микроорганизмов

в урогенитальном тракте женщины влияют: генетические факторы, условия внешней среды, общее состояние здоровья, возраст и гормональный профиль. Нормальная микрофлора влагалища женщин репродуктивного возраста включает: микроаэрофильные бактерии (*Lactobacillus spp.*, *Gardnerella vaginalis*), дрожжеподобные грибы рода *Candida*, облигатно-анаэробные грамположительные бактерии (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*), облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии (*Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*), факультативно-анаэробные грамположительные бактерии (*Corynebacterium spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterobacteriaceae*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma fermentas*). Доминируют во влагалище и шейке матки перекисьпродуцирующие лактобактерии (90–95%) [4, 5].

Защитный эффект во влагалище обусловлен блокадой рецепторов адгезии для транзитных микроорганизмов, продукцией антимикробных субстанций, детоксикацией ксенобиотиков (в т. ч. микробного происхождения) за счет их адсорбции или биотрансформации, индукцией локального иммунитета, шеечной слизи — биологическим фильтром с бактерицидными свойствами, протеолитической и иммунологической активностью [6]. Вагинальная микробиота играет ключевую роль в защите организма женщины от воздействия различных повреждающих факторов и напрямую влияет на состояние ее здоровья.

Микробиота влагалища меняется в течение жизни женщины и зависит от уровня половых гормонов, менструальной функции, гестации и менопаузы [2, 3]. Основные клинические проявления нарушений состояния влагалища: зуд, жжение, влагалищные выделения, белые творожистые с не резким кисловатым запахом, диспаурения, дизурия со всеми присущими воспалению клиническими признаками.

Согласно руководствам Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (ИППП), и ВОЗ существует 4 основных заболевания, которые ассоциированы с влагалищными выделениями: бактериальный вагиноз (БВ), аэробный вагинит (АВ), вульвовагинальный кандидоз (ВВК) и ИППП, частота которых составляет в общей популяции и во время беременности соответственно: БВ — 15–50% и 10–40%; АВ — 2–8%; ВВК — более 16%, при гестации — до 40%; ИППП — 30–35% [7, 8]. Вышеуказанные заболевания урогенитальной области значимы в целом для популяции, а во время беременности, независимо от ее срока, имеют особую актуальность, т. к. ассоциированы с различными рисками [9–12].

Вульвовагинальный кандидоз

В современном мире, когда демографическая ситуация сохраняется нестабильной, особенно в России, важен каждый фактор, способствующий увеличению рождаемости, а своевременное выявление инфекций, в т. ч. урогенитальной, и прегравидарная подготовка являются определенным резервом для этого. Важно не только общее число родов, но и снижение в их структуре преждевременных родов, и успешность решения этого вопроса связана, в частности, с выявлением и лечением урогенитальной инфекции на этапе планирования беременности [13].

ВВК занимает 2-е место на территории РФ среди урогенитальных инфекций [14]. В США и европейских странах

ежегодно регистрируется до 13 млн случаев этого заболевания. Аналогичная ситуация прослеживается и в других экономически развитых странах. В азиатских, африканских и латиноамериканских государствах уровень заболеваемости в несколько раз превышает европейский [5, 15].

Известно, что заболеваемость ВВК возрастает с началом половой активности, хотя отсутствуют достоверные доказательства передачи половым путем. Ведущие эксперты отмечают, что среди урогенитальных заболеваний ВВК составляет почти половину случаев, большая часть которых приходится на активных молодых пациенток, из них 2/3 имеют, как правило, минимум 1 эпизод патологического процесса в этом возрастном периоде [8].

Известно, что причиной возникновения ВВК являются грибы рода *Candida*, насчитывающие свыше 180 видов. Они представлены во влагалище здоровой женщины, находясь в определенном равновесии с другими микробами [6, 16].

Следует упомянуть, что *Candida albicans* в подавляющем большинстве случаев вызывает острые формы заболевания, тогда как остальные представители этого рода выделяются при рецидивирующих ВВК. Отягощающим моментом, усугубляющим течение заболевания и требующим специфических подходов к лечению, является наличие экстрагенитальных заболеваний, связанных с нейроэндокринной системой, хронических очагов инфекции, возрастных изменений репродуктивной системы, компрометирующих как системный, так и локальный иммунитет [16].

В течение последнего десятилетия распространенность ВВК, связанная с *Candida non-albicans* (*C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* и т. д.), двукратно увеличилась. Возрастающая устойчивость этих микроорганизмов к лекарственным препаратам, которыми пользуются больные, диктует необходимость использования все новых медикаментов и подходов к лечению ВВК [16].

ВВК сопровождается выраженными клиническими проявлениями, приводящими к развитию психосоматических нарушений при отсутствии должного эффекта от проводимой терапии, что неблагоприятно воздействует на состояние организма в целом и снижает качество жизни пациенток [12, 14]. Как правило, *C. albicans* выявляется при неосложненном ВВК преимущественно у здоровых взрослых женщин без предрасполагающих факторов утяжеления заболевания, при этом ВВК протекает остро, с ярко выраженными воспалительными изменениями. Хронический (рецидивирующий) ВВК длительностью свыше 2 мес., проявляющийся не менее 4 раз в год, ассоциирован с другими видами *Candida* [11].

К числу наиболее частых признаков, обнаруживаемых при осмотре пациенток с ВВК, относят покраснение стенок влагалища и вульвы, отечность, белесоватую пленку на слизистой оболочке влагалища, которую можно легко удалить ватно-марлевым тупфером. При осложненном ВВК могут появляться трещины на слизистых оболочках и кожных покровах в области вульвы, задней спайки и перианальной области, сухость, атрофия, лихенизация пораженных участков [17, 18].

Следует отметить, что ни одно из перечисленных клинических проявлений ВВК не является специфичным. Основным фактором патогенности *Candida* служит способность к диморфной трансформации (переход от почкования к росту псевдогиф), свидетельствующая об усилении патогенности грибов [16–22].

Известно, что у молодых женщин частота ВВК значительно ниже и составляет около 20%, тогда как во вре-

мя беременности изменяется микрэкосистема влагалища с преобладанием в ней грибов, что приводит к возрастанию заболеваемости до 31,4% [23].

Изменение микробиоты влагалища во время беременности связывают с эстрогенизацией организма, которая способствует накоплению в многослойном плоском эпителии гликогена — субстрата питания грибов, а это, в свою очередь, еще более усиливает их адгезию [14, 18].

До настоящего времени остаются дискуссионными вопросы связи ВВК и преждевременных родов. Имеющиеся в литературе сведения об этом малочисленны и не до конца изучены, хотя имеются данные об активации локального каскада провоспалительных цитокинов, участвующих в инициации неблагоприятных исходов беременности, и особенно преждевременных родов [23].

Данные Кохрейновского обзора свидетельствуют, что частота угрожающих преждевременных родов у больных с яркой клинической картиной ВВК, подтвержденной микроскопией мазка из влагалища и данными культуральных исследований, и у беременных без таковой отличалась недостоверно. При этом не учитывались исходы самой беременности [24].

Данные литературы, подтвержденные клиническими протоколами ведущих профессиональных сообществ РФ, Европы и США, свидетельствуют, что показанием к лечению ВВК служат клинические проявления заболевания и выявление *Candida spp.* при микроскопии и микробиологическом исследовании отделяемого из влагалища. При этом не подлежат лечению небеременные носительницы *Candida spp.*, а также их партнеры-мужчины [7, 19, 25].

Выбор противогрибковых препаратов в основном зависит от рода грибов. Так, при выявлении форм грибов *C. albicans* как у беременных, так и небеременных целесообразно назначение препаратов азолового ряда, тогда как при обнаружении других форм грибов рекомендуется назначение медикаментов полиенового ряда [26].

В международных протоколах имеется особое предписание для лечения беременных с ВВК, включающее использование противогрибковых препаратов локального действия азолового ряда, имеющих высокий профиль безопасности для плода [19, 27].

Из антимикотических препаратов азолового ряда оптимальным является 2% вагинальный крем Клотримазол, эффективность которого подтверждена в Кохрейновском обзоре (длительность терапии — 6 дней) [7, 19, 25]. Для лечения беременных с ВВК аппликатор не используется во избежание повреждений родовых путей.

В литературе обсуждается вопрос относительно лечения беременных с носительством *Candida*. Несмотря на имеющиеся противоречия, данные последних лет свидетельствуют о неблагоприятном влиянии носительства грибов, особенно во II триместре [7, 19], на исходы беременности. Исследования показали высокую эффективность и безопасность крема Клотримазол в предупреждении преждевременных родов [6, 23, 28].

БЕССИМПТОМНАЯ БАКТЕРИУРИЯ У БЕРЕМЕННЫХ

Известно, что течение беременности могут осложнять не только инфекции органов репродуктивной системы, но, часто, и инфекции мочевыделительной системы, в т. ч. цистит и пиелонефрит. Особую актуальность приобретает бессимптомная бактериурия (ББ), которая диагностируется при получении двух последовательных об-

разцов мочи с наличием одного и того же бактериального агента в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл или одного образца мочи, полученного с помощью катетера, с концентрацией микроорганизмов $\geq 10^2$ КОЕ/мл [29].

Почти у каждой 10-й беременной, по данным литературы, имеется ББ, тогда как в общей популяции ББ наблюдается в 3 раза реже. Отсутствие лечения у беременных с ББ повышает риск возникновения пиелонефрита до 30%, который угрожает как здоровью матери, так и здоровью плода [30–32].

Согласно данным Кохрейновского обзора лечение ББ антибиотиками приводило к снижению числа маловесных детей в родах (отношение шансов 0,64, 95% доверительный интервал 0,45–0,93) [31]. Канадские ученые изучили эффективность скрининга при ББ и показали, что использование антибиотиков у беременных со значительной бактериурией снижало риски развития пиелонефрита и рождения маловесных детей. Однако авторы подчеркнули слабую силу полученных доказательств и нецелесообразность скрининговых программ при ББ у беременных [33].

Сомнения относительно скрининга при ББ высказали также нидерландские исследователи, не обнаружившие взаимосвязи ББ с преждевременными родами [34]. Анализ показал, что в первой половине беременности абсолютный риск развития пиелонефрита при ББ крайне низкий [35].

В нашей стране, несмотря на неоднозначные данные зарубежных экспертов, клиническими протоколами предусмотрены скрининг беременных на ББ после 14 нед. беременности с целью профилактики тяжелых инфекционных заболеваний мочевыделительной системы и этиотропное лечение избыточной бактериальной колонизации.

До настоящего времени не определена длительность приема антибиотиков при ББ. Безусловно, предпочтительны короткие курсы антибиотиков для максимального снижения влияния на плод [33]. Однако надо понимать, что сокращение длительности антибактериальной терапии может привести к недостаточной эффективности результатов и, впоследствии, к персистенции бактерий в органах мочевыделительной системы. Исключительной альтернативой может служить однократный прием фосфомицина (например, Фосфомицин Эспарма), обеспечивающий оптимальную длительность воздействия и эффективную эрадикацию бактерий в короткие сроки. Это нашло отражение в федеральных и международных клинических рекомендациях [36, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современных данных показал высокую эффективность персонифицированного противомикробного лечения во время беременности препаратами с коротким курсом терапии, к числу которых принадлежат 2% вагинальный крем Клотримазол и фосфомицин трометамол (Фосфомицин Эспарма). Урогенитальные инфекции, осложняющие беременность, относятся к модифицируемым факторам невынашивания, а своевременная верификация инфекционного агента и адекватное противомикробное лечение являются действенными инструментами снижения репродуктивных потерь.

Благодарность/Acknowledgement

Авторы и редакция благодарят компанию «Эспарма ГмбХ» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература

1. Hong K.H., Hong S.K., Cho S.I. et al. Analysis of the Vaginal Microbiome by Next Generation Sequencing and Evaluation of its Performance as a Clinical Diagnostic Tool in Vaginitis. *Ann Lab Med.* 2016;36(5):441–449. DOI: 10.3343/alm.2016.36.5.441.
2. Swartz J.D., Lachman M., Westveer K. et al. Yeoman Characterization of the Vaginal Microbiota of Ewes and Cows Reveals a Unique Microbiota with Low Levels of Lactobacilli and Near-Neutral pH. *Front Vet Sci.* 2014;1:19. DOI: 10.3389/fvets.2014.00019.
3. Freitas A.C., Bocking A., Hill J.E. et al. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome.* 2018;6:117. DOI: 10.1186/s40168-018-0502-8.
4. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:83–93. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_6.
5. Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф. и др. Сертаконазол (залин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013;2.
6. Leli C., Menacitt A., Meucci M. Association of pregnancy and candida vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Miner Ginecol.* 2013;65(3):303–309. PMID: 23689173.
7. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
8. Kenyon C.R., Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):448–454. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000112.
9. 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.
10. Sobel J.D. Bacterial vaginosis. *Annual review of medicine.* 2000;51:349–356. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.349.
11. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гушин А.Е. и др. Результаты исследования цервик-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами. Акушерство и гинекология. 2018;11:50–59. DOI: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
12. Sangkomkarnhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.
13. Goldenberg R.L., Cuhone J.F., Ions J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
14. Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Домова Н.А. и др. Профилактика преждевременных родов у беременных с вагинальным кандидозом. Медицинский совет. 2019;7:52–56.
15. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1–110. PMID: 21160459.
16. Гаспарян С.А., Хажбиев А.А., Рыжков В.В. Опыт применения сертаконазола у беременных с вульвовагинальным кандидозом. Медицинский совет. 2019;(13):160–165.
17. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H. et al. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651–667. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1291579.
18. Sobel J.D. 53 Vaginitis, Vulvitis, Cervicitis and Cutaneous Vulval Lesions. In book: *Infectious Diseases (Fourth Edition).* 2017;1:483–491. DOI: 10.1016/B978-0-7020-6285-8.00053-8.
19. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. PMID: 26042815.
20. Muzny C.A., Schwebke J.R. Biofilms: An Underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601–606. DOI: 10.1093/cid/civ353.
21. Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Бондаренко К.Р. Кандидозный вульвовагинит: состояние изучения проблемы. Российский вестник акушера-гинеколога. 2017;17(3):108–111.
22. Доброхотова Ю.Э., Иванова И.И. Возможности применения натамицина при лечении кандидозного вульвовагинита. *PMЖ. Мать и дитя.* 2018;1(1):76–81. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-76-81.
23. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet.* 2007;369(9577):1961–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
24. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;4:CD000225. DOI: 10.1002/14651858.CD000225.
25. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей. М., 2019.
26. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep.* 2010;12:465–470. DOI: 10.1007/s11908-010-0137-9.
27. Paquette V.C., Elwood C. The safety of oral fluconazole therapy in pregnancy. *CMAJ.* 2019;191(7):E177–E178. DOI: 10.1503/cmaj.190079.
28. Roberts C.L., Algert C.S., Rickard K.L., Morris J.M. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* 2015;4:31. DOI: 10.1186/s13643-015-0018-2.
29. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis.* 2005;40:643–654. DOI: 10.1086/427507.

30. Moore A., Doull M., Grad R. et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ.* 2018;190(27):E823–E830. DOI: 10.1503/cmaj.171325.
31. Smaill F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;8:CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.
32. Урология. Российские клинические рекомендации. Под ред. Ю.Г. Аляева, П.В. Глыбочко, Д.Ю. Пушкаря. М.: Медфорум; 2017.
33. Wingert A., Pillay J., Sebastianski M. et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open.* 2019;9(3):e021347. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021347.
34. Kazemier B.M., Koningstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2015;15:1324–1333. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
35. Angelescu K., Nussbaumer-Streit B., Sieben W. et al. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):336. DOI: 10.1186/s12884-016-1128-0.
36. Keating G.M. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs.* 2013;73(17):1951–1966. DOI: 10.1007/s40265-013-0143-y.
37. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection* 1992;20(Suppl 4):S313–S316. DOI: 10.1007/BF01710022.

References

1. Hong K.H., Hong S.K., Cho S.I. et al. Analysis of the Vaginal Microbiome by Next Generation Sequencing and Evaluation of its Performance as a Clinical Diagnostic Tool in Vaginitis. *Ann Lab Med.* 2016;36(5):441–449. DOI: 10.3343/alm.2016.36.5.441.
2. Swartz J.D., Lachman M., Westveer K. et al. Yeoman Characterization of the Vaginal Microbiota of Ewes and Cows Reveals a Unique Microbiota with Low Levels of Lactobacilli and Near-Neutral pH. *Front Vet Sci.* 2014;1:19. DOI: 10.3389/fvets.2014.00019.
3. Freitas A.C., Bocking A., Hill J.E. et al. Increased richness and diversity of the vaginal microbiota and spontaneous preterm birth. *Microbiome.* 2018;6:117. DOI: 10.1186/s40168-018-0502-8.
4. Mendling W. Vaginal Microbiota. *Adv Exp Med Biol.* 2016;902:83–93. DOI: 10.1007/978-3-319-31248-4_6.
5. Вознесенская Н.В., Харитонов В.М., Бурганова Р.Ф. и др. Сертаконазол (залин) в лечении вульвовагинального кандидоза у беременных. Ульяновский медико-биологический журнал. 2013;2 (in Russ.).
6. Leli C., Menacitt A., Meucci M. Association of pregnancy and candida vaginal colonization in women with or without symptoms of vulvovaginitis. *Miner Ginecol.* 2013;65(3):303–309. PMID: 23689173.
7. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. 2018 European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. *Int J STD AIDS.* 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.
8. Kenyon C.R., Osbak K. Recent progress in understanding the epidemiology of bacterial vaginosis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014;26(6):448–454. DOI: 10.1097/GCO.0000000000000112.
9. 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.
10. Sobel J.D. Bacterial vaginosis. *Annual review of medicine.* 2000;51:349–356. DOI: 10.1146/annurev.med.51.1.349.
11. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гушин А.Е. et al. Results of a study of cervico-vaginal microbiota by real-time PCR in pregnant women with menacing premature births. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2018;11:50–59 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.11.50-59.
12. Sangkomkarnhang U.S., Lumbiganon P., Prasertcharoensuk W., Laopaiboon M. Antenatal lower genital tract infection screening and treatment programs for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD006178. DOI: 10.1002/14651858.CD006178.
13. Goldenberg R.L., Cuhone J.F., Ions J.D., Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75–84. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
14. Кокоева Д.Н., Меджидова М.К., Домова Н.А. et al. Prevention of preterm birth in pregnant women with vaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet.* 2019;7:52–56 (in Russ.).
15. Workowski K.A., Berman S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(RR-12):1–110. PMID: 21160459.
16. Gasparyan S.A., Khazhbiev A.A., Ryzhkov V.V. Experience with sertaconazole in pregnant women with vulvovaginal candidiasis. *Meditsinskiy sovet.* 2019;(13):160–165 (in Russ.).
17. Jung H.S., Ehlers M.M., Lombaard H. et al. Etiology of bacterial vaginosis and polymicrobial biofilm formation. *Crit Rev Microbiol.* 2017;43(6):651–667. DOI: 10.1080/1040841X.2017.1291579.
18. Sobel J.D. 53 Vaginitis, Vulvitis, Cervicitis and Cutaneous Vulval Lesions. In book: *Infectious Diseases (Fourth Edition).* 2017;1:483–491. DOI: 10.1016/B978-0-7020-6285-8.00053-8.
19. Workowski K.A., Bolan G.A. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(RR-03):1–137. PMID: 26042815.
20. Muzny C.A., Schwebke J.R. Biofilms: An Underappreciated mechanism of treatment failure and recurrence in vaginal infections. *Clin Infect Dis.* 2015;61(4):601–606. DOI: 10.1093/cid/civ353.

21. Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Bondarenko K.R. Candidiasis vulvovaginitis: the state of knowledge of the problem. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2017;17(3):108–111 (in Russ.).
22. Dobrokhotova Yu.E., Ivanova I.I. Possibilities of using natamycin in the treatment of candidal vulvovaginitis. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):76–81. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-76-81 (in Russ.).
23. Sobel J.D. Vulvovaginal candidosis. *Lancet*. 2007;369(9577):1961–1971. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)60917-9.
24. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001;4:CD000225. DOI: 10.1002/14651858.CD000225.
25. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract. M.; 2019 (in Russ.).
26. Kennedy M.A., Sobel J.D. Vulvovaginal Candidiasis Caused by Non-albicans Candida Species: New Insights. *Curr Infect Dis Rep*. 2010;12:465–470. DOI: 10.1007/s11908-010-0137-9.
27. Paquette V.C., Elwood C. The safety of oral fluconazole therapy in pregnancy. *CMAJ*. 2019;191(7):E177–E178. DOI: 10.1503/cmaj.190079.
28. Roberts C.L., Algert C.S., Rickard K.L., Morris J.M. Treatment of vaginal candidiasis for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2015;4:31. DOI: 10.1186/s13643-015-0018-2.
29. Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R. et al. Infectious Diseases Society of America; American Society of Nephrology; American Geriatric Society Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis*. 2005;40:643–654. DOI: 10.1086/427507.
30. Moore A., Doull M., Grad R. et al. Recommendations on screening for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *CMAJ*. 2018;190(27):E823–E830. DOI: 10.1503/cmaj.171325.
31. Smaill F.M., Vazquez J.C. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;8:CD000490. DOI: 10.1002/14651858.CD000490.pub3.
32. Urology. Russian clinical recommendations. Ed. Yu.G. Alyaeva, P.V. Glybochko, D.Yu. Pushkar. M.: Medforum; 2017 (in Russ.).
33. Wingert A., Pillay J., Sebastianski M. et al. Asymptomatic bacteriuria in pregnancy: systematic reviews of screening and treatment effectiveness and patient preferences. *BMJ Open*. 2019;9(3):e021347. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-021347.
34. Kazemier B.M., Koningstein F.N., Schneeberger C. et al. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis*. 2015;15:1324–1333. DOI: 10.1016/S1473-3099(15)00070-5.
35. Angelescu K., Nussbaumer-Streit B., Sieben W. et al. Benefits and harms of screening for and treatment of asymptomatic bacteriuria in pregnancy: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16(1):336. DOI: 10.1186/s12884-016-1128-0.
36. Keating G.M. Fosfomycin trometamol: a review of its use as a single-dose oral treatment for patients with acute lower urinary tract infections and pregnant women with asymptomatic bacteriuria. *Drugs*. 2013;73(17):1951–1966. DOI: 10.1007/s40265-013-0143-y.
37. Reeves D.S. Treatment of bacteriuria in pregnancy with single dose fosfomycin trometamol: a review. *Infection* 1992;20(Suppl 4):S313–S316. DOI: 10.1007/BF01710022.

Сведения об авторах:

¹Гаспарян Сусанна Арташесовна — д.м.н., профессор, профессор кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ДПО, ORCID iD 0000-0001-8284-8117;

^{1,2}Хажбиев Астемир Андемирович — аспирант кафедры урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ДПО, врач акушер-гинеколог, ORCID iD 0000-0002-4063-5479;

¹Деревянко Татьяна Игоревна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой урологии, детской урологии-андрологии, акушерства и гинекологии ДПО, ORCID iD 0000-0003-1659-319X.

¹ФГБОУ ВО СтГМУ Минздрава России. 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310.

²ГБУЗ СК «Городская больница» г. Невинномысска. 357112, Россия, Ставропольский край, г. Невинномысск, ул. Павлова, д. 5.

Контактная информация: Гаспарян Сусанна Арташесовна, e-mail: prof-gasp55@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 21.10.2019.

About the authors:

¹Susanna A. Gasparyan — MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Urology, Children Urology and Andrology, Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0001-8284-8117;

^{1,2}Astemir A. Khazhbiev — MD, post-graduate student of the Department of Urology, Children Urology and Andrology, Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-4063-5479;

¹Tatyana I. Derevyanko — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Urology, Children Urology and Andrology, Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-1659-319X.

¹Stavropol State Medical University. 310, Mira str., Stavropol, 355017, Russian Federation.

²Nevinnomyssk City Hospital. 5, Pavlova str., Nevinnomyssk, 357112, Russian Federation.

Contact information: Susanna A. Gasparyan, e-mail: prof-gasp55@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 21.10.2019.

Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки: терапевтические и патогенетические возможности активированной глицирризиновой кислоты

И.О. Боровиков¹, И.И. Куценко¹, Х.И. Горринг¹, Э.Р. Рубина¹, В.П. Булгакова^{1,2}

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, Краснодар, Россия

²ООО «Клиника Екатерининская», Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: актуальность проблемы распространенности вируса папилломы человека (ВПЧ) среди населения обуславливает его способность к малигнизации пораженных им тканей, особенно это касается рака шейки матки (РШМ), являющегося 4-м наиболее распространенным видом рака у женщин и 7-м в целом. Отсутствие эффективных стратегий профилактики, скрининга и лечения предраковых поражений шейки матки — плоскоклеточных интраэпителиальных поражений является основной причиной высокого уровня заболеваемости РШМ.

Цель исследования: оценка эффективности локальной терапии активированной глицирризиновой кислотой (АГК) (в форме 0,1% спрея) у пациенток с низкой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки (low-grade squamous intraepithelial lesion — LSIL).

Материал и методы: проведено исследование результатов лечения 76 женщин с LSIL препаратом АГК. Проводилось клиническое, кольпоскопическое, цитогистологическое и цитобиохимическое исследование. Диагноз LSIL был обоснован при клинико-микробиологическом и цитологическом обследовании (жидкостная цитология). Диагностика инфицированности ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВПЧ ВКР) осуществлялась путем ПЦР с набором реагентов для генотипирования 12 типов ВПЧ ВКР. Проводилась оценка окислительных процессов в слизистой шейки матки (определение NO, реактивных форм кислорода и липидов), активности ферментов макрофагов (миелопероксидаза, кислая фосфатаза и неспецифическая эстераза). 30 условно здоровых женщин, проходивших плановый медосмотр, составили группу цитобиохимического контроля.

Результаты исследования: нормальная кольпоскопическая картина у женщин с LSIL через 30 дней после проведенного лечения АГК была зарегистрирована у 85,5% пациенток, а в ходе годовичного мониторинга — у 90,8%. Отсутствие койлоцитарной атипии через 1 мес. после лечения выявлено у 81,6% пациенток, в течение годовичного мониторинга — у 89,5%. Также в процессе терапии зарегистрированы изменения цервикальных окислительных процессов — при электронном парамагнитном резонансе интенсивность сигнала LOO⁻ снизилась в 3,8 раза, NO — в 2,4 раза, а O₂⁻ практически перестали регистрироваться. При этом в ферментах макрофагов цервикальной зоны отмечено повышение активности миелопероксидазы в среднем на 54,4±5,9%, кислой фосфатазы — на 63,9±6,4% и неспецифической эстеразы — более чем в 2 раза.

Заключение: выявлена высокая клиническая эффективность локальной терапии АГК женщин с LSIL с нормализацией иммунных и окислительных процессов цервикальной зоны.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, плоскоклеточное интраэпителиальное поражение шейки матки, глицирризиновая кислота.

Для цитирования: Боровиков И.О., Куценко И.И., Горринг Х.И. и др. Низкая степень плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки: терапевтические и патогенетические возможности активированной глицирризиновой кислоты. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):301–305.

Low-grade squamous intraepithelial lesion: therapeutic and pathogenic properties of activated glycyrrhizinic acid

I.O. Borovikov¹, I.I. Kutsenko¹, H.I. Gorring¹, E.R. Rubinina¹, V.P. Bulgakova^{1,2}

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

²LLC "Clinic Ekaterininskaya", Krasnodar, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the importance of human papilloma virus (HPV) prevalence is accounted for by HPV malignancy including cervical cancer. Cervical cancer is the fourth most commonly occurring cancer in women and the seventh most commonly occurring cancer overall. The lack of effective preventive, screening, and treatment strategies for precancerous cervical lesions (i.e., squamous intraepithelial lesions) is the major cause of high cervical cancer prevalence.

Aim: to assess the efficacy of local treatment with activated glycyrrhizinic acid (0.1% spray) in women with low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL).

Patients and Methods: 76 women who received were enrolled. Clinical examination as well as colposcopy, cytohistology, and cytochemistry were performed. LSIL diagnosis was verified by clinical microbiological and cytological studies (fluid cytology). Infection with high-risk HPV

was verified by PCR for the detection of 12 high-risk HPV types. Oxidative processes in cervical mucosa were assessed by measuring NO, reactive oxygen species, and lipids. Macrophage enzyme activity was evaluated by myeloperoxidase, acidic phosphatase, and non-specific esterase. 30 healthy women were cytochemical controls.

Results: 85.5% and 90.8% of women with LSIL had a normal colposcopy in 30 days and a year, respectively, after the treatment with activated glycyrrhizic acid. No koilocytotic atypia was revealed in 81.6% and 89.5% of women in 30 days and a year, respectively, after the treatment. The treatment has also resulted in the changes in cervical oxidation processes, i.e., electron paramagnetic resonance (EPR) signal intensity of lipid peroxyl radicals has reduced by 3.8 times and NO by 2.4 times while EPR signals of O₂ were almost undetectable. As to cervical macrophage enzymes, the activity of myeloperoxidase and acidic phosphatase has increased by 54.4±5.9% and 63.9±6.4%, respectively, while the activity of non-specific esterase has increased more than twice.

Conclusion: high clinical efficacy of the local treatment with activated glycyrrhizic acid for LSIL (which have resulted in the normalization of immune and oxidation processes in the cervix) was demonstrated.

Keywords: human papilloma virus, squamous intraepithelial lesion, glycyrrhizic acid.

For citation: Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Gorring H.I. et al. Low-grade squamous intraepithelial lesion: therapeutic and pathogenic properties of activated glycyrrhizic acid. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):301–305.

ВВЕДЕНИЕ

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) на современном этапе развития общества является одной из самых распространенных инфекций, передающихся половым путем (количество инфицированных вирусом папилломы человека (ВПЧ) в мире за последнее 10 лет возросло более чем в 10 раз), с высокой контагиозностью [1–3]. Особенную актуальность проблемы распространенности ВПЧ среди населения обуславливает его способность к малигнизации пораженных им тканей, особенно это касается рака шейки матки (РШМ), являющегося 4-м наиболее распространенным видом рака у женщин и 7-м в целом [2]. Отсутствие эффективных стратегий профилактики, скрининга и лечения предраковых поражений шейки матки — плоскоклеточных интраэпителиальных поражений (squamous intraepithelial lesion — SIL) является основной причиной высокого уровня заболеваемости РШМ [4]. Инфекция ВПЧ высокого канцерогенного риска (ВКР) (в основном 16 и 18 типов) является основным фактором риска развития РШМ, при этом онкогены ВПЧ Е6 и Е7, содержащиеся в этих типах ВПЧ, необходимы для канцерогенеза и инвазии [5, 6]. При нарушении функций ключевых клеточных опухолевых супрессоров (белков p53 и pRb) эти вирусные онкопротеины иммортализируют и трансформируют клетки человека, создавая основу для прогрессирования рака [7]. В связи с этим изучение факторов патогенеза цервикальных ВПЧ-поражений представляет особую актуальность.

Также в настоящее время крайне актуальным считается вопрос лечения ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в зависимости от степени тяжести, тем более что этиотропной терапии данного заболевания не существует. Поиск новых химиопрофилактических и противоопухолевых средств, более эффективных, но менее токсичных, вызвал большой интерес к фитохимическим соединениям. Глицирризиновая кислота (глицирризин), получаемая из солодки, обладает противовоспалительными, антиоксидантными, противовирусными и противоопухолевыми свойствами [7, 8]. Было продемонстрировано, что метаболит глицирризина — 18β-глицирретриновая кислота вызывает апоптоз в раковых клетках шейки матки SiHa [9]. В исследовании A. Farooqui et al. (2017) систематизировано влияние глицирризина на линию раковых клеток шейки матки HeLa [10]. Было показано, что воздействие глицирризина снижало жизнеспособность раковых клеток шейки матки, с изменением их формы, уменьшением размера и отслоением от поверхности с образованием кластеров, т. е. глицирризин вызывал гибель клеток посредством апоптоза, что подтверждает аналогичные результаты других

авторов [11]. Также A. Farooqui et al. подтверждено, что дозозависимая активация каспазы-8, -9 и -3 в клетках HeLa, обработанных глицирризином, может вызывать апоптотическую гибель клеток, действуя через рецептор на поверхности клетки, а также через митохондриальный путь [10]. Кроме того, было показано, что глицирризин индуцирует избыточную генерацию активных форм кислорода (АФК) в раковых клетках шейки матки, что ведет к дисфункции митохондрий и последующему апоптозу и остановке прогрессирования клеточного цикла клеток HeLa в фазе G0/G1 путем блокирования перехода из фазы G0/G1 в фазу S [10]. Таким образом, результаты проведенных независимых исследований позволили установить, что глицирризиновая кислота проявляет *in vitro* антипролиферативные и апоптотические свойства в отношении раковых клеток шейки матки, вызывая разрушение митохондриального мембранного потенциала, увеличение генерации АФК, активацию каспаз как внешнего, так и внутреннего пути гибели клеток, а также индукцию остановки клеточного цикла в фазе G0/G1.

Исходя из вышеизложенного, **целью исследования** явилась оценка эффективности локальной терапии активированной глицирризиновой кислотой (АГК) (в форме 0,1% спрея) у пациенток с низкой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения шейки матки (low-grade squamous intraepithelial lesion — LSIL).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено сравнительное открытое исследование результатов лечения 76 женщин с низкой степенью плоскоклеточного интраэпителиального поражения 19–42 лет (средний возраст — 26,1±4,1 года) и 30 условно здоровых женщин, проходивших плановый медосмотр (группа цитобиохимического контроля) (средний возраст — 25,8±2,4 года). База исследований — кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, женские консультации г. Краснодара. Диагноз LSIL устанавливался на основании клинико-микробиологического, кольпоскопического и цитологического обследования (жидкостная цитология — Pap smear test). Диагностику инфицированности различными типами ВПЧ проводили с помощью ПЦР (тест-система «АмплиСенс® ВПЧ ВКР генотип-титр-FL», Россия), позволяющей выявлять и генотипировать ВПЧ высокого канцерогенного риска: 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 и 59 типов с детекцией в режиме реального времени.

Окислительные процессы в слизистой шейки матки (определение NO, реактивных форм кислорода (супер-

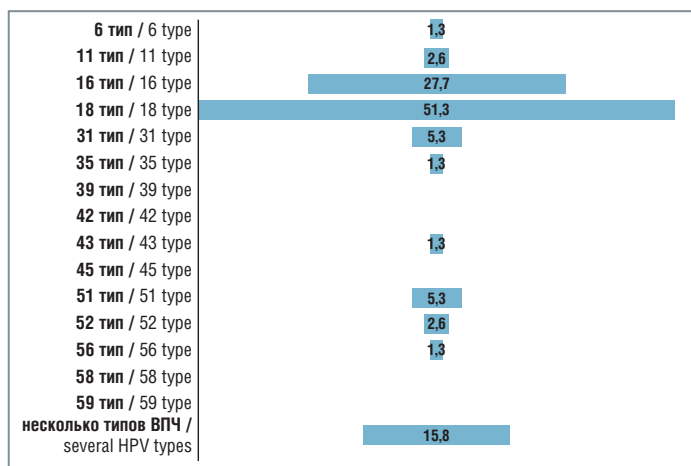


Рис. 1. Типы ВПЧ

Fig. 1. HPV types

оксидрадикалы, O_2^-) и липидов (пероксидрадикалы, LOO^-) определяли методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР) (радиоспектрометр «РЭ-1307», Россия). Цитохимическую активность ферментов макрофагов слизистой шейки матки (кислой фосфатазы (КФ), миелопероксидазы (МПО) и неспецифической эстеразы (НЭ)) регистрировали по среднему цитохимическому показателю.

Пациенткам ($n=76$), которым на основании клинико-микробиологического исследования был поставлен диагноз LSIL, проведена топическая терапия препаратом глицирризиновой кислоты в виде вагинального 0,1% спрея, который применялся 5 р./сут интравагинально в течение 14 дней 1 раз в 6 мес. в течение 1 года. Клинико-микробиологическую эффективность лечения оценивали через 30 дней и 1 год после окончания терапии. Исследование про-/антиоксидантной системы и цитохимии макрофагов проводили через 10 дней и 1 год после окончания терапии глицирризиновой кислотой.

Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики (критерий Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и Стьюдента (t) для независимых групп), с использованием программы Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Выявлено, что основными вирусами, ответственными за патологию шейки матки в виде LSIL у 76 женщин, являются ВПЧ высокого канцерогенного риска (89,6%) (рис. 1). Из них основными типами ВПЧ являются 18 (51,3%) и 16 (27,7%). Также эпидемиологическое значение имеют другие типы высокоонкогенных вирусов, в частности 31 (5,3%) и 51 (5,3%).

Патогенез любого паранеопластического процесса подразумевает изменения молекулярных и субклеточных механизмов: изменение транспорта электронов, активация образования генераторов свободных форм кислорода и пероксидрадикалов, снижение антиоксидантной активности клеток. Исследование оксидативного статуса цервикальной зоны показало, что при LSIL интенсивность ЭПР-сигнала пероксидрадикалов (LOO^-) повышается в 3,8 раза, начинают регистрироваться супероксидрадикалы (O_2^-), практически отсутствующие в контрольной группе, возрастает в 3,5 раза интенсивность сигнала оксида азота (рис. 2). Что

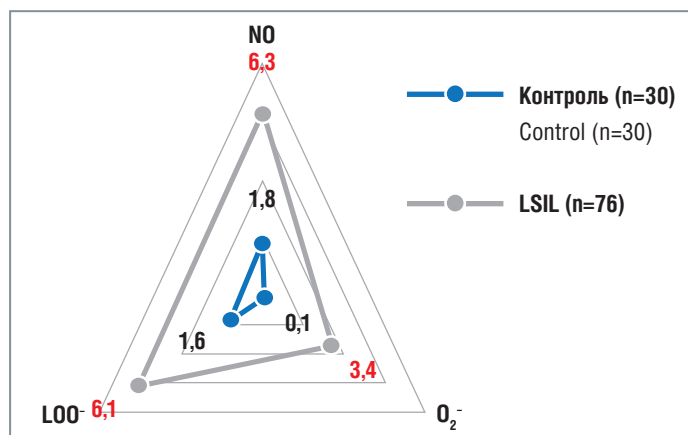


Рис. 2. Состояние оксидативной системы слизистой шейки матки

Fig. 2. State of the oxidative system of cervical mucosa

доказывает факт активизации образования свободнорадикальных форм кислорода с интенсификацией перекисного окисления липидов в эпителиоцитах шейки матки при реализации ПВИ, которые становятся факторами, нарушающими структуры клеточных мембран, метаболических процессов, и играют значительную роль в патогенезе перехода процесса в хроническую форму, и, возможно, в малигнизации процесса.

Неоспоримым фактом является то, что МПО в присутствии H_2O_2 имеет выраженные бактерицидные и противовирусные свойства, влияя на клетки, пораженные ВПЧ, таким образом, по количеству пероксидазоположительных макрофагов косвенно можно судить о микробицидной и цитотоксической активности слизистых, в т. ч. при специфическом воспалении, вызванном ВПЧ-агрессией.

Активность МПО, отражающей один из компонентов кислородзависимой бактерицидной системы макрофагов цервикальной зоны, при LSIL была в среднем в 3,9 раза ниже, а НЭ, отражающей субактивационные свойства макрофагов, — в 3,0 раза ниже ($p<0,05$), чем у пациенток группы контроля (табл. 1). Одним из специфических маркеров лизосом макрофагов является КФ, также отмечается корреляционная зависимость между активностью лизосомальной КФ и функциональной активностью макрофагов. При ПВИ сенсibilизированные лимфоциты в присутствии антигена могут выделять лимфокины, активирующие макрофаги, в результате чего изменяется их ферментативная активность, кроме того, сами папилломавирусы могут оказывать прямые иммунодепрессивные либо активирующие эффекты, изменяя функциональную активность фагоцитов. При этом активность КФ при LSIL практически не отлича-

Таблица 1. Активность ферментов (средний цитохимический показатель) макрофагов цервикальной зоны
Table 1. Activity of enzymes of macrophages of cervical zone

Группа/Group	МПО/MPO	КФ/AP	НЭ/NSE
Контроль Control (n=30)	192,4±13,7	148,4±9,6	94,5±7,1
LSIL (n=76)	48,1±4,4	119,1±7,9	31,8±4,6

Примечание. КФ – кислая фосфатаза, МПО – миелопероксидаза, НЭ – неспецифическая эстераза.

Note. MPO – myeloperoxidase, AP – acidic phosphatase, NSE – non-specific esterase.

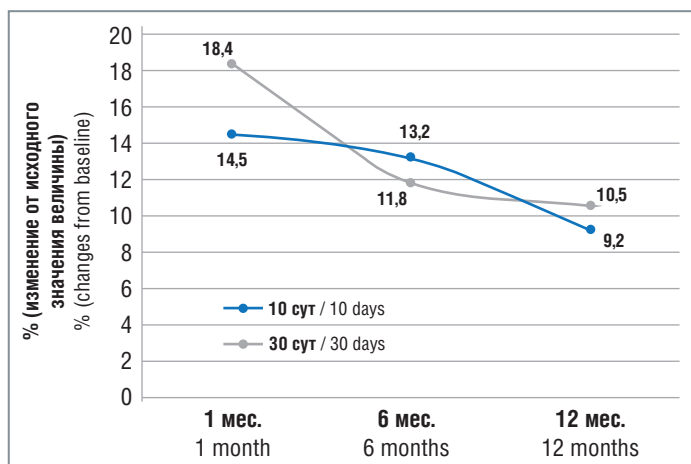


Рис. 3. Динамика кольпоскопической картины и Pap-теста
Fig. 3. Changes in colposcopy and Pap test

Таблица 2. Состояние оксидативной системы слизистой шейки матки в процессе терапии

Table 2. Oxidative system of cervical mucosa during the treatment

Параметр/Parameter	NO	O ₂ ⁻	LOO ⁻
Контроль / Control (n=30)	2,1±0,19	0±0,02	1,9±0,14
До лечения / Before treatment (n=76)	5,9±1,18	3,1±0,27	6,3±1,62
10 дней / 10 days	2,5±0,21	0,1±0,03	1,8±0,16
1 год / 1 year	2,8±0,38	0,1±0,04	1,1±0,12

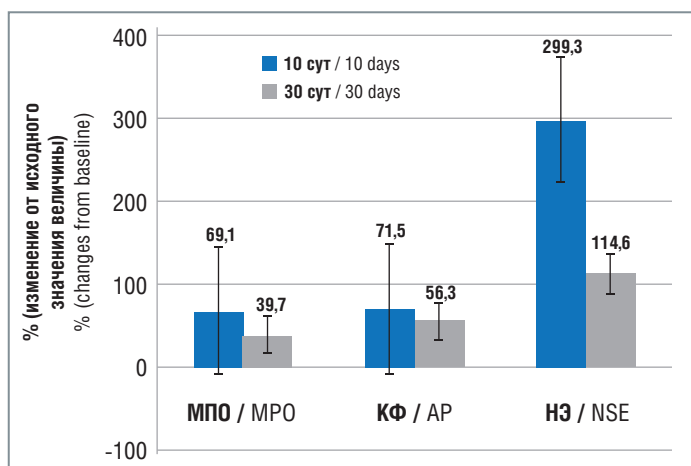


Рис. 4. Ферменты макрофагов цервикальной зоны в процессе терапии

Fig. 4. Enzymes of macrophages of the cervical zone during treatment

лась от соответствующего параметра контроля, тогда как выявляемая активность НЭ, коррелирующая с субактивационными характеристиками макрофагов, находилась на достоверно ($p < 0,05$) более низком уровне.

Клиническая и цитобиохимическая эффективность

При оценке динамики кольпоскопической картины у женщин с LSIL выявлено, что через 30 дней после проведения терапии АГК картина, соответствующая норме, зарегистрирована у 85,5% пациенток.

В течение годовичного мониторинга с профилактическим лечением АГК количество женщин с нормальной кольпоскопической картиной возросло до 90,8% (рис. 3). Аналогичная динамика выявлена и при проведении жидкостной цитологии (Pap smear test) в данные сроки: отсутствие койлоцитарной атипии в мазках через 1 мес. после окончания лечения выявлено у 81,6% пациенток, а в течение годовичного мониторинга таких пациенток стало 89,5% (см. рис. 3).

В процессе терапии женщин с LSIL АГК были зарегистрированы изменения цервикальных окислительных процессов — интенсивность ЭПР сигнала LOO⁻ снизилась в 3,8 раза ($p < 0,005$), NO — в 2,4 раза, а O₂⁻ практически перестали регистрироваться (табл. 2). Через 1 год после окончания лечения не было определено существенной динамики по всем параметрам.

При лечении АГК (10-е и 30-е сут после окончания терапии) зарегистрировано достоверное повышение активности МПО в среднем на 54,4±5,9% ($p < 0,01$), КФ — в среднем на 63,9±6,4% ($p < 0,01$) и НЭ — в среднем более чем в 2 раза ($p < 0,001$) (рис. 4).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При анализе результатов исследований выявлено, что при поражении слизистой шейки матки ВПЧ активизируются оксидативные локальные системы, приводящие к нарушению молекулярных, субклеточных и клеточных структур, что играет существенную роль в патогенезе цервикальной неоплазии и в дальнейшем может инициировать малигнизацию пораженных тканей. Локальное применение АГК способствует нормализации активности ферментной системы макрофагов и оксидативных процессов цервикальной зоны, что в дальнейшем ведет к элиминации ВПЧ-пораженных клеток и деактивации неопластических процессов.

Литература

- Workowski K., Bolan G. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm. Rep. 2015.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN. Int. J. Cancer. 2012;136(2015):359–386. DOI: 10.12691/jcrt-4-5-1.
- Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки: руководство практикующего врача. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
- Arbyn M., Castellsague X., DeSanjose S. et al. Worldwide burden of cervical cancer. Ann. Oncol. 2011;22:2675–2686. DOI: 10.1217/IJWH.S50001.
- Moody C., Laimins L. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. Nat. Rev. Cancer. 2010;10:550–560. DOI: 10.1038/nrc2886.
- Uyar D., Rader J. Genomics of cervical cancer and the role of human papillomavirus pathobiology. Clin. Chem. 2014;60(1):144–146. DOI: 10.1373/clinchem.2013.212985.
- Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Алешикова О.И., Пономарева Ю.В. Результаты консервативной терапии пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией I–II степени (CIN I–II). Акушерство и гинекология. 2015;12:103–109.
- Landy R., Pesola F., Castañón A., Sasiens P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. Br. J. Cancer. 2016;115(9):1140–1146. DOI: 10.1038/bjc.2016.290.
- Baltina L. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine. Curr. Med. Chem. 2013;10:155–171. DOI: 10.2174/0929867033368538.
- Farooqui A., Khan F., Khan I., Ansari I.A. Glycyrrhizin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis and cell cycle arrest at G0/G1 in HPV18+ human cervical cancer HeLa cell line. Biomed Pharmacother. 2018;97:752–764. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.147.
- Li C., Ma C., Zhang W., Wang J. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer. Eur. J. Gynaecol. Oncol. 2014;5(35):557–561. PMID: 25423704.

References

- Workowski K., Bolan G. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. MMWR Recomm. Rep. 2015.
- Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN. Int. J. Cancer. 2012;136(2015):359–386. DOI: 10.12691/jcrt-4-5-1.
- Rogovskaya S.I. Papillomavirus infection in women and pathology of the cervix: the guidance of a practicing physician. M.: Geotar-Media; 2015 (in Russ.).

4. Arbyn M., Castellsague X., DeSanjose S. et al. Worldwide burden of cervical cancer. *Ann. Oncol.* 2011;22:2675–2686. DOI: 10.2147/IJWH.S50001.
5. Moody C., Laimins L. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat. Rev. Cancer.* 2010;10:550–560. DOI: 10.1038/nrc2886.
6. Uyar D., Rader J. Genomics of cervical cancer and the role of human papillomavirus pathobiology. *Clin. Chem.* 2014;60(1):144–146. DOI: 10.1373/clinchem.2013.212985.
7. Ashrafian L.A., Kishlev V.I., Alesikova O.I., Ponomareva Y.V. Results of conservative therapy of patients with cervical intraepithelial neoplasia I-II degree (CIN I-II). *Akusherstvo i ginekologiya.* 2015;12:103–109 (in Russ.).
8. Landy R., Pesola F., Castañón A., Sasieni P. Impact of cervical screening on cervical cancer mortality: estimation using stage-specific results from a nested case-control study. *Br. J. Cancer.* 2016;115(9):1140–1146. DOI: 10.1038/bjc.2016.290.
9. Baltina L. Chemical modification of glycyrrhizic acid as a route to new bioactive compounds for medicine. *Curr. Med. Chem.* 2013;10:155–171. DOI: 10.2174/0929867033368538.
10. Farooqui A., Khan F., Khan I., Ansari I.A. Glycyrrhizin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis and cell cycle arrest at G0/G1 in HPV18+ human cervical cancer HeLa cell line. *Biomed Pharmacother.* 2018;97:752–764. DOI: 10.1016/j.biopha.2017.10.147.
11. Li C., Ma C., Zhang W., Wang J. The immune function differences and high-risk human papillomavirus infection in the progress of cervical cancer. *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2014;5(35):557–561. PMID: 25423704.

Сведения об авторах:

¹Боровиков Игорь Олегович — д.м.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ORCID iD 0000-0001-8576-1359;

¹Куценко Ирина Игоревна — д.м.н., заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, ORCID iD 0000-0003-0938-8286;

¹Горринг Хава Израилловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ORCID iD 0000-0002-4039-5700;

¹Рубинина Эдита Рубеновна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ORCID iD 0000-0002-7599-2257;

^{1,2}Булгакова Вера Павловна — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ORCID iD 0000-0002-8388-8644.

¹ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4.

²ООО «Клиника Екатеринбургская». 350063, Россия, г. Краснодар, ул. Героя Яцкова, д. 2/2.

Контактная информация: Боровиков Игорь Олегович, e-mail: bio2302@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.07.2019.

About the authors:

¹Igor O. Borovikov — MD, PhD, assistant professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, ORCID iD 0000-0001-8576-1359;

¹Irina I. Kutsenko — MD, PhD, Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, ORCID iD 0000-0003-0938-8286;

¹Hava I. Gorrinng — MD, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, ORCID iD 0000-0002-4039-5700;

¹Edita R. Rubinina — MD, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, ORCID iD 0000-0002-7599-2257;

^{1,2}Vera P. Bulgakova — MD, postgraduate student of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, ORCID iD 0000-0002-8388-8644.

¹Kuban State Medical University. 4, Mitrofan Sedin str., Krasnodar, 350063, Russian Federation.

²LLC "Clinic Ekaterininskaya". 2/2, Hero I.V. Yatskov str., Krasnodar, 350063, Russian Federation.

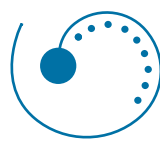
Contact information: Igor O. Borovikov, e-mail: bio2302@mail.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 16.07.2019.



СПРЕЙ для наружного и местного применения 0,1%

Действующее вещество – глицирризиновая кислота активированная

Форма выпуска: флаконы 60 мл и 15 мл



Обладает активностью в отношении вируса папилломы человека, герпесвируса 1 и 2 типа, цитомегаловируса

Разрешен к применению на всех сроках беременности и лактации



Укомплектован специальной вагинальной насадкой для равномерного орошения влагалища и шейки матки

Спрей Эпиген Интим –

местное средство с прямым противовирусным, противовоспалительным и регенерирующим эффектом

Произведено по заказу «Хемигруп Франс С.А.», Франция для ООО «Инвар», Россия

www.epigen.ru

www.invar.ru

2020 НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Информационно-образовательные проекты StatusPraesens под эгидой
Общероссийской инициативы «Неонатология и педиатрия раннего возраста»



Объединяем усилия – расширяем возможности!

6–8 февраля Санкт-Петербург

VI Общероссийская конференция
с международным участием
**«ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:
ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ И ДЕТСТВУ»**
Отель «Санкт-Петербург»

9–11 апреля Москва

IV Общероссийская конференция
с международным участием
**«FLORES VITAE.
НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ»**
«Azimut Отель Олимпик Москва»

5–8 сентября Сочи

VII Общероссийская конференция
с международным участием
**«КОНТРАВЕРСИИ НЕОНАТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ И ПЕДИАТРИИ»**
Гранд-отель «Жемчужина»

ФЕВРАЛЬ

Пн	3	10	17	24	
Вт	4	11	18	25	
Ср	5	12	19	26	
Чт	6	13	20	27	
Пт	7	14	21	28	
Сб	1	8	15	22	29
Вс	2	9	16	23	

АПРЕЛЬ

Пн	6	13	20	27	
Вт	7	14	21	28	
Ср	1	8	15	22	29
Чт	2	9	16	23	30
Пт	3	10	17	24	
Сб	4	11	18	25	
Вс	5	12	19	26	

5–8 сентября Сочи

XI Всероссийская
научно-практическая
конференция и выставка
«ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА»
Зимний театр
и гранд-отель «Жемчужина»

СЕНТЯБРЬ

Пн	7	14	21	28	
Вт	1	8	15	22	29
Ср	2	9	16	23	30
Чт	3	10	17	24	
Пт	4	11	18	25	
Сб	5	12	19	26	
Вс	6	13	20	27	

НОЯБРЬ

Пн	2	9	16	23	30
Вт	3	10	17	24	
Ср	4	11	18	25	
Чт	5	12	19	26	
Пт	6	13	20	27	
Сб	7	14	21	28	
Вс	1	8	15	22	29

19–21 ноября Москва

V Общероссийская конференция
с международным участием
**«FLORES VITAE.
ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ»**
«Azimut Отель Олимпик Москва»

Научно-практические школы в Москве и городах РФ

«НЕОНАТОЛОГИЯ: ИННОВАЦИИ С ПОЗИЦИЙ
ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»
«ТРУДНЫЙ ДИАГНОЗ В ПЕДИАТРИИ»
10–12 школ в течение года

FREE! Информационно-образовательный проект №1 (ИОП №1)

Для вас, передовых специалистов,
доставка самых современных знаний
«Почтой России» и на личный e-mail

ХИТ! Журнал «StatusPraesens. Педиатрия и неонатология»

Разбор сложных клинических случаев,
острых проблем, рекомендации
по действиям в конкретных ситуациях

StatusPraesens
profimedia



Даты и место проведения
уточняйте на сайте praesens.ru

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

praesens

stpraesens

statuspraesens

Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий

Г.Б. Дикке

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье приведены новые сведения о факторах риска, распространенности, составе микробиома влагалища, патогенезе, диагностике и модификации подходов к лечению и предупреждению рецидивов бактериального вагиноза (БВ). Публикации последних лет свидетельствуют о том, что эпидемиологический профиль БВ аналогичен профилю инфекций, передаваемых половым путем, причем относительный риск последних на фоне БВ увеличивается в 2,7 раза. Согласно концептуальной модели патогенеза БВ *Gardnerella vaginalis* отводится роль основного патогена, который, однако, проявляет свои вирулентные свойства в присутствии других микроорганизмов. Обнаружены иммуноопосредованные механизмы развития БВ и воспалительного ответа. Определено, что критерии Амселя и культуральный метод диагностики БВ утратили свое значение, уступив место микроскопии мазка с оценкой по критериям Нугента. Подходы к лечению БВ с учетом последних исследований эффективности антимикробных средств и полимикробной природы заболевания должны включать средства широкого спектра действия с содержанием действующих веществ в высокой дозе вследствие возможной резистентности микроорганизмов, особенно при рецидивирующих формах и с минимальным ингибирующим влиянием на лактобактерии.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз, патологические выделения из влагалища, *Gardnerella vaginalis*, метронидазол, клиндамицин, Метромикон-Нео.

Для цитирования: Дикке Г.Б. Бактериальный вагиноз: новые аспекты этиопатогенеза и выбора терапевтических стратегий. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):307–313.

Bacterial vaginosis: novel aspects of etiology, pathogenesis, and selection of therapeutic strategy

G.B. Dikke

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The article discusses novel data on vaginal microbiome composition, risk factors, occurrence, pathogenesis, diagnosis, modification of therapeutic approaches, and prevention of recurrences of bacterial vaginosis. Recent published data demonstrate that epidemiological profile of bacterial vaginosis is similar to that of sexually transmitted infections. Moreover, women with bacterial vaginosis have 2.7-fold higher relative risk of sexually transmitted infections. According to the conceptual pathogenic model, the major causative agent of bacterial vaginosis is *Gardnerella vaginalis*. However, its virulent properties manifest in the presence of other microbes. Immune-mediated mechanisms of bacterial vaginosis and inflammatory response were identified. It was demonstrated that Amsel criteria and culturing are not diagnostically relevant any more. Currently, vaginal smear microscopy and Nugent's score are of primary importance. Treatment approaches to bacterial vaginosis (regarding recent studies on antimicrobial efficacy) should include broad-spectrum agents (considering polymicrobial etiology of bacterial vaginosis) which contain high dosages of active ingredients (due to the potential antimicrobial resistance, in particular, in recurrent bacterial vaginosis) and with minimal inhibitory effect on lactobacilli.

Keywords: bacterial vaginosis, vaginal discharge, *Gardnerella vaginalis*, metronidazole, clindamycin, Metromicon-Neo.

For citation: Dikke G.B. Bacterial vaginosis: novel aspects of etiology, pathogenesis, and selection of therapeutic strategy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):307–313.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время и учеными, и врачами признается недостаточная эффективность терапии бактериального вагиноза (БВ), поскольку положительный результат лечения рекомендуемыми средствами (метронидазол, клиндамицин) составляет 80–90%, при этом частота рецидивов, по последним данным, превышает 50% в течение 3–6 мес. и 70% — в течение 12 мес. после лечения [1, 2]. Невозможность предотвратить рецидивы БВ остается

признанным, но до сих пор не устраненным недостатком существующих терапевтических подходов [2], и отсутствие прогресса в этом вопросе является результатом нашего неполного понимания этиологии и патофизиологии этой уникальной формы вагинального дисбиоза [1]. Данное обстоятельство послужило основанием для поиска новых сведений об этиопатогенезе БВ, полученных в последние годы, и модификации существующих схем лечения.

ФАКТОРЫ РИСКА БВ

У женщин 15–24 лет БВ встречается реже (42%) по сравнению со старшими возрастными группами (48–60%), однако достоверной связи с возрастом не выявлено [3]. Не влияют на распространенность БВ уровень образования, семейное положение, аборт в анамнезе, снижают — гигиенические аспекты поведения, такие как ежедневная смена белья (37% против 58%, $p=0,001$) и регулярные водные процедуры области половых органов (40% против 54%, $p=0,045$) [3], а повышают — предшествующие эпизоды БВ (отношение шансов (ОШ) 13,4) и регулярные спринцевания (ОШ 2,1) [4].

На паттерны влагалищной флоры могут влиять генетика и раса: БВ встречается у 51% афроамериканок, 32% латиноамериканок, 23% европеоидов [5]. Однако эти различия скорее связаны с особенностями питания и сексуального поведения представителей разных рас [4]. В популяционном исследовании среди коренных народов Севера ханты и манси БВ был обнаружен лишь у 7% обследованных [6]. Исследования в других регионах России не проводились.

Эпидемиологический профиль БВ аналогичен профилю инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). Систематический обзор и метаанализ позволили выявить достоверную причинно-следственную связь между БВ и незащищенными сексуальными контактами [7]. Наиболее значимым фактором риска для эпизодического БВ является новый сексуальный партнер, а для рецидивирующего — сексуальные контакты с тем же партнером, при этом использование презерватива снижает частоту БВ в 2 раза. Женщины чаще страдают БВ, если они имели коитархе в более молодом возрасте и большее количество половых партнеров в течение жизни, не состоят в браке или практикуют коммерческий и нетрадиционный секс [5]. Рецидив после лечения — факт, который свидетельствует о том, что передача половым путем является неотъемлемой частью патогенеза БВ.

Результаты ряда исследований прошлых лет, в которых не было обнаружено значительного влияния лечения полового партнера на женщин с рецидивирующим БВ, были подвергнуты критике в метаанализе 2012 г., который продемонстрировал существенные недостатки их дизайна [8]. На этом же основании наличие БВ у девочек-подростков подвергается сомнению. Исследование среди студенток, у которых собрали подробные данные о сексуальном поведении, обнаружило, что БВ отсутствовал при воздержании, встречался редко при петтинге и был значительно связан с влагалищными половыми контактами и наличием 3 и более половых партнеров в течение года (ОШ 7,1) [9].

Несмотря на эти данные, Кохрейновский систематический обзор 7 рандомизированных клинических исследований (РКИ) показал, что лечение антибиотиками сексуальных партнеров по сравнению с плацебо не увеличивает частоту клинического улучшения у женщин с БВ (исследования высокого качества) и не снижает частоту рецидивов (исследования низкого качества) [10]. Однако исследование, проведенное через 2 года, показало, что лечение обоих партнеров оказало немедленное и устойчивое влияние на состав микробиоты влагалища: наблюдалось уменьшение численности бактерий и их разнообразия [11]. Приведенные сведения убеждают в необходимости новых, хорошо спланированных исследований половой передачи БВ.

Риск ИППП и других заболеваний на фоне БВ

Эпидемиологические исследования показали, что БВ связан со значительным повышением относительного риска (ОР)

ИППП в 2,7 раза, в т. ч. ВИЧ и вируса папилломы человека [12]. Аэробный вагинит диагностируется в сочетании с БВ у 37%, хламидийная инфекция — у 25%, трихомониаз — у 5% [13]. В 70% бактериальных изолятов, выделенных у пациенток с БВ, содержатся грамотрицательные и в 30% — грамположительные бактерии, при этом доминирующими в первом случае являются *Escherichia coli* и *Klebsiella spp.*, во втором — *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus agalactiae* [3]. Высокая частота полимикробных ассоциаций требует диагностики всех абсолютных патогенов (ИППП), а также инфекций, не связанных с половой передачей, у женщин с БВ.

ПАТОГЕНЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ БВ

В 2014 г. J.R. Schwebke et al. представили концептуальную модель патогенеза БВ, где *Gardnerella vaginalis* отводится роль основного патогена, который, однако, проявляет свои вирулентные свойства в присутствии других микроорганизмов (комменсалов), снижая восстановительно-окислительный потенциал и создавая условия для колонизации влагалища патогенами [14].

Описаны различия в некоторых генах и факторах вирулентности, таких как адгезия, цитотоксичность и способность к образованию биопленок, что позволило предположить наличие непатогенных штаммов *G. vaginalis* [15]. В дальнейшем из 112 изолятов выделены 4 вида *G. vaginalis*, но только в 2 из них (В и С) была обнаружена сиалидазная активность, являющаяся важным медиатором патогенеза БВ [16]. Как утверждает А. Swidsinski, «без гарднереллы нет БВ, но ее присутствие еще не свидетельствует о БВ». Об этом же говорит то обстоятельство, что не все штаммы *G. vaginalis* образуют биопленки, они могут находиться и в планктонной форме [17].

Кроме *G. vaginalis* БВ-ассоциированными микроорганизмами являются *Atopobium vaginae*, *Mobiluncus spp.*, *Prevotella spp.*, *Porphyromonas spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Megasphaera spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Dialister spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, а также бактерии, относящиеся к *Clostridiales* [18], которые формируют синергичные взаимосвязи [4], но все они в меньшей степени обладают цитотоксическими свойствами и способностью образовывать биопленки по сравнению с *G. vaginalis*. У некоторых женщин с БВ выявляются *Candida spp.* и аэробная микрофлора, такая как *E. coli*, стрептококки группы В (*S. agalactiae*) и *S. aureus* [3, 13].

J.A. Dols et al. сгруппировали бактериальные сообщества в 5 кластеров. Два кластера выделены у здоровых женщин (I — с доминированием *Lactobacillus iners*, II — *Lactobacillus crispatus*), а у женщин с БВ — 3 кластера, где доминировали *G. vaginalis* в сочетании с *Leptotrichia* (III), *Lachnospiraceae* (IV) и другими разнообразными видами бактерий (V) [13].

Бактериальный состав микробиоты влагалища сильно коррелирует с результатом лечения, что интересно с точки зрения мониторинга и прогноза рецидива БВ. К группе ключевых флотипов были отнесены *Enterococcus*, *Ureaplasma*, *Aerococcus*, *L. crispatus* и *Lactobacillus jensenii*, присутствие которых в микробиоте свидетельствует о низком риске рецидива заболевания после лечения [19].

Биопленки — основное звено патогенеза БВ

А. Swidsinski et al. в 2005 г. изучили структуру бактериального сообщества и пространственную организацию микробиоты на эпителии влагалища, показав, что биопленка, состо-

ящая из *G. vaginalis* и других бактерий, является характерной особенностью БВ [20]. Обнаружено, что биопленка содержит *A. vaginae* в 54% образцов, а *G. vaginalis* — в 82%, при наличии *A. vaginae* присутствие *G. vaginalis* выявляется в 99,5% образцов, а тяжесть БВ выше в присутствии обоих микроорганизмов (ОШ 4,5) и максимальна, когда они объединены в биопленки (ОШ 119) [21]. *Mobiluncus spp.* были обнаружены у 85% женщин с БВ [1]. У 60% пациенток определена ассоциация *G. vaginalis* и *M. hominis* и их синергия — совместная агрегация, метаболическая кооперация и повышенная устойчивость к антибиотикам или иммунным реакциям [22]. Отмечается, что биопленки могут активировать некоторые факторы вирулентности, чтобы обойти иммунную защиту и выжить [22].

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ БВ-АССОЦИИРОВАННЫХ МИКРООРГАНИЗМОВ

Биопленка ограничивает проникновение антибактериальных средств к бактериям, при этом их концентрация оказывается ниже терапевтической, что приводит к неудачам лечения. При повторном применении препаратов той же группы благодаря кворумной сигнализации, обмену генетической информацией и адаптивным реакциям в пределах биопленки формируется резистентность бактерий к ним [22].

В отдельных работах прошлых лет *in vitro* показано отсутствие резистентности как для метронидазола, так и для клиндамицина, однако субпопуляции анаэробных грамотрицательных палочек проявили резистентность к клиндамицину, сохраняющуюся с высокой частотой (до 50%) через 70–90 дней после терапии [23]. Из 1059 анаэробных бактериальных изолятов менее 1% продемонстрировали устойчивость к метронидазолу, напротив, у 17% — отмечена базовая устойчивость к клиндамицину, а 53% — проявили устойчивость к клиндамицину после терапии. Женщины, подвергшиеся воздействию клиндамицина, показали высокую частоту (80%) устойчивых к нему анаэробных бактерий, которые сохранялись в течение 90 дней после лечения [24]. Только в одной работе приводятся сведения о резистентности *G. vaginalis* к метронидазолу при рецидивах в 68% штаммах [25], а также большей резистентности к нему изолятов *A. vaginae* (минимальная ингибирующая концентрация (МИК) варьировала от 2 до 256 мкг/мл) [26].

В 2014 г. эксперты ВОЗ в своем докладе «Antimicrobial resistance: global report on surveillance» («Устойчивость к противомикробным препаратам: глобальный отчет по эпиднадзору») приводят список установленной резистентности микроорганизмов к антимикробным препаратам во всем мире, в котором нет сведений о резистентности *G. vaginalis* к используемым в настоящее время антимикробным средствам.

Ряд исследований показали, что существует несколько фенотипических биотипов *G. vaginalis*, связанных с БВ, и были оценены их ассоциации, но результаты оказались противоречивыми. Геномный анализ позволил выявить 4 основных типа в пределах вида *G. vaginalis*, которые проявляли различную чувствительность к антимикробным средствам *in vitro* [27], что требует дальнейшего изучения. Показано также, что присутствие других патобионтов (стрептококки, стафилококки, энтерококки) приводит к снижению эффективности метронидазола до 54,5%, что определяет необходимость дополнительных воздействий, разрушающих биопленку и/или нацеленных на патобионты [28].

Одно исследование продемонстрировало, что клиндамицин обладает большей активностью в отношении *A. vaginae*, *G. va-*

ginalis и *Mobiluncus spp.* по сравнению с нитроимидазолами (МИК ≥ 8 и 32 мкг/мл соответственно), но все виды *Prevotella* и *Bacteroides* устойчивы к клиндамицину и имеют значения МИК >128 мкг/мл (пороговые значения МИК, определяющие устойчивость микроорганизмов к препарату ≥ 32 мкг/мл). При этом 100% *L. crispatus*, 96% *L. jensenii*, 19% *L. gasseri* и 67% *L. iners* показали очень высокую чувствительность к клиндамицину (МИК ≤ 2 мкг/мл), в то время как к секнидазолу, метронидазолу и тинидазолу все протестированные лактобациллы устойчивы и МИК для них составляет более 128 мкг/мл [29].

О. Thellin et al. обнаружили, что биопленки защищают бактерии от клиндамицина, позволяя части клеток выжить (МИК вне биопленки — 0,064 мкг/мл, в составе биопленки — 64 мкг/мл), кроме того, остатки матрицы биопленки могут служить благоприятной почвой для реколонизации бактерий [30]. Недавно выделен штамм *A. vaginae* с высокой чувствительностью к метронидазолу (МИК=16 мкг/мл) [29]. Работы А. McMillan et al. *in vitro* демонстрируют эффективность метронидазола по отношению и к *G. vaginalis*, и к *A. vaginae*, а также способность к разрушению биопленок за счет образования «отверстий» в них [31].

Виды *Bacteroides*, *Fusobacteria*, *Clostridia*, *Prevotella*, *Porphyromonas* и грамположительные анаэробные кокки высокочувствительны к терапии метронидазолом [32].

ПРИСУТСТВИЕ ЛАКТОБАКТЕРИЙ ВО ВЛАГАЛИЩЕ ПРИ БВ

Доминирующие виды *Lactobacillus* во влагалище здоровых женщин включают *L. crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners* и *L. jensenii* [33], и степень защиты от патогенов зависит от преобладающего вида. Так, *L. crispatus*, который продуцирует D- и L-молочную кислоту, обеспечивает стабильность вагинального сообщества и связан с низкой частотой дисбиоза [33]. Напротив, преобладание *L. iners* обычно связано с дисбиозом. Они имеют небольшой геном и не способны продуцировать D-молочную кислоту и H₂O₂, которые необходимы для поддержания эубиоза [34]. Доминантное состояние *L. iners* не переходит в состояние с преобладанием *L. crispatus* даже после лечения БВ.

Исследования также показали, что микробиота без доминирования *Lactobacillus* встречается у 20–30% здоровых женщин [32]. В вагинальных сообществах этого типа преобладают факультативные или строгие анаэробы, которые способны поддерживать защитную функцию влагалищной ниши, продуцируя молочную кислоту, т. е. при отсутствии симптомов такой вид микробиоты является нормальным.

Значение видов *L. jensenii*, *L. gasseri* и других лактобактерий, присутствующих в несоизмеримо более низком соотношении, остается неясным и представляет интерес для будущих исследований.

ИММУНОПОСРЕДОВАННЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ БВ И ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ОТВЕТ

Отсутствие клинических признаков воспаления и лейкоцитарной реакции при микроскопии влагалищного отделяемого послужило основанием для определения БВ как «инфекционного невоспалительного синдрома». Тем не менее у пациенток с БВ присутствуют по крайней мере 3 из 5 клинических признаков воспаления — патологические выделения (у 74–86% пациенток), жжение, зуд, дискомфорт/боль (у 54–64%), нарушение функции — диспареуния, дизурия (у 14–54%) [35–36].

Дополнительные факторы вирулентности расщепляют иммуноглобулины IgA и IgM, снижая способность хозяина предотвращать инфекции [1]. Исследования *in vitro* демонстрируют высокий провоспалительный потенциал, связанный с секрецией цитокинов, у некоторых видов бактерий, ассоциированных с БВ, при этом *A. vaginae* или *G. vaginalis* индуцируют значительно более высокие уровни интерлейкинов IL-6 и IL-8, чем другие виды [37]. IL-8 является мощным хемотаксическим и активирующим фактором для нейтрофилов в вагинальном секрете при вагините. Повышение IL-8 во влагалище коррелирует с притоком воспалительных клеток CD45⁺ (гранулоциты) и CD3⁺ (Т-лимфоциты) в очаг инфекции. Напротив, факторы, секретируемые анаэробами, такие как сиалидазы, притупляют ответ IL-8 и, несмотря на повышение уровня IL-1β, приводят к отсутствию явных воспалительных симптомов и лейкоцитарной реакции (количество нейтрофилов в вагинальном секрете имеет отрицательную корреляцию с сиалидазой) [38]. При этом, однако, количество CD4⁺ Т-лимфоцитов (Т-хелперы) значительно выше при БВ (как и при кандидозном вагините) по сравнению с женщинами с нормальной микрофлорой. У женщин с микробиотой влагалища, где доминируют *L. crispatus*, отмечаются самые низкие уровни IL-1β, IL-8 и самые высокие уровни ингибитора секреторной протеазы лейкоцитов (Secretory leukocyte protease inhibitor, SLPI). В большинстве исследований у женщин с БВ уровень IL-1β повышен, в то время как уровень SLPI снижен, а содержание IL-8 варьируемо [39]. Следовательно, вагинальные сообщества, в которых преобладают анаэробы, связаны с иммунопосредованной провоспалительной реакцией.

Информативность диагностических тестов при БВ

Наиболее популярным в клинической практике методом диагностики БВ является клинико-лабораторный, основанный на определении не менее чем 3 из 4 критериев Амсея (Amsel). Однако в настоящее время данный метод подвергается сомнению. Так, характерный вид выделений наблюдается не у всех женщин с БВ, а смешанный биоценоз может изменить их цвет и консистенцию. В исследовании R. Nhemalatha et al. выделения из влагалища были распространены у 85% женщин, однако только 57% из них имели БВ, и этот признак характеризовался чувствительностью 79%, но очень низкой специфичностью — 27%. Неприятный запах присутствовал только у 44% пациенток с БВ. Только 58% пациенток с БВ имели pH >4,5, и определение его с помощью индикаторных полосок показало чувствительность 72% и специфичность 60%. Аналогичные показатели для аминного теста составили 46 и 78%, а наиболее высокими показателями отличался критерий «наличие ключевых клеток» — 95 и 90% соответственно [40].

Поэтому в большинстве научных исследований последних лет используется микроскопия влагалищного мазка с оценкой по критериям Нугента (Nugent). Методика рекомендована в качестве «золотого стандарта» для клинической практики последним гайдлайном IUSTI/WHO (2018) [41] и основана на определении количества морфотипов *Lactobacilli* (А), *Gardnerella* (В) и *Mobiluncus* (С) в поле зрения микроскопа при увеличении ×1000, их оценки в баллах от 0 до 4 с последующим суммированием (А+В+С) и определением тяжести заболевания (0–3 балла — нормальная микрофлора, 4–6 — промежуточная, 7 и более — БВ). Оценка по критериям Нуген-

та имеет положительную корреляцию с диагнозом БВ и положительную прогностическую ценность от 76 до 100% [42]. Промежуточный тип мазка следует расценивать как патологический, поскольку более 30% таких состояний переходят в БВ [42].

Культуральный метод имеет ограниченную ценность и не рекомендуется в рутинной практике, поскольку характеризуется низкой специфичностью (*G. vaginalis* обнаруживается более чем у 50% женщин без БВ) и прогностической ценностью положительного результата менее 50%.

Идентификация условно-патогенных микроорганизмов по культуре не имеет никакого значения и вводит в заблуждение, т. к. разнообразные виды бактерий могут колонизировать влагалище и не являются патогенными, а многие из микроорганизмов, связанных с БВ, не поддаются культивированию. Данный метод полезен только для идентификации видов *Candida non-albicans* при рецидивирующих формах кандидозного вульвовагинита и стрептококков группы А [43].

На сегодняшний день методы нуклеиновых кислот не оказались полезными для клинической диагностики сложного микробного дисбаланса при БВ, но необходимы для верификации других инфекций [42].

Тест-система «Фемофлор» достоверно выявляет дисбаланс в группе пациенток, имеющих клинические симптомы урогенитальных заболеваний, и наибольшее практическое значение имеет в случаях стертого или рецидивирующего течения урогенитальных инфекций (чувствительность — 99%, специфичность — 93%) [44].

СОВРЕМЕННЫЕ СТРАТЕГИИ ТЕРАПИИ БВ

Эксперты предупреждают о необходимости воздержаться от использования альтернативных подходов, которые находятся в стадии изучения и пока не получили доказательного подтверждения их эффективности [2].

Поскольку резистентность анаэробов (в т. ч. *G. vaginalis*) к метронидазолу или клиндамицину достоверно не установлена, в настоящее время в клинических рекомендациях, как и в предыдущие годы, указывается на вагинальное их применение (уровень доказательности Ia; А) или внутривагинальный прием (при устойчивости к вагинальным препаратам либо при сочетании с трихомонадами — Ia; А). В обзоре работ базы Кохрейна указывается, что предпочтительны схемы с введением метронидазола в дозе 500 мг 2 р./сут на протяжении 7 дней вагинально по сравнению с приемом 2 г внутрь однократно (эффективность 82 против 62%), а клиндамицин и метронидазол одинаково эффективны независимо от режима введения при наблюдении в течение 2 и 4 нед. (ОР 1,01 и 0,91 соответственно) [45].

Эксперты IUSTI/WHO (2018) рекомендуют метронидазол в качестве первой линии терапии БВ [41]. Он, как было показано, разрушает биопленки и предпочтительнее клиндамицина при первом эпизоде БВ, поскольку, во-первых, анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу, и, во-вторых, клиндамицин полностью ингибирует лактобактерии [23, 24, 31]. При большой концентрации *A. vaginae* во влагалищном содержимом клиндамицин, по видимому, будет эффективнее, но это в клинических исследованиях не изучалось.

Надежды на сочетанное применение рекомендуемых средств — перорального метронидазола с вагинальным клиндамицином или с курсом вагинального пробиотика, содержащего *L. acidophilus*, не оправдались, применение

этих схем терапии не привело к снижению частоты рецидивов БВ [2]. Поэтому пациенткам с БВ после одного неудачного курса лечения может быть рекомендован повторный курс лечения другим агентом (например, клиндамицином или антисептиком).

Работы последних лет свидетельствуют о вариабельности клинического эффекта метронидазола в диапазоне от 58 до 100%, что, вероятно, связано не только с образованием биопленок, но и с присутствием парабактериоцитов. Имеются сведения о достижении лучшего эффекта при применении комбинированных средств (например, свечей, содержащих метронидазол 500 мг и миконазол 100 мг, 2 р./сут, в течение 7 дней) при ассоциациях анаэробов, грибов и/или кокковой флоры, поскольку миконазол помимо антифунгального обладает и антибактериальным действием [18, 41]. Кроме того, в сравнительном исследовании комбинированных препаратов, содержащих метронидазол/миконазол, продемонстрировано, что эффективность препарата определяется не только дозой активного вещества, но и носителем Суппоцир АМ (например, в препарате Метромикон-Нео), который обеспечивает высокие биоадгезивные и мукоадгезивные свойства, быстрое расплавление суппозиторов при температуре тела с образованием объемной пенистой массы, которая равномерно распределяется по слизистой оболочке и проникает в труднодоступные складки влагалища [46]. Лечение комбинацией метронидазол/миконазол вызывает также устойчивое увеличение численности лактобактерий в концентрации 10^7 – 10^9 КОЕ у 98% пациенток и стабилизацию на этом уровне у 62% в течение 6 мес., что снижает риск рецидивов БВ, а также кандидоза [36].

Сравнительное рандомизированное исследование результатов лечения 123 женщин со смешанной формой вагинального дисбиоза в прекоцепционной подготовке препаратами Метромикон-Нео (свечи 2 р./сут, 7 дней) и клиндамицин (2% крем 1 р./сут, 6 дней) с последующим введением средства, содержащего пробиотические штаммы лактобактерий (*L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* не менее 1×10^9 КОЕ/г по 1 капсуле 1 р./сут, 15 дней), выполненное в 2019 г., выявило сравнимо высокую клиническую (96,8 и 96,6% соответственно по критерию «патологические выделения» на 30-й день после лечения, $p > 0,05$) и микробиологическую (90,3 и 82,9% соответственно, $p > 0,05$) эффективность. Однако применение клиндамицина в дальнейшем потребовало антимикотической терапии у 17,2% пациенток в связи с выявленной обсемененностью *Candida spp.* При контроле в те же сроки *Lactobacillus spp.* присутствовали у 90,6 и 86,2% пациенток соответственно ($p < 0,005$). Наилучшая комплаентность по шкале Мориски — Грин выявлена при использовании препарата Метромикон-Нео по сравнению с клиндамицином (87,1 против 72,4% соответственно), что говорит о большем удобстве использования свечей Метромикон-Нео без помех для активной жизни [47].

Для БВ не характерны выраженные зуд и жжение — наличие их свидетельствует о сочетании БВ с аэробным вагинитом. В этом случае при микроскопии вагинальных выделений выявляют лейкоциты. Для лечения смешанной аэробной и анаэробной инфекции метронидазол используют в сочетании с другими антибактериальными средствами, подходящими для лечения аэробной инфекции (канамицин, амоксицилин или моксифлоксацин), поскольку он неэффективен в отношении аэробных бактерий в отличие от клиндамицина, применение которого рекомендуется в виде 2% крема в дозе 5 г в течение 7–21 дня при аэробном вагините [41].

Некоторые авторы предположили, что антисептики могут быть предпочтительнее повторного курса антибиотиков для пациенток с часто рецидивирующим БВ. Показана антимикробная активность деквалиния хлорида *in vitro* и его клиническая эффективность, не уступающая крему клиндамицин при наблюдении в течение 4 нед. (79,5 и 77,6% соответственно) [26, 47]. Тем не менее в гайдлайне IUSTI/WHO 2018 г. для терапии рецидивов БВ указывается только метронидазол вагинально в виде геля (2 р./нед.) или комбинация метронидазол/миконазол в свечах в течение 5 дней ежемесячно на протяжении 1 года (ОР 0,68 и 0,65; частота рецидивов 18% в течение 6 мес. и 21% в течение 1 года соответственно) [41], последнее, однако, предпочтительнее, т.к. оказывает действие на более широкий спектр не только БВ-ассоциированных патогенов, но и на грибы, простейшие и кокковую флору (*S. aureus*, *Enterococcus spp.*, *Streptococcus spp.*).

По экспертному мнению G.G. Donders et al., метронидазол и клиндамицин остаются стандартными препаратами для лечения БВ. По мере изучения других антибиотиков (тинидазол, нитрофуран) и кислот (аскорбиновая и молочная) появились перспективы для альтернативной или сочетанной терапии и длительного использования для профилактики рецидивов, но необходимы дальнейшие исследования. Кроме того, отмечается, что адьювантная терапия пробиотиками может играть важную роль в повышении эффективности лечения и предотвращении рецидивов, однако маловероятно, что пробиотики заменят антибиотикотерапию.

В отличие от российских рекомендаций, делающих ставку на двухэтапный метод терапии БВ клиндамицином (или антисептиками) и вагинальными пробиотиками, содержащими *L. acidophilum* или *L. casei rhamnosus Doderleini*, зарубежные исследователи на основании метаанализа делают более осторожные выводы, сообщая, что определенные штаммы лактобактерий, вводимые интравагинально, способны колонизировать влагалище и требуют дальнейшего изучения [48]. Одновременно они констатируют, что внутривагинальный прием *L. acidophilus* или комбинации *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* в дозе не менее 10^{6-7} КОЕ/сут является эффективным в профилактике рецидивов БВ [49]. Этот вывод был подтвержден и в обзоре 2017 г., где указывается, что *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* чаще всего встречаются у здоровых женщин в кишечнике и мочеполовых путях и наиболее полезны для восстановления биоценоза [50]. Исследование *in vitro* продемонстрировало способность этих видов лактобактерий уничтожать аэробную флору (*E. coli*) и, наряду с метронидазолом, нарушать биопленку [31].

Сравнительный анализ результатов 10 РКИ, проведенный нами, показал, что монотерапия БВ вагинальными пробиотиками, содержащими *L. casei rhamnosus Doderleini* или *L. acidophilum*, оказалась эффективной в 47 и 57% случаев соответственно. Монотерапия комбинацией *L. rhamnosus GR-1* и *L. reuteri RC-14* при приеме внутрь — в 62%. Двухэтапная терапия дала эффект в 83% (вагинально) и 87% (внутрь) наблюдений. А наиболее эффективной оказалась комбинированная схема при одновременном приеме антимикробных средств с пробиотиком — 89 и 91% соответственно.

БЕЗОПАСНОСТЬ МЕТРОНИДАЗОЛА И КЛИНДАМИЦИНА

Профиль безопасности метронидазола хорошо известен, побочные эффекты имеют легкую степень и связаны

в основном с желудочно-кишечным трактом. При использовании клиндамицина побочные эффекты отмечаются чаще (ОР 0,75), и в 0,1–10% случаев возникает псевдомембранозный колит, даже при парентеральном введении [41]. Фармакоэкономические преимущества также свидетельствуют в пользу метронидазола [41]. Крем клиндамицин и гель метронидазол (но не свечи) содержат минеральные масла, которые могут повредить презервативы, что является небезопасным в плане наступления нежеланной беременности [41].

Безопасность метронидазола и клиндамицина для плода относится к категориям В2 и А соответственно по классификации FDA AU TGA, опубликованной на сайте организации. Исследования метронидазола на животных не выявили доказательств тератогенности, фетотоксичности или другого вреда для плода. Более 5000 женщин использовали метронидазол во время беременности (многие в I триместре), при этом не было выявлено повышенного риска врожденных аномалий или других неблагоприятных для плода исходов. Согласно международным рекомендациям IUSTI/WHO (2018) метронидазол можно применять при беременности в любом сроке, избегая высоких доз [41], согласно рекомендациям FDA — только в случаях, если ожидаемая польза превышает возможный вред, согласно Российским клиническим рекомендациям — только со II триместра беременности. Не рекомендуется применение метронидазола и клиндамицина во время грудного вскармливания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, изменения в эпидемиологии, увеличение частоты рецидивов на фоне изменения устойчивости БВ-ассоциированных микроорганизмов при повторном применении противомикробных препаратов, подавление местных механизмов иммунной защиты требуют новых подходов и рекомендаций по предупреждению, лечению и контролю БВ и воспалительных заболеваний, вызванных ассоциированными инфекциями.

Благодарность/Acknowledgement

Автор и редакция благодарят ОАО «Авексима» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература/References

- Hay P. Bacterial vaginosis. Version 1. F1000Res. 2017;6:1761. DOI: 10.12688/f1000research.11417.1.
- Bradshaw C.S., Sobel J.D. Current treatment of bacterial vaginosis — limitations and need for innovation. *J Infect Dis.* 2016;214(1):14–20. DOI: 10.1093/infdis/jiw159.
- Bitew A., Abebaw Y., Bekele D., Mihret A. Prevalence of bacterial vaginosis and associated risk factors among women complaining of genital tract infection. *Int J Microbiol.* 2017;4919404. DOI:10.1155/2017/4919404.
- Muzny C.A., Schwabek J.R. Pathogenesis of bacterial vaginosis: discussion of current hypotheses. *J Infect Dis.* 2016;214(1):1–5. DOI: 10.1093/infdis/jiw121.
- Bautista C.T., Wurapa E., Sateran W.B. et al. Bacterial vaginosis: a synthesis of the literature on etiology, prevalence, risk factors, and relationship with chlamydia and gonorrhoea infections. *Mil Med Res.* 2016;3:4. DOI: 10.1186/s40779-016-0074-5.
- Сафарова О.А., Дикке Г.Б., Чегус Л.А. и др. Распространенность ВПЧ-инфекции и региональные особенности факторов риска ассоциированных заболеваний шейки матки среди коренных народов Севера России. *Акушерство и гинекология.* 2019;7:102–110. DOI: 10.18565/aig.2019.7.
- [Safarova O.A., Dikke G.B., Chegus L.A. et al. The prevalence of HPV infection and regional characteristics of risk factors for associated cervical diseases among the indigenous peoples of the North of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya.* 2019;7:102-110 (in Russ.).] DOI: 10.18565/aig.2019.7.
- Fethers K.A., Fairley C.K., Hocking J.S. et al. Sexual risk factors and bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2008;47:1426–1435. DOI: 10.1086/592974.

- Mehta S.D. Systematic review of randomized trials of treatment of male sexual partners for improved bacterial vaginosis outcomes in women. *Sex Transm Dis.* 2012;39:822–830. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3182631d89.
- Fethers K.A., Fairley C.K., Morton A. et al. Early sexual experiences and risk factors for bacterial vaginosis. *J Infect Dis.* 2009;200:1662–1670. DOI: 10.1086/648092.
- Amaya-Guio J., Viveros-Carreño D.A., Sierra-Barrios E.M. et al. Antibiotic treatment for the sexual partners of women with bacterial vaginosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;10: CD011701. DOI: 10.1002/14651858.CD011701.pub2.
- Plummer E.L., Vodstrcil L.A., Danielewski J.A. et al. Combined oral and topical antimicrobial therapy for male partners of women with bacterial vaginosis: Acceptability, tolerability and impact on the genital microbiota of couples — a pilot study. *PLoS ONE.* 2018;13(1): e0190199. DOI: 10.1371/journal.pone.0190199.
- Allsworth J.E., Peipert J.F. Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):113.e1–113.e1136. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.060.
- Dols J.A., Molenaar D., van der Helm J.J. et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity. *BMC Infect Dis.* 2016;16:180. DOI: 10.1186/s12879-016-1513-3.
- Schwabek J.R., Muzny C.A., Josey W.E. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model. *J Infect Dis.* 2014;210:338–343. DOI: 10.1093/infdis/jiu089.
- Ahmed A., Earl J., Retchless A. et al. Comparative genomic analyses of 17 clinical isolates of Gardnerella vaginalis provide evidence of multiple genetically isolated clades consistent with subspeciation into genovars. *J Bacteriol.* 2012;194(15):3922–3937. DOI: 10.1128/JB.00056-12.
- Schellenberg J.J., Paramel Jayaprakash T., Withana Gamage N. et al. Gardnerella vaginalis Subgroups Defined by cpn60 Sequencing and Sialidase Activity in Isolates from Canada, Belgium and Kenya. *PLoS One.* 2016;11(1): e0146510. DOI: 10.1371/journal.pone.0146510.
- Swidsinski A., Loening-Baucke V., Mendling W. et al. Infection through structured polymicrobial Gardnerella biofilms (StPM-GB). *Histol Histopathol.* 2014;29(5):567–587. DOI: 10.14670/HH-29.0.567.
- Onderdonk A.B., Delaney M.L., Fichorova R.N. The human microbiome during bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29:223–238. DOI: 10.1128/CMR.00075-15.
- 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.2019.00189.
- Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol.* 2005;106(5 Pt 1):1013–1023. DOI: 10.1097/01.AOG.0000183594.45524.d2.
- Hardy L., Jespers V., Abdellati S., De Baetselier I. A fruitful alliance: the synergy between Atopobium vaginae and Gardnerella vaginalis in bacterial vaginosis-associated biofilm. *Sex Transm Infect.* 2016;92(7):487–491. DOI: 10.1136/sextrans-2015-052475.
- Cox C., Watt A.P., McKenna J.P., Coyle P.V. Mycoplasma hominis and Gardnerella vaginalis display a significant synergistic relationship in bacterial vaginosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2016;35(3):481–487. DOI: 10.1007/s10096-015-2564-x.
- Austin M.N., Beigi R.H., Meyn L.A., Hillier S.L. Microbiologic response to treatment of bacterial vaginosis with topical clindamycin or metronidazole. *J Clin Microbiol.* 2005;43(9):4492–4497. DOI: 10.1128/JCM.43.9.4492-4497.2005.
- Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *J Obstet Gyn.* 2004;191(4):1124–1129. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.05.033.
- Tomusiak A., Strus M., Heczko P.B. Antibiotic resistance of Gardnerella vaginalis isolated from cases of bacterial vaginosis. *Ginekol Pol.* 2011;82(12):900–904. PMID: 22384625.
- Mending W., Palmeira-de-Oliveira A., Biber S., Prasauskas V. An update on the role of Atopobium vaginae in bacterial vaginosis: what to consider when choosing a treatment? A mini review. *Arch Gynecol Obstet.* 2019;300(1):1–6. DOI:10.1007/s00404-019-05142-8.
- Schuyler J.A., Mordechai E., Adelson M.E. et al. Identification of intrinsically metronidazole-resistant clades of Gardnerella vaginalis. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2016;84(1):1–3. DOI: 10.1016/j.diagmicrobio.2015.10.006.
- Verwijns M.C., Agaba S.K., Darby A.C., van de Wijgert J.H.H.M. Impact of oral metronidazole treatment on the vaginal microbiota and correlates of treatment failure. *Am J Obstet Gynecol.* 2019; S0002-9378 (19) 31007-5. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.08.008.
- Petrina M.A.B., Cosentino L.A., Rabe L.K., Hillier S.L. Susceptibility of bacterial vaginosis (BV) — associated bacteria to secnidazole compared to metronidazole, tinidazole and clindamycin. *Anaerobe.* 2017;47:115–119. DOI: 10.1016/j.anaerobe.2017.05.005.
- Theillin O., Zorzi W., Zorzi D. et al. Lysozyme as a cotreatment during antibiotics use against vaginal infections: An in vitro study on Gardnerella vaginalis biofilm models. *Int Microbiol.* 2016;19(2):101–107. DOI: 10.2436/20.1501.01.268.
- McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;86:58–64. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
- Демкин В.В. Видовое разнообразие лактобактерий вагинального микробиома: как посмотреть. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология. 2018;36(3):3–12. DOI: 10.17116/molgen2018360313.
- [Demkin V.V. Species diversity of lactobacilli of the vaginal microbiome: how to look. *Molekuljarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya.* 2018;36(3):3–12 (in Russ.).] DOI: 10.17116/molgen2018360313.
- Borgdorff H., Armstrong S.D., Tytgat H.L. et al. Unique insights in the cervicovaginal Lactobacillus iners and L. crispatus Proteomes and their associations with microbiota dysbiosis. *PLoS ONE.* 2016;11: e0150767. DOI: 10.1371/journal.pone.0150767.
- Ravel J., Gajer P., Abdo Z. et al. Vaginal microbiome of reproductive-age women. *Proc Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2011;108:4680–4687. DOI: 10.1073/pnas.1002611107.
- Мурашко А.В., Мурашко А.А. Бактериальный вагиноз: современный взгляд на проблему. Медицинский совет. 2015;11:80–83. [Murashko A.V., Murashko A.A. Bacterial vaginosis: a modern view of the problem. *Meditsinskiy sovet.* 2015;11:80–83 (in Russ.).]
- Минаев Н.Н., Провоторова Т.В. Отдаленные результаты применения препарата неопенотран форте для лечения пациенток с бактериальным вагинозом. Молодой ученый. 2015;6:283–287. [Minaev N.N., Provotorova T.V. Long-term results of the use of the drug neo-penotran forte for the treatment of patients with bacterial vaginosis. *Molodoy uchenyy.* 2015;6:283–287 (in Russ.).]

37. Fichorova R.N., Buck O.R., Yamamoto H.S. et al. The villain team-up or how *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis alter innate immunity in concert. Sexually transmitted infections. 2013;89(6):60–66. DOI: 10.1136/sextrans-2013-051052.

38. Thurman A.R., Kimble T., Herold B. et al. Bacterial vaginosis and subclinical markers of genital tract inflammation and mucosal immunity. AIDS Res Hum Retroviruses. 2015;31(11):1139–1152. DOI:10.1089/aid.2015.0006.

39. Orfanelli T., Jayaram A., Doulaveris G. et al. Human epididymis protein 4 and secretory leukocyte protease inhibitor in vaginal fluid: relation to vaginal components and bacterial composition. Reprod Sci. 2014;21(4):538–542. DOI: 10.1177/1933719113503416.

40. Hemalatha R., Ramalaxmi B.A., Swetha E. et al. Evaluation of vaginal pH for detection of bacterial vaginosis. Indian J Med Res. 2013;138(3):354–359.

41. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int J STD AIDS. 2018;29(13):1258–1272. DOI: 10.1177/0956462418785451.

42. Money D. The laboratory diagnosis of bacterial vaginosis. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005;16(2):77–79. DOI: 10.1155/2005/230319.

43. Jones A. Bacterial Vaginosis: A Review of Treatment, Recurrence, and Disparities. The Journal for Nurse Practitioners. 2019;15(6):420–423. DOI: 10.1016/j.nurpra.2019.03.010.

44. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Рецидивирующие нарушения биоценоза влагалища, ассоциированные с бактериальным вагинозом, у беременных женщин с ВПЧ-инфекцией. Акушерство и гинекология. 2018;9:52–58. DOI: 10.18565/aig.2018.9.

45. [Bebneva T.N., Dikke G.B. Recurrent vaginal biocenosis associated with bacterial vaginosis in pregnant women with HPV infection. Akusherstvo i ginekologiya. 2018;9:52–58 (in Russ.)]. DOI: 10.18565/aig.2018.9.

46. Oduyebo O.O., Anorlu R.I., Ogunsonla F.T. The effects of antimicrobial therapy on bacterial vaginosis in non-pregnant women. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2009, Issue 3. Art. No.: CD006055. DOI: 10.1002/14651858.CD006055.pub2.

47. Сарвилина И.В., Кузьмина Н. Новое комбинированное топическое лекарственное средство для лечения хронического вульвовагинита. Врач. 2015;9:74–80. [Sarvilina I.V., Kuzmina N. A new combined topical drug for the treatment of chronic vulvovaginitis. Vrach. 2015;9:74–80 (in Russ.)].

48. Боровиков И.О., Куценко И.И., Рубинина Э.Р. и др. Прекоцепционная подготовка пациенток со смешанным вагинальным дисбиозом. PMЖ. Мать и дитя. 2019;2:113–119. [Borovikov I.O., Kutsenko I.I., Rubinina E.R. and others. Preconceptional preparation of patients with mixed vaginal dysbiosis. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2: 113–119 (in Russ.)].

49. Weissenbacher E.R., Donders G., Unzeitig V. et al. A comparison of dequalinium chloride vaginal tablets (Fluomizin (R)) and clindamycin vaginal cream in the treatment of bacterial vaginosis: a single-blind, randomized clinical trial of efficacy and safety. Gynecol Obstet Invest. 2012;73:8–15. DOI: 10.1159/000332398.

50. Homayouni A., Bastani P., Ziyadi S. et al. Effects of probiotics on the recurrence of bacterial vaginosis: a review. J Low Genit Tract Dis. 2014;18(1):79–86. DOI: 10.1097/LGT.0b013e31829156ec.

51. Reid G. The development of probiotics for women's health. Canad J Microbiol. 2017;63(4):269–277. DOI: 10.1139/cjm-2016-0733.

Сведения об авторе:

Дикке Галина Борисовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии с курсом репродуктивной медицины, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

ЧОУ ДПО «Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева». 190013, Россия, г. Санкт-Петербург, Московский пр., д. 22, литера М.

Контактная информация: Дикке Галина Борисовна, e-mail: galadikke@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 08.07.2019.

About the author:

Galina B. Dikke — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology with a course of reproductive medicine, ORCID iD 0000-0001-9524-8962.

F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education. 22, letter M, Moskovskiy ave., St. Petersburg, 190013, Russian Federation. **Contact information:** Galina B. Dikke, e-mail: galadikke@yandex.ru. **Financial Disclosure:** author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 08.07.2019.

Метронидазол 500 мг + Миконазола нитрат 100 мг

МЕТРОМИКОН-НЕО

Ценность для женского здоровья



● Два вещества – три действия¹

● Активен в отношении

● *Gardnerella vaginalis* ^{1, 3}

● Способствует разрушению бактериальной биоплёнки ^{2, 3}

СУППОЦИР АМ – оптимальная основа суппозитория, которая расплавляется под действием температуры тела и способствует равномерному распределению действующего вещества

www.avexima.ru

ОАО «Авексима», 125284, г. Москва
Ленинградский пр., дом 31 А, стр. 1, тел. +7 (495) 258-45-28

1. Инструкция по медицинскому применению препарата; 2. McMillan A., Dell M., Zellar M.P., Cribby S., Martz S., Hong E., Fu J., Abbas A., Dang T., Miller W., Reid G. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. Colloids Surf. B Biointerfaces. 2011; 86:58–64; 3. Пестрикова Т.Ю. «Современные подходы к верификации диагноза бактериального вагиноза и тактике ведения». PMЖ Акушерство и Гинекология 2018, № 2.

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы

А.С. Духанин, О.Е. Семиошина

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

РЕЗЮМЕ

В статье предложены и обоснованы критерии рационального выбора лекарственной формы вагинального препарата. Представлены сравнительные фармацевтические и фармакологические свойства лекарственных форм в виде вагинальной таблетки и вагинального суппозитория. Обсуждены характеристики лекарственных форм, действующих основ суппозиториев и влияние этих характеристик на выбор лекарственной формы вагинального препарата. Рациональный выбор вагинального препарата с позиции лекарственной формы включает: соответствие свойств лекарственной формы задачам терапии (трансвагинальная доставка лекарственного вещества в кровотоки или местная терапия); обеспечение лекарственной формой быстрого и полного высвобождения активных компонентов; оптимальное сочетание кратности и курсовой длительности лечения входящих в фиксированную комбинацию активных веществ; соответствие лекарственной формы требованиям высокой приверженности терапии.

Представлен клинический пример, демонстрирующий необходимость качественной противовоспалительной терапии перед проведением кольпоскопического метода обследования. Обозначены основные области применения топических вагинальных комбинированных препаратов широкого спектра действия. Определены критерии выбора для данной группы препаратов.

Ключевые слова: суппозитории, вагинальные таблетки, приверженность терапии, активные и вспомогательные вещества, комбинированные топические средства, вагинальные инфекции.

Для цитирования: Духанин А.С., Семиошина О.Е. Рациональный выбор вагинального препарата: роль лекарственной формы. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):314–320.

Rational choice of vaginal drug formulation

A.S. Dukhanin, O.E. Semioshina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

This article addresses and supports the criteria for adequate choice of vaginal drug formulation. Comparative pharmaceutical and pharmacological properties of vaginal tablets and vaginal suppositories are reviewed. The effects of the shape and suppository base on vaginal drug formulation choice are discussed. Rational choice of vaginal medications in terms of drug formulation includes: correspondence of drug formulation to treatment goals (transvaginal drug delivery to the blood flow or topical treatment); coordination of pharmaceutical properties of drug formulation base with rapid and complete release of active components; effective combination of antimicrobial agents considering dosing frequency and course duration of the treatment with individual active components of fixed-dose combination; correspondence of drug formulation to the requirements of good adherence to treatment.

Case history illustrates that adequate anti-inflammatory therapy before the colposcopy is required. Major indications to broad-spectrum topical combined vaginal medications are addressed. Choice criteria for these medications are specified.

Keywords: suppositories, vaginal tablets, adherence to treatment, active ingredients and excipients, complex topical medications, vaginal infections.

For citation: Dukhanin A.S., Semioshina O.E. Rational choice of vaginal drug formulation. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):314–320.

ВВЕДЕНИЕ

Для вагинальных препаратов характерно большое разнообразие лекарственных форм: кремы, гели, суппозитории, таблетки и желатиновые капсулы для интравагинального введения. Безопасность и эффективность фармакотерапии зависят от активного действующего вещества, лекарственной формы и основы препарата для интравагинального введения, а также показателей приверженности медикаментозной терапии.

Основа или фармацевтическая композиция вспомогательных веществ (эксципиентов) вагинального препарата выполняет две главные функции: с одной стороны, отвечает за химическое равновесие и физическую стабильность препарата

при его хранении, с другой — задает начальную фармакокинетику при использовании препарата, определяя время, место и концентрацию активных веществ в месте действия.

При разработке лекарственной формы вагинального препарата учитывают следующие факторы:

- 1) анатомические и физиологические особенности пути введения;
- 2) фармакологические (топическое или системное воздействие);
- 3) фармацевтические (химическая природа активного компонента и основы препарата; монопрепарат или комбинированное средство).

ОСОБЕННОСТИ ВАГИНАЛЬНОГО ПУТИ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ

Вагинальный путь введения обладает рядом преимуществ: отсутствие эффекта первого прохода через печень, относительно большая площадь всасывания (80–110 см²), богатая васкуляризация и относительно низкая ферментативная активность вагинального отделяемого [1]. В то же время следует учитывать изменчивый характер таких факторов, как объем выделений, величина pH вагинального содержимого, бактериальный спектр и количество микроорганизмов микробиоты влагалища [2, 3]. Перечисленные факторы напрямую влияют на распределение и фиксацию вагинального средства, а также на высвобождение и всасывание лекарственных веществ (ЛВ). Возрастные и циклические изменения гормонального статуса сопряжены с вариабельностью объема вагинального отделяемого, pH, активности ферментов (преимущественно эндопептидаз и аминопептидаз), а также толщины и проницаемости вагинального эпителия. Сдвиг pH, который наблюдается при вагинальной инфекции, влияет на высвобождение и растворимость активных веществ [4, 5].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

В зависимости от целей фармакотерапии вагинальный путь введения может быть использован:

- ♦ как один из способов доставки ЛВ в системный кровоток — трансвагинальная доставка ЛВ в кровоток, *резорбтивное действие*;
- ♦ как способ доставки терапевтических агентов для оказания *местного действия*, чаще всего используется в отношении антимикробных соединений.

В зависимости от целей фармакотерапии к лекарственным формам предъявляются различные требования. В случае вагинального пути *доставки ЛВ в кровоток* в задачи фармакотерапии входят обеспечение пролонгированного высвобождения, высокой степени абсорбции, поддержание плазменных концентраций на стационарном уровне [6]. Создание лекарственной формы преследует задачи: повышение системной биодоступности, улучшение доставки активных веществ (проникновение через клеточные и тканевые барьеры), обеспечение непрерывного и длительного пребывания лекарственной формы в месте применения. В качестве первоочередного рассматривается решение вопроса об увеличении мукоадгезивных свойств вагинального препарата [7].

Если необходимо осуществить системное действие лекарственного средства, то важно учесть влияние на абсорбцию ЛВ таких факторов, как толщина слизистой, диапазон значений вагинального pH. Как количество, так и состав вагинального содержимого влияют на растворение и биодоступность лекарственного средства [8]. В то время как обильные выделения способствуют эффекту вымывания, вытекания, секреторные муцины цервикальной слизи (MUCAC, MUC6) способны повысить мукоадгезию [9].

При *топической терапии* на первый план выходят задачи минимизации абсорбции активных веществ. В инструкции по медицинскому применению такого вагинального препарата в разделе «Фармакокинетика» имеется указание на то, что «при интравагинальном применении системная абсорбция активных компонентов незначительна», т. е. системная биодоступность близка к нулю. Встречается другой вариант описания фармакокинетики вагинального пре-

парата для местной терапии: «практически не всасывается с поверхности слизистой влагалища».

Действительно, во всасывании нет необходимости, т. к. мишени действия вагинальных форм антимикробных препаратов обычно находятся на поверхности слизистой оболочки — это патогены бактериальной и/или грибковой природы. Задача заключается в быстром высвобождении активного вещества (антибиотика, антимикотика), создании высокой местной концентрации антимикробного препарата, способной в ряде случаев преодолеть механизмы антибиотикорезистентности.

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Кремы, таблетки, гели, суппозитории, мази обычно используются в качестве вагинальных систем доставки ЛВ. Все лекарственные формы содержат 2 группы веществ: 1) фармакологически активные субстанции, отвечающие за фармакодинамику; 2) вспомогательные вещества (эксципиенты), влияющие на распределение, высвобождение и растворение ЛВ.

Фармацевтическая характеристика основана на представлениях о физико-химических свойствах активных и вспомогательных компонентов, это: растворимость (гидрофильные или, напротив, липофильные свойства), ионизация, молекулярная масса, поверхностный заряд и химическая природа молекул [10]. Закономерности поведения лекарственной формы при применении (скорость и степень высвобождения действующего вещества), биодоступность и продолжительность эффекта напрямую отражают способность ЛВ проникать как через апикальную, так и через базолатеральную мембрану эпителиоцитов влагалища.

Рациональный выбор лекарственной формы вагинального препарата должен быть обоснован целями фармакотерапии (местное действие или доставка в кровоток), химической природой активного вещества, а также предполагать приверженность терапии [11]. Увеличению приверженности терапии способствуют:

- ♦ назначение комбинированных препаратов;
- ♦ удобство применения лекарственной формы, которую можно разделить как *set it and forget it* (установить и забыть) [12].

Применение комбинированной топической терапии для лечения вагинальных инфекций основано на ее доказанных преимуществах. Так, одновременное применение антибактериальной и противогрибковой терапии позволяет снизить частоту рецидивов по сравнению с монотерапией [13]. Согласно современным клиническим рекомендациям к препаратам выбора в качестве антибактериального компонента при лечении бактериального вагиноза относятся метронидазол и тинидазол — антимикробные средства из группы имидазолов [14].

Какой антимикотик отобрать в состав комбинированного препарата, содержащего метронидазол или тинидазол? Приведем примеры обоснования рационального выбора.

По механизму действия *топические* антимикотики делятся на 2 группы:

- ♦ полиеновые антимикотики (натамицин, нистатин);
- ♦ азолы (клотримазол, миконазол, эконазол, сертаконазол, тиокконазол).

Азолы хорошо совместимы с другими активными фармацевтическими субстанциями, исключение составляет сертаконазол, который имеет в своей структуре ре-

акционную бензотиофеновую группировку. Рациональными следует признать комбинации метронидазол + миконазол, тинидазол + тиоконазол, т. к. именно при этих сочетаниях соблюдается рекомендованная продолжительность терапии.

Для топического метронидазола оптимальным признан лечебный курс длительностью не менее 7 дней, в то время как прием комбинации тинидазол + тиоконазол может не превышать 3 сут. Этим обусловлена возможность альтернативной схемы применения по 1 вагинальному суппозиторию (2 р./сут) — комбинации тиоконазол 100 мг + тинидазол 150 мг в течение 3 дней. Для сравнения: 7-дневная схема включает 2 режима дозирования: 2 р./сут по 1 суппозиторию 500 мг метронидазола + 100 мг миконазола или 1 р./сут 750 мг метронидазола + 200 мг миконазола.

Добавление в состав вагинального топического препарата местного анестетика лидокаина способствует снятию боли, зуда и отежности в первые минуты после введения у всех больных, что повышает комплаентность [15]. Это согласуется с выводами международных наблюдений, показавших выраженную динамику купирования симптомов вагинальных инфекций на фоне терапии комбинированными препаратами, содержащими лидокаин. Следует отметить, что на сегодняшний день есть только одна зарегистрированная в РФ комбинация антибактериального, антипротозойного и противогрибкового действия с анестетиком для лечения вагинальных инфекций.

СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ ВАГИНАЛЬНЫХ ТАБЛЕТОК И СУППОЗИТОРИЕВ

Для того чтобы лекарство было активным, оно должно перейти в свободную, растворенную форму. Различия в механизмах диспергирования и растворения двух лекарственных форм — вагинальных таблеток и суппозиториях схематично представлены на рисунке 1.

Обычные вагинальные таблетки представляют собой твердую лекарственную форму. Растворению и полному высвобождению активных веществ из гидрофильной матрицы предшествует этап дезинтеграции, дефрагментации (см. рис. 1А), в его основе — взаимодействие вспомогательного вещества, дезинтегратора, с водой [16]. Объем вагинального содержимого для этой цели недостаточен [17], поэтому при применении вагинальной таблетки необходимо сначала обильно ее смочить.

В основе высвобождения активных ингредиентов из вагинального суппозитория лежит другое свойство: плавление при температуре тела (см. рис. 1В). Другими словами, вагинальные суппозитории (на липофильной/дифильной основе) расплавляются под действием температуры тела, за счет чего достигаются биоадгезия и последующее растворение действующего вещества. Основные отличия двух лекарственных форм суммированы в таблице 1.

Обычные вагинальные таблетки содержат несколько типов вспомогательных компонентов, обладающих свойствами наполнителя, дезинтегратора (разрыхлителя), глианта, лубриканта. Напротив, список компонентов основы суппозитория очень короткий, он обычно включает 1–2 позиции (витепсол, масло какао, суппоцир), которые не влияют на значение pH.

Поскольку таблетки имеют гидрофильную матрицу, ЛВ с выраженными гидрофобными свойствами не соответствуют критериям включения в состав вагинальных таблеток [18]. Именно с этим связано использование таких водо-

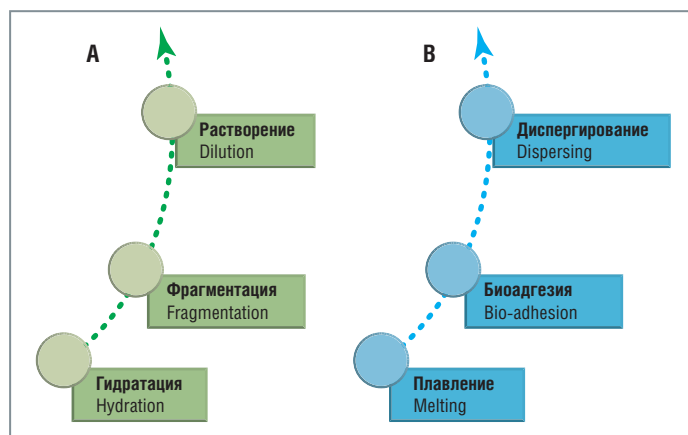


Рис. 1. Последовательность событий, приводящих к высвобождению активных веществ из вагинальной таблетки (А) и вагинального суппозитория на липофильной/дифильной основе (В)

Fig. 1. Events leading to the release of active ingredients from vaginal tablet (A) and vaginal suppository with lipophilic/diphilic base (B)

растворимых аналогов ЛВ в составе вагинальных таблеток, как неомицина сульфат, преднизолона натрия метасульфобензоат.

ВАГИНАЛЬНЫЕ КРЕМ/ГЕЛЬ, КАПСУЛЫ

Для лекарственной формы «вагинальный крем/гель» характерно большое число вспомогательных компонентов: сорбитана моностеарат, полисорбат 60, пропиленгликоль, стеариновая кислота, цетостеариловый спирт, цетилпальмитат, минеральное масло, консервант бензиловый спирт. Чтобы гель сформировался, может потребоваться добавление нейтрализатора — щелочи КОН. Обычно pH геля >5,5. Для повышения растворимости применяют неактивные предшественники: антибиотик клиндамицин входит в состав геля в виде клиндамицина фосфата.

При создании комбинированных препаратов возникает необходимость сочетания в одной лекарственной форме водорастворимых и жирорастворимых веществ с точной дозировкой каждого из них. В этом случае может быть использована лекарственная форма в виде *мягкой желатиновой капсулы*, содержимое которой включает жидкую масляную фазу. Капсула обеспечивает защиту действующих веществ от внешних факторов, высокую всасываемость жирорастворимых ЛВ. К недостаткам такой лекарственной формы можно отнести отсутствие выраженных биоадгезивных свойств, наличие дополнительных компонентов, вытекание содержимого капсулы, что создает неудобства при применении.

ВАГИНАЛЬНЫЕ СУППОЗИТОРИИ

Представлению о лекарственной форме с высокими показателями приверженности терапии соответствуют вагинальные суппозитории. Термины «вагинальные суппозитории» и «пессарии» в англоязычной литературе взаимозаменяемы. Латинский термин «пессарий» происходит от греческого слова «песо», что означает «овальный камень» [19].

Особенностью данной лекарственной формы является сочетание нескольких свойств: достаточная твердость при комнатной температуре и в момент введения для преодоления упругости тканей; способность переходить от твердого состояния к жидкому, минуя «мазевидную» стадию размяг-

Таблица 1. Фармацевтические и фармакологические особенности лекарственных форм в виде вагинальной таблетки и вагинального суппозитория**Table 1.** Pharmaceutical and pharmacological properties of various drug formulations (vaginal tablet and vaginal suppository)

Свойства Properties	Вагинальные таблетки Vaginal tablets	Вагинальные суппозитории Vaginal suppositories
Необходимость размачивания перед введением Soaking before administration	Да Yes	Нет No
Органолептическая структура Organoleptic structure	Порошково-водянистая Powdery aqueous	Порошково-масляная Powdery oily
Степень адгезии к слизистой Adhesion to mucosa	++	++++
Биоадгезивный эффект Bio-adhesive effect	Отсутствует No	Выражен Significant
Состав вспомогательных компонентов Excipients	Широкий спектр (крахмал, кремния диоксид, магния стеарат, карбоксиметилкрахмал, лактозы моногидрат) Many (starch, silicon dioxide, magnesium stearate, carboxymethyl starch, lactose monohydrate)	1–2 компонента 1 or 2 components
Возможность применения при атрофическом вагините Use in atrophic vaginitis	Нет: усиливает сухость слизистой No (increases dryness)	Да: восстанавливает эластичность тканей за счет снижения сухости Yes (improves tissue elasticity due to the reduced dryness symptoms)
Перцептивные свойства Perception	Возможны дискомфорт, жжение при введении Potential discomfort, burning when administered	Комфортное введение Comfort administration
Условия хранения Storage conditions	Менее жесткие, хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С Keep away from direct sunlight, store at less than 25°C	Более жесткие, хранить при 15–25 °С, возможно указание «не хранить в холодильнике» Store at 15–25°C, possibly “do not store in the fridge”

чения; достаточная вязкость при плавлении или растворении суппозитория при температуре тела с целью замедления седиментации и равномерного распределения ЛВ по слизистой оболочке влагалища.

Форма и основа суппозитория обуславливают выбор и предпочтение препарата [20, 21]. Основы, используемые при производстве суппозитория, подразделяются на липофильные, гидрофильные и дифильные [22]. Суппозитории, содержащие антисептики (хлоргексидин, повидон-йод), как правило, имеют гидрофильную полиэтиленоксидную основу, их трансформация описывается словом «растворение». В отличие от гидрофильных, липофильные основы плавятся при температуре тела, что способствует выделению из них активных ингредиентов. Выбор типа основы суппозитория зависит от активных веществ, входящих в состав препарата. Для соединений с высокой растворимостью, как правило, больше подходит липофильная основа. Для соединений с низкой растворимостью больше подходят суппозитории на гидрофильной основе.

Дифильные основы представляют собой искусственные композиции, обладающие липофильными и гидрофильными свойствами, содержащие в своем составе поверхностно-активные вещества. К дифильным основам относятся витепсол, лазупол, другие основы, разрешенные к медицинскому применению. Дифильные основы идеально подходят для создания комбинированных вагинальных препаратов, т. к. позволяют адаптировать свойства основы под потребности разных по химической природе активных соединений, например: метронидазол + миконазол + лидокаин. Соотношение гидрофильных и липофильных наполнителей в составе основы суппозитория определяет такие

важные свойства, как твердость и скорость плавления. Помимо этого, такие свойства суппозитория, как твердость, эластичность, мягкость, обуславливают готовность использовать их, т. е. влияют на приверженность терапии [23, 24].

СРАВНЕНИЕ СВОЙСТВ ОСНОВЫ СУППОЗИТОРИЕВ

Основа витепсол представлена 4 классами (H, W, S и E), которые отличаются температурой плавления, содержанием гидроксильных групп. Присутствие в витепсоло класса S этоксилов повышает поверхностно-активные свойства основы, придавая суппозиториям, выполненным на этой основе, максимальные биоадгезивные параметры. Витепсол S55 оптимален в качестве дифильной основы суппозитория, содержащих метронидазол + миконазол и тиоконазол + тинидазол.

Суппоцир АМ — полусинтетический глицерид насыщенных C8–C18 жирных кислот, используется в качестве основы при производстве ряда дженерических форм.

Витепсол и суппоцир отличаются температурой плавления, содержанием гидроксильных групп (hydroxyl values, HV). Для Суппоцира АМ температура плавления составляет 35–36,5 °С, HV 5–6; для витепсоло S55 — 33,5–35,5 °С и HV 50–65 соответственно. Это может свидетельствовать о более выраженных биоадгезивных свойствах витепсоло, его способности быстрее плавиться с высвобождением активных веществ [25].

Условия хранения референтного и воспроизведенного препаратов также существенно отличаются, что подчеркивает различия в основах суппозитория. Для референтных препаратов, содержащих метронидазол + миконазол и тиоконазол + тинидазол, в инструкции есть указание: «Хранить

в защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С», т. е. температурный режим 2–25 °С. Лекарственную форму на основе Суппоцира АМ инструкция рекомендует хранить «в сухом, защищенном от света месте, при температуре 15–25 °С; не допускается хранение в холодильнике». Отличия в условиях хранения зависят от особенностей фармакокинетики и должны строго соблюдаться во избежание нарушения стабильности химического состава лекарственного препарата [26].

Итак, сформулируем принципы рационального выбора вагинального препарата с позиции лекарственной формы:

- ♦ соответствие свойств лекарственной формы задачам терапии (трансвагинальная доставка ЛВ в кровоток или местная терапия);
- ♦ согласование фармацевтических свойств основы лекарственной формы с быстрым и полным высвобождением активных компонентов;
- ♦ сочетание антимикробных компонентов в фиксированной комбинации, обоснованное кратностью и курсовой длительностью этих активных компонентов;
- ♦ соответствие лекарственной формы требованиям высокой приверженности терапии.

Клиническое наблюдение

Пациентка В., 32 года. Обратилась с жалобами на выделения из половых путей, дискомфорт, жжение, беспокоящие последние 2–3 дня. У гинеколога наблюдается нерегулярно, последнее посещение было около полутора лет назад, результат, со слов пациентки, без особенностей. Контрацепция барьерная, нерегулярная. В прошлом было 2 беременности, 2 родов. Гинекологический анамнез не отягощен.

Объективно: слизистая влагалища и шейки матки отечная, гиперемированная, незначительно кровоточит при контакте, заборе материала. Выделения: бели, умеренные. Результаты расширенной кольпоскопии представлены на рисунке 2.

По данным расширенной кольпоскопии: зона трансформации 1 типа, кольпоскопическая картина — аномальная [27]. Подобная кольпоскопическая картина и результаты цитологического обследования требовали уточнения диагноза посредством гистологической оценки биоптата (после дообследования и ликвидации выраженного воспалительного процесса). Внимания заслуживал более плотный ацетобелый эпителий по передней губе предположительно II степени (см. рис. 2А), но отсутствие его возвышения над уровнем неизменной слизистой, частичное прокрашивание при пробе с Люголем (см. рис. 2В) указывали на поражение более легкой степени.

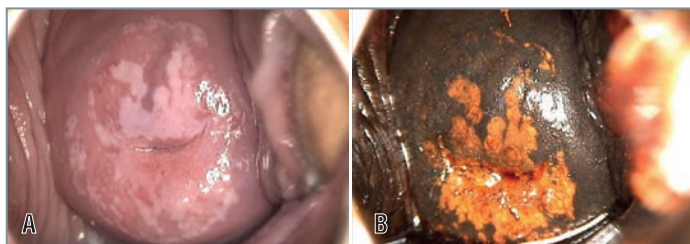


Рис. 2. Кольпограмма пациентки В. А — обработка раствором уксусной кислоты; В — обработка раствором Люголя

Fig. 2. Colposcopy before the treatment. А — acetic acid staining; В — Lugol's staining

Бактериоскопически: лейкоцитоз до 70–80 в поле зрения, флора палочковая.

Цитограмма: воспаление, LSIL (lowgrade squamous intraepithelial lesions — интраэпителиальные поражения низкой степени градации) [28].

В современных рекомендациях по скринингу CIN (cervical intraepithelial neoplasia — цервикальные интраэпителиальные поражения) и рака шейки матки дальнейшему обследованию подлежат женщины с ASCUS и более выраженными изменениями в мазках [28–31].

При проведении полимеразной цепной реакции специфического возбудителя, в т. ч. вируса папилломы человека высокого канцерогенного риска, не выявлено [32].

Обсуждение

К наиболее частым причинам, заставляющим женщин обратиться к гинекологу, относятся патологический характер выделений из половых путей, дискомфорт в интимной зоне, жжение, зуд [33]. Подобного рода неспецифические жалобы характерны для вульвовагинальных инфекций, обусловленных как аэробной, так и анаэробной флорой, а также вирусами, грибами и ассоциациями указанных возбудителей. При этом этиотропная терапия подразумевает необходимость идентификации возбудителя, для чего требуются дополнительное время и дополнительные анализы. Пациентка уже на момент обращения нуждалась в облегчении симптоматики, т. к. именно субъективные ощущения существенно снижают качество жизни больной.

В структуре заболеваний репродуктивной системы женщины наиболее часто встречаются бактериальный вагиноз (распространенность 16–65%) [34], кандидозный вульвовагинит (17–40%) и неспецифический вагинит (23,7%) [35]. При таком разнообразии инфекций превентивное назначение препаратов, способных потенциально перекрыть широкий спектр вероятных возбудителей, в ряде случаев может быть стратегически верным и оправданным, противодействующим развитию возможных осложнений репродуктивного здоровья женщины. Эмпирическое назначение современных комбинированных препаратов широкого спектра действия для местного введения позволяет, кроме того, вынужденное ожидание результатов обследования превратить в начальный (а иногда и единственный) этап терапии без риска не достигнуть эффекта лечения.

К преимуществам топического применения ЛВ относятся: возможность обеспечить высокую концентрацию действующего вещества непосредственно в очаге воспаления, быстрое действие, меньшая вероятность развития устойчивых форм возбудителя, хорошая переносимость, отсутствие системных эффектов и, как результат, возможность использовать при экстрагенитальных заболеваниях и при беременности.

Препарат для лечения вагинальных инфекций должен отвечать следующим требованиям:

1. Обладать широким спектром действия в отношении возбудителей смешанных вагинальных инфекций: антибактериальным, противовоспалительным, противопаразитарным и антимикотическим [36].
2. Содержать адекватную дозу действующих веществ и иметь кратность приема, достаточные для преодоления факторов резистентности бактерий [36].

3. Оказывать минимальное воздействие на собственные лактобактерии; с целью повышения эффективности терапии следует проводить восстановление нормоценоза влагалищного биотопа [36, 37].
4. Иметь лекарственную форму, комфортную для использования в целях повышения комплаентности.

В соответствии с международными и российскими рекомендациями стандартом лечения вагинальных инфекций считается метронидазол [37–39].

Таким образом, полностью удовлетворяющими критериям выбора идеального препарата являются топические комбинированные лекарственные средства, имеющие в своем составе метронидазол. А в случае выраженной клинической симптоматики (зуда, жжения, дискомфорта в области наружных половых органов) выбором врача должен стать препарат, имеющий в своем составе анестетик, который обеспечит быстрое купирование неприятных ощущений уже с первых минут после введения препарата в виде вагинальных свечей.

Не менее достойным препаратом широкого спектра действия для лечения вульвовагинальных инфекций является комбинация тинидазол + тиокконазол. Тинидазол также входит в международные и российские клинические рекомендации. Эффективность тиокконазола была подробно изучена и подтверждена в ряде крупных клинических исследований. Преимуществом использования такой комбинации является возможность применения краткосрочного 3-дневного курса лечения при сопоставимой эффективности его с 7-дневным режимом приема.

Это важное, а иногда и необходимое достоинство используемого лекарственного средства как для пациентки, так и для врача в случаях: 1) санации влагалища для завершения диагностических процедур (цитологических, кольпоскопических, гистологических, если при первичном обращении у пациентки выявлен выраженный воспалительный процесс); 2) подготовки к хирургическим манипуляциям; 3) индивидуальных потребностей пациентки (желания лечиться непродолжительно, но эффективно) [40].

При этом, по данным S. Saayan et al., показатели микробиологического и клинического выздоровления при лечении вагинитов комбинацией тинидазол + тиокконазол, зафиксированные на 2-м визите (через 8–10 дней после завершения лечения), сохраняются и к 3-му визиту (спустя 30–35 дней) [40].

Результатом использования комбинации тинидазол + тиокконазол в нашем случае стали полная ликвидация выраженной клинической симптоматики у пациентки (зуда, жжения, дискомфорта в области наружных половых органов), нормализация результатов бактериоскопического обследования в условиях комфортного использования препарата. В дальнейшем планировалось проведение контрольных цитологического и кольпоскопического обследований в динамике. Каково же было наше удивление, когда еще до получения результатов цитологии, при кольпоскопии была выявлена нормальная кольпоскопическая картина, зона трансформации 1 типа (рис. 3).

Представленный клинический пример согласуется с литературными данными. У 4–33% пациенток возможны ложноположительные результаты при выявлении предраковых состояний, а у 40–62% — ложноотрицательные результаты, процент которых может увеличиваться при проведении кольпоскопического обследования на фоне воспаления. Воспалительный процесс любого генеза существенно за-

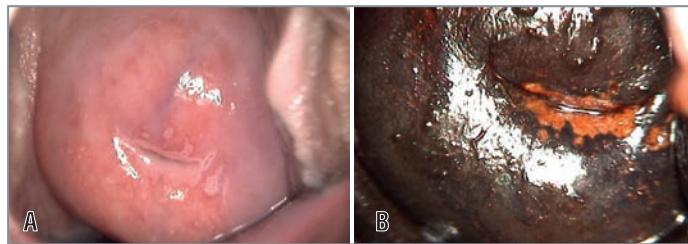


Рис. 3. Кольпограмма пациентки В. после лечения. А — обработка раствором уксусной кислоты; В — обработка раствором Люголя

Fig. 3. Colposcopy after the treatment. А — acetic acid staining; В — Lugol's staining

трудняет трактовку кольпоскопических картин, может маскировать реальный предрак или, наоборот, имитировать его, что требует дополнительных практических навыков и тренинга кольпоскописта.

Именно поэтому Международная классификация кольпоскопических терминов кольпоскопическое обследование на фоне выраженного воспаления позволяет, и даже обязывает, признать неинформативным [27].

Данные литературы подтверждают и то, что цитологические изменения в эпителии шейки матки, сходные с LSIL, могут возникать вследствие метаплазии, воспаления, при репарации и атрофии. Таким образом, дифференциальная диагностика изменений шейки матки, обусловленных воспалением или цервикальной интраэпителиальной неоплазией, затруднительна.

Цитологический и гистологический методы обследования являются более достоверными, чем кольпоскопия. Проведение качественной противовоспалительной терапии, восстановление нормоценоза влагалища перед проведением диагностических мероприятий значительно повышают достоверность кольпоскопического, цитологического и гистологического методов обследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно обозначить основные области применения топических комбинированных препаратов широкого спектра действия в соответствии с клиническими рекомендациями. Во-первых, начальный этап лечения вагинальных инфекций различной этиологии, любых состояний, характеризующихся патологическими выделениями из влагалища, еще до получения результатов анализов. Во-вторых, санация влагалища перед инвазивными вмешательствами (установкой внутриматочных контрацептивов, проведением abortов, раздельного диагностического выскабливания, деструктивными методиками при заболеваниях шейки матки, оперативным родоразрешением). В-третьих, препараты могут быть использованы в комплексном лечении бактериального вагиноза, вульвовагинального кандидоза, трихомонадного вагинита, смешанных инфекций.

Литература/References

1. Katz D.F., Yuan A., Gao Y. Vaginal drug distribution modeling. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:2–13. DOI: org/10.1016/j.addr.2015.04.017.
2. Leyva-Gómez G., Del Prado-Audelo M.L., Ortega-Peña S. et al. Modifications in Vaginal Microbiota and Their Influence on Drug Release: Challenges and Opportunities. *Pharmaceutics.* 2019;11(217):1–18. DOI: org/10.3390/pharmaceutics11050217.
3. Kurian M., Rao B., Rao A.A.S. Effect of vaginal pH on efficacy of dinoprostone gel for labour induction. *Int. J. Reprod. Contracept. Obstet. Gynecol.* 2016;5:1196–1201. DOI: org/10.18203/2320-1770.ijrcog20160884.

4. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: Implications for epidemiology, diagnosis and treatment: 2018 update. *Curr Opin Infect Dis.* 2019;32:38–42. DOI: org/10.1097/QCO.0000000000000516.
5. Reiter S., Kellogg Spadt S. Bacterial vaginosis: A primer for clinicians. *Postgrad Med.* 2019;131:8–18. DOI: org/10.1080/00325481.2019.1546534.
6. Cook M.T., Brown M.B. Polymeric gels for intravaginal drug delivery. *J Control Release.* 2018;270:145–157. DOI: org/10.1016/j.jconrel.2017.12.004.
7. De Araújo Pereira R.R., Bruschi M.L. Vaginal mucoadhesive drug delivery systems. *Drug Dev. Ind Pharm.* 2012;38:643–652. DOI: org/10.3109/03639045.2011.623355.
8. Wilkinson E.M., Ilhan Z.E., Herbst-Kralovetz M.M. Microbiota — drug interactions: Impact on metabolism and efficacy of therapeutics. *Maturitas.* 2018;112:53–63. DOI: org/10.1016/j.maturitas.2018.03.012.
9. Caramella C.M., Rossi S., Ferrari F., Bonferoni M.C., Sandri G. Mucoadhesive and thermogelling systems for vaginal drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:39–52. DOI: org/10.1016/j.addr.2015.02.001.
10. Grah A., Bouchemal K., Koffi A. et al. Formulation of mucoadhesive vaginal hydrogels insensitive to dilution with vaginal fluids. *Eur J Pharm Biopharm.* 2010;76:296–303. DOI: org/10.1016/j.ejpb.2010.07.004.
11. Palmeira-de-Oliveira R., Palmeira-de-Oliveira A., Martinez-de-Oliveira J. New strategies for local treatment of vaginal infections. *Adv Drug Deliv Rev.* 2015;92:105–122. DOI: org/10.1016/j.addr.2015.06.008.
12. Van den Berg J.J., Rosen R.K., Bregman D.E. et al. «Set it and Forget it»: Women's Perceptions and Opinions of Long-Acting Topical Vaginal Gels. *AIDS Behav.* 2014;18:862–870. DOI: org/10.1007/s10461-013-0652-4.
13. Paul M., Leibovici L. Combination antimicrobial treatment versus monotherapy: the contribution of meta-analyses. *Infect Dis Clin North Am.* 2009;23(2):277–293. DOI: org/10.1016/j.idc.2009.01.004.
14. CDC 2015: STD Treatment Guidelines. Bacterial Vaginosis. (Electronic resource). URL: <https://www.cdc.gov/std/tg2015/bv.htm>. Access date: 20.07.2019. DOI: org/10.1111/j.1471-0528.2008.01780.x
15. Wong G.C., Li R.H., Wong T.S., Fan S.Y. The effect of topical lignocaine gel in pain relief for colposcopic assessment and biopsy: is it useful? *BJOG.* 2008;115(8):1057–1060.
16. Hiorth M., Nilsen S., Tho I. Bioadhesive mini-tablets for vaginal drug delivery. *Pharmaceutics.* 2014;6:494–511. DOI: 10.3390/pharmaceutics6030494.
17. Ashok V., Kumar R.M., Murali D., Chatterjee A. A Review on Vaginal Route as a systemic Drug Delivery. *Critical Review in Pharmaceutical sciences.* 2012;1(1):1–19.
18. Sahoo C.K., Nayak P.K., Sarangi D.K., Sahoo T.K. Intra Vaginal Drug Delivery System: An Overview. *AJADD.* 2013;1(1):43–55.
19. Ham A.S., Buckheit R.W. Designing and developing suppository formulations for anti-HIV drug delivery. *Ther Deliv.* 2017;8(9):805–817. DOI: org/10.4155/tde-2017-0056.
20. Zaveri T., Primrose R.J., Surapaneni L. et al. Firmness perception influences women's preferences for vaginal suppositories. *Pharmaceutics.* 2014;6(3):512–529. DOI: org/10.3390/pharmaceutics6030512.
21. Li B., Zaveri T., Ziegler G.R., Hayes J.E. Shape of vaginal suppositories affects willingness-to-try and preference. *Antiviral. Res.* 2013;97(3):280–284. DOI: org/10.1016/j.antiviral.2012.12.024.
22. Общая фармакопейная статья ОФС.1.4.1.0013.15. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 октября 2018 г. № 749. (Электронный ресурс). URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71997630/>. Дата обращения: 20.07.2019. [General pharmacopeia article OFS.1.4.1.0013.15. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of October 31, 2018 No. 749. (Electronic resource). URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71997630/>. Access date: 20.07.2019 (in Russ.).]
23. Zaveri T., Primrose R.J., Surapaneni L. et al. Firmness Perception Influences Women's Preferences for Vaginal Suppositories. *Pharmaceutics.* 2014;6:512–529. DOI: org/10.3390/pharmaceutics6030512.
24. Choudhury A., Das S., Kar M. A review on novelty and potentiality of vaginal drug delivery. *Int J Pharm Tech Res.* 2011;3(2):1033–1044.
25. Ranjita S., Kamalinder S. In-vitro release of paracetamol from suppository suppositories: role of additives. *Malay J Pharm Sci.* 2010;8(1):57–71.
26. Духанин А.С. Выбор системного противогрибкового препарата для лечения вагинального кандидоза: оригинальный или генерический препарат флуконазола? *Медицинский совет.* 2015;9:18–25. [Dukhanin A.S. Choosing a systemic antifungal drug for the treatment of vaginal candidiasis: original or generic fluconazole? *Meditinskiiy sovet.* 2015;9:18–25 (in Russ.).]
27. “International Association for Cervical Pathology and Colposcopy”, Rio De Janeiro; 2011. (Electronic resource). URL: www.IFCPC.info/. Access date: 20.07.2019.
28. The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology. Ed. Nayar R., Wilbur D.N.Y. Springer; 2015.
29. Cobucci R., Maisonnète M., Macêdo E. et al. Papstest accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J Cancer.* 2016;53(1):74–76. DOI: 10.4103/0019-509X.180825.
30. Blatt A.J., Kennedy R., Luff R.D. et al. Comparison of cervical cancer screening results among 256, 648 women in multiple clinical practices. *Cancer Cytopathol.* 2015;123(5):282–288. DOI: 10.1002/cncy.21544.
31. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Progress in Cervical Screening in the UK. Scientific Impact Paper No.7 March 2016.
32. Saslow D., Solomon D., Lawson H.W. et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(3):147–172. DOI: 10.3322/caac.21139.
33. Workowski K.A., Bolan G.A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. *MMWR Recomm Rep.* 2015;64(3):1–137. PMID: 26042815.
34. Макаров И.О., Гомберг М.А., Боровкова Е.И. и др. Бактериальный вагиноз: состояние изученности проблемы. *Акушерство, гинекология, репродукция.* 2013;7(4):20–24. [Makarov I.O., Gomberg M.A., Borovkova E.I. et al. Bacterial vaginosis: the state of knowledge of the problem. *Akusherstvo, ginekologiya, reproduktivnaya.* 2013;7(4):20–24 (in Russ.).]
35. Радзинский В.Е., Ордианц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. Результаты российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии (БИОС)». М.: Редакция журнала Status Praesens; 2012. [Radzinsky V.E., Ordians I.M. Two-stage therapy for vaginal infections. The results of the Russian multicenter study “Comparative evaluation of various treatment regimens for vaginal bacterial infections of non-specific etiology (BIOS)”. М.: Editorial office of Status Praesens; 2012 (in Russ.).]
36. Вагинальные инфекции вне и во время беременности. Взгляд гинеколога, дерматовенеролога и акушера. III конгресс «Дискуссионные вопросы современного акушерства», 2015. [Vaginal infections outside and during pregnancy. View of a gynecologist, dermatovenerologist and obstetrician. III Congress «Discussion issues of modern obstetrics», 2015 (in Russ.).]
37. Федеральные клинические рекомендации. Диагностика и лечение заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. РОАГ. М.; 2019. [Federal clinical guidelines. Diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. ROAG. М.; 2019 (in Russ.).]
38. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention, 2015.
39. Guidelines. International Union against Sexually Transmitted Infections, IJ of STD and AIDS. 2018;29:1258–1272. DOI: org/10.1177/0956462418785451.
40. Cagayan S., Bravo S.L., Fallarme A. Randomized, single-blind, one-centre trial comparing the efficacy, safety and acceptability of 3-day versus 7-day treatment of GYNOMAX® (150 mg tinidazole/100 mg tioconazole) vaginal ovules in vaginitis treatment. The 3rd Asia Pacific Congress on Controversies in Obstetrics Gynecology and Infertility. Beijing, China, 2009, November 12–15.

Сведения об авторах:

Духанин Александр Сергеевич — д.м.н., профессор, профессор кафедры молекулярной фармакологии, ORCID iD 0000-0003-2433-7727;

Семиошина Ольга Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета, врач акушер-гинеколог высшей квалификационной категории, ORCID iD 0000-0003-2938-3212.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Семиошина Ольга Евгеньевна, e-mail: semiolya@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 30.07.2019.**

About the authors:

Aleksandr S. Dukhanin — MD, PhD, Professor, Professor of the Department of Molecular Pharmacology, ORCID iD 0000-0003-2433-7727;

Olga E. Semioshina — MD, PhD, Associate Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0003-2938-3212.

Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Olga E. Semioshina, e-mail: semiolya@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 30.07.2019.**



РЕКЛАМА

ЛЕЧИТЕ БИЗНЕС-КЛАССОМ^{1,3,4}

**3 ДНЯ
В ЛЕЧЕНИИ ИНФЕКЦИЙ^{1*}**

№1

Единственная вагинальная форма тинидазола в России²



Антибактериальное, противогрибковое, противопротоzoйное действие¹

**3 дня
курс лечения**

Короткий курс повышает комплаентность к терапии³

1. Инструкция по применению Гайномакс® ЛП-000007 от 20.10.2015

2. <http://grls.rosminzdrav.ru/GRLS.aspx?RegNumber=&MnnR=%d0%a2%d0%b8%d0%bd%d0%b8%d0%b4%d0%b0%d0%b7%d0%be%d0%bb&f=&TradeNmR=&OwnerName=&MnfOrg=&MnfOrgCountry=&isfs=0&isND=1®type=1&pageSize=10&order=RegDate&orderType=desc&pageNum=1> 17.06.2019

3. Адаптировано из: А. Л. Тихомиров. Эффективная локальная терапия вагинальных болей // Гинекология. – 2015. – № 4. – С. 54–55

4. CDC 2015. Guidelines Centers for Disease Control and Prevention, 2015, 1-140:76

* Альтернативная схема применения

Торговое название: Гайномакс®. **Регистрационный номер:** ЛП-000007 от 20.10.2015. **МНН:** тинидазол + тиюконазол. **Лекарственная форма:** суппозитории вагинальные. **Состав:** каждый суппозиторий содержит активные вещества – тинидазол 150 мг и тиюконазол 100 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** противомикробное средство комбинированное (противомикробное и противопротоzoйное средство + противогрибковое средство). **Код АТХ:** G01AF20. **Показания к применению:** лечение вагинита, вызванного возбудителями родов *Candida*, *Trichomonas* и *Gardnerella* (вагинальный кандидоз, трихомонадный вульвовагинит, гарднереллезный вагинит, неспецифический вагинит), а также микст-инфекцией. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к тинидазолу, тиюконазолу и другим компонентам препарата; органические заболевания нервной системы в настоящее время или в анамнезе; лейкоз, нарушение гемопоэза; при беременности в I триместре, во II и III триместрах применение препарата возможно, если потенциальная польза для матери превосходит возможный риск для плода; грудное вскармливание; детский возраст до 18 лет. **Способ применения и дозы:** интравагинально. Препарат применяют по 1 вагинальному суппозиторию на ночь в течение 7 дней. Альтернативная схема применения: по 1 вагинальному суппозиторию 2 раза в день (утром и на ночь) в течение 3 дней. **Побочные действия.** Местные реакции: редко – отек, раздражение слизистой оболочки влагалища, чувство жжения, зуд влагалища. Со стороны нервной системы: редко – головная боль, утомляемость. Аллергические реакции: редко – кожная сыпь, крапивница, очень редко – ангионевротический отек. **Форма выпуска:** суппозитории вагинальные 150 мг + 100 мг. **Срок годности:** 2 года. Условия отпуска: по рецепту. **Производитель:** Эмбиль Илач Сан. Лтд. Шти, Турция.

GYN/RU/062019/33

Информация исключительно для медицинских и фармацевтических работников.

ООО «Ацино Рус», 127055, г. Москва, ул. Палиха, д.10 стр. 3, оф. 2.1. Тел. + 7 (495) 502 9247, e-mail: info_rus@acino.swiss, safety_rus@acino.swiss

Организация, принимающая претензии по препарату Гайномакс на территории РФ: Представительство компании Экселтис Хелскеа», С.Л., 119049, Россия, г. Москва, Якиманский пер., д. 6. Телефон + 7 (495) 648 3947, contact.Moscow@exeltis.com

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРЕПАРАТУ

Этапы развития цитологического скрининга рака шейки матки

М.И. Мазитова¹, М.С. Бикинеев²

¹ КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

² ГАУЗ «ГКБ № 7», Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак шейки матки (РШМ) входит в пятерку самых распространенных онкологических заболеваний и занимает 5-е место среди поражений женской половой сферы. Развитие заболевания сегодня хорошо изучено и рассматривается как последовательный многоступенчатый процесс. Ранняя диагностика РШМ — одно из самых важных направлений акушерско-гинекологической помощи. В статье представлена история развития цитологического скрининга РШМ, продемонстрирован опыт внедрения Пап-теста в разных странах, отмечены принципы популяционного скрининга, а также представлены результаты организации цервикального скрининга в двух районах Республики Татарстан. Указаны факторы успешности цитологического скрининга: охват населения, способ забора материала, метод его фиксации и окрашивания, метод просмотра препаратов, квалификация цитолога-интерпретатора и кратность исследований. Проанализирован современный метод цитологической диагностики — жидкостной цитологии (ЖЦ), оценена его эффективность в сравнении с традиционным цитоскринингом и дана сравнительная характеристика методов ЖЦ. В заключение представлены рекомендации по организации цервикального скрининга в США и России, сделан вывод, что цитологические методы исследования не утратили своей актуальности, а метод ЖЦ является надежным скрининговым тестом. Успех же организации цитологического скрининга зависит от нескольких факторов, наиважнейшим из которых является охват населения, а результат противораковой борьбы на современном этапе прочно связан со своевременным выявлением и эффективным лечением предопухолевых процессов в организме человека.

Ключевые слова: рак шейки матки, дисплазия шейки матки, цитологическое исследование, цитология, скрининг, вирус папилломы человека.

Для цитирования: Мазитова М.И., Бикинеев М.С. Этапы развития цитологического скрининга рака шейки матки. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):322–326.

Steps of the development of cervical cancer cytological screening

M.I. Mazitova¹, M.S. Bikeneev²

¹ Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education, Kazan, Russian Federation

² City Clinical Hospital No. 7, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Cervical cancer is one of the five most common cancers and ranks fifth among gynecological disorders. Pathogenesis of cervical cancer has been well-studied and is regarded as consistent multistep process. Early diagnosis of cervical cancer is one of the most important issues in obstetrics and gynecology. The paper addresses the history of cytological screening of cervical cancer, the application of Pap test in various countries, the principles of population screening, and the results of the organization of cervical screening in two regions of the Republic of Tatarstan. The paper also highlights the factors of successful cytological screening, i.e., population coverage, sampling, fixation, staining, and examination techniques, professional skills of cytologist, and frequency of examinations. The efficacy of modern cytological technique, fluid cytology, is assessed as compared with classic cytological screening. Comparative evaluation of various techniques of fluid cytology is addressed as well. In conclusion, the paper discusses guidelines on cervical screening in USA and Russia. Cytological techniques are still important while fluid cytological is a reliable screening test. The success of cytological screening depends on several factors, among them, population coverage is the most important one. Currently, the outcome of the fight against cancer is closely associated with early diagnosis and effective treatment for precancerous conditions.

Keywords: cervical cancer, cervical dysplasia, cytological examination, cytology, screening, human papillomavirus.

For citation: Mazitova M.I., Bikeneev M.S. Steps of the development of cervical cancer cytological screening. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):322–326.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день рак шейки матки (РШМ) входит в пятерку самых распространенных онкологических заболеваний и занимает 5-е место среди поражений женской половой сферы. По статистике, ежегодно в мире выявляется 450 000–500 000 новых случаев данного заболевания,

из них 14 000 — в России, и до 40% эта патология выявляется на поздних (III–IV) стадиях заболевания. В развитых странах на долю РШМ в среднем приходится 4,4–5,2% и до 14–15% — в развивающихся [1–5]. Соотношение заболеваемости и смертности от РШМ в России составляет 52%, т. е. умирает каждая вторая заболевшая. Ежедневно в Рос-

сийской Федерации жертвами этого грозного заболевания становятся 39 представительниц слабого пола [6]. В последние годы в нашей стране отчетливо выражена тенденция роста заболеваемости РШМ у женщин младше 35 лет. В Республике Татарстан заболеваемость РШМ возросла с 18,1 случая на 100 тыс. населения в 2006 г. до 22,6 — в 2010-м. Запущенные случаи составили 22% и не имеют выраженной тенденции к снижению [6]. Развитие данного заболевания сегодня хорошо изучено и рассматривается как последовательный многоступенчатый процесс: от неизмененного эпителия шейки матки через предраковые заболевания (дисплазию) и преинвазивный рак до инвазивного рака. Длительность перерождения, как предполагается, занимает около 10 лет, поэтому именно раннее выявление и лечение предраковых поражений шейки матки являются осуществимой мерой и наиболее важным аспектом диагностики, позволяющими предотвратить развитие РШМ. По данным Я.В. Бохмана, пятилетние положительные результаты лечения больных на стадии предрака, т. е. дисплазии шейки матки, составляют 100% [6].

Неоспоримым фактом сегодня является то, что вирус папилломы человека (ВПЧ) играет определяющую роль в развитии РШМ. Среди многообразия выявленных на современном этапе типов ВПЧ привести к возникновению рака могут 14 из них, при этом в большинстве случаев (до 70%) это вирусы высокоонкогенных 16 и 18 типов. Наибольший процент инфицированности и, соответственно, заболеваемости РШМ наблюдается именно среди молодых женщин, скорее всего ввиду их большей сексуальной активности. В связи с этим не случайно именно у данного контингента РШМ занимает 1-е место среди онкологических заболеваний [7]. В то же время иммунная система более чем в 80–90% случаев обеспечивает элиминацию вируса в течение одного или двух лет, в т. ч. его высокоонкогенных типов [8].

РШМ как одна из визуальных локализаций злокачественных опухолей отвечает всем принципам популяционного скрининга, сформулированным ВОЗ в 1968 г.:

- 1) заболевание, являющееся объектом изучения, должно быть важной проблемой здравоохранения;
- 2) должно существовать достаточно эффективное лечение больных с выявленными при скрининге заболеваниями;
- 3) должны иметься возможности для дальнейшего уточнения и верификации диагноза, а также лечения;
- 4) заболевание должно иметь ясно распознаваемую преклиническую фазу;
- 5) должен существовать удобный скрининговый тест или исследовательский метод, регистрирующий эту фазу;
- 6) метод обследования должен быть приемлемым для популяции;
- 7) течение заболевания, развитие от преклинической до клинической фазы должны быть достаточно изученными;
- 8) должна существовать общепринятая стратегия лечения;
- 9) затраты на больных, включая уточнение диагноза и лечение, должны быть экономически оправданы в общем объеме затрат национальной службы здравоохранения.

Ранняя диагностика РШМ — одно из самых важных направлений акушерско-гинекологической помощи, и все диагностические методы и методики обследования шей-

ки матки направлены на дифференциальную диагностику именно этого заболевания и его облигатного предрака. Для раннего обнаружения этой патологии на протяжении длительного времени разрабатываются и вводятся в практику многочисленные методы лабораторного и инструментального обследования шейки матки [9–11].

Роль онкоцитологии в диагностике РШМ

В целях выявления дисплазии и РШМ на ранних стадиях уже более 55 лет используется доступный, простой и в то же время весьма информативный метод диагностики — цитологический скрининг — исследование мазка с наружной части шейки матки и цервикального канала для выявления патологических клеток. Цитологическая диагностика шейки матки впервые была предложена в 1928 г. итальянским врачом Бадисом. В 1941 г. в свет вышли работы американского ученого, физиолога и анатома Джорджа Папаниколау, который предложил методику полихромной окраски цервикальных мазков. В 1943 г. была опубликована его монография «Диагностика рака шейки матки по вагинальному мазку», где описаны основные принципы онкоцитологического исследования мазка. В 1948 г. Американское общество онкологов признало, что Пап-мазок является достоверным методом диагностики предрака и РШМ, и запустило масштабную образовательную программу по его распространению. В развитых странах, таких как Финляндия, Исландия, Канада и др., проведение организованного массового цитологического скрининга способствовало снижению уровня заболеваемости и смертности от РШМ до 80%, увеличению количества выявленных случаев ранних стадий и облигатного предрака, а в некоторых регионах даже отсутствию II–III стадий в течение нескольких лет [12]. Исходя из этих данных можно сделать вывод, что организованный цитоскрининг благоприятствует выявлению и своевременному лечению дисплазии и РШМ.

В нашей стране онкоцитологический метод исследования при массовых профилактических гинекологических осмотрах начал использоваться с 1964 г. в Ленинградской области. Широким фронтом развернулась работа по цервикальному скринингу РШМ в стране после создания централизованных цитологических лабораторий [13]. Этот тест и по сей день является основным методом скрининга и ранней диагностики предрака и РШМ [14], а достаточно длительный опыт его использования позволяет выделить следующие аспекты эффективности цитологического скрининга: охват населения; способ забора материала и метод его фиксации и окрашивания; метод просмотра препаратов и квалификация цитолога-интерпретатора; кратность исследований. Увеличение охвата населения, как правило, является одной из сложных задач рутинного цитоскрининга, но в то же время ее решение имеет принципиальное значение для его успешности. Во многих странах эта задача решается благодаря проведению широкой просветительской работы, в которой используются средства массовой информации, распространяются информационные материалы, организуются лекции, проводится индивидуальная работа с пациентками. Большинство стран, таких как Финляндия, Швейцария, Исландия, с начала 1960-х гг. начали вводить программы скрининга, охватывающие практически все женское население, что позволило значительно снизить заболеваемость и смертность

от РШМ. Так, в Финляндии и Швейцарии за несколько десятилетий смертность от этого грозного заболевания снизилась на 50 и 34% соответственно, а в Исландии — почти на 80% при почти 100% охвате женского населения практически всех возрастных групп (29–59 лет) [15]. В Российской Федерации в соответствии с приложением № 1 к приказу Минздрава России от 12.09.1997 № 270 цитологическое исследование обязательно для всех женщин, самостоятельно обратившихся в смотровой кабинет. Но такая организация скрининга не позволяет даже приблизиться к полноценному охвату женского населения. Так, в 2011 г. в Республике Татарстан проведено цитологическое обследование на выявление онкопатологии шейки матки 573 404 женщин старше 18 лет, что составило 35% от общего числа взрослых представительниц женского пола. В целом по Российской Федерации охват женского населения скринингом, к сожалению, еще ниже [6].

Не умаляя важности всех вышеперечисленных аспектов эффективности цитологического скрининга, хотелось бы выделить охват населения как наиболее значимый из них. Правоту наших суждений подтверждает анализ цервикального скрининга в двух районах Республики Татарстан (Новошешминском и Сармановском) с численностью населения 13 386 и 35 324 человека на 2017 г., где ежегодный цитологический скрининг охватывает 80–97% населения на протяжении более 10 и 20 лет соответственно. Благодаря этому в данных районах в течение длительного времени не наблюдались однолетняя летальность и запущенные формы рака, более того, в Новошешминском районе за 2006–2009 гг. не зафиксированы случаи заболевания РШМ [6].

Жидкостная онкоцитология и РШМ

Несмотря на то, что метод традиционной онкоцитологии с помощью мазка на онкоцитологию, по мнению ряда авторов, на сегодняшний день является одним из самых успешных цитологических видов скрининга на выявление злокачественных опухолей среди всех медицинских тестов в гинекологии ввиду его относительной дешевизны и доступности [8], в последнее время появляется все большее количество работ с заключением о его низкой диагностической эффективности по сравнению с другими, более современными методами диагностики облигатного предрака и РШМ. Так, ряд авторов утверждают, что этот тест имеет 15–50% ложноотрицательный показатель (частота неудач в идентификации цервикального рака), также отмечается его субъективность и ненадежность [16]. Чувствительность мазка Pap-теста для диагностики тяжелой дисплазии шейки матки, по опубликованным данным, колеблется в диапазоне 30–87% [17]. Это потребовало поиска более эффективного метода скрининга. Так, в 1996 г. был разработан и одобрен к использованию относительно новый метод цитоскрининга — жидкостная цитология (ЖЦ), на которой в настоящее время в США основаны 98% Pap-тестов. В отличие от традиционного рутинного цитоскрининга, при этой методике материал перемещается не на предметное стекло, как при традиционном взятии мазка, а в специальную транспортную среду, что предупреждает утерю части материала [15–17]. Жидкостная технология позволяет получить стандартизованные цитологические образцы высокого качества за счет отсутствия «загрязнения» препарата клетками крови и воспалительными элементами,

а также распределения клеток в виде равномерного монослоя без их наслаивания, что позволяет избежать ошибок при интерпретации результата. Число неадекватных мазков уменьшается примерно в 10 раз при сокращении времени для прочтения, появляется возможность при необходимости использовать оставшуюся клеточную суспензию для дальнейшего ВПЧ-тестирования и проведения молекулярных тестов. Точность метода ЖЦ существенно выше по сравнению с традиционным методом, а применение жидкостной технологии в автоматизированных системах позволяет обеспечить персонифицированный учет женщин, облегчить организационные трудности скрининга, т. к. ВПЧ-тестирование может быть проведено без дополнительного визита пациенток [18, 19].

Метод ЖЦ в скрининге РШМ продемонстрировал возможность выявления патологического процесса на ранних этапах его развития, проведения мониторинга опухолевого процесса, а также показал довольно высокую специфичность в обнаружении предраковых поражений до 96% [20, 21], что определяет своевременность применения правильной тактики лечения. Таким образом, ЖЦ может использоваться как самостоятельный высокоинформативный скрининговый метод выявления заболеваний шейки матки.

Тем не менее, по данным других авторов, не обнаружено статистически значимой разницы между результатами традиционной цитологии и ЖЦ [22]. Анализ данных литературы показал, что чувствительность метода существенно варьирует — от 41,7% [23] до 81% [20]. По нашему мнению, такой разброс результатов обусловлен использованием различных систем. Эволюция ЖЦ-технологий в цервикальном скрининге не стоит на месте, и на сегодняшний день известно огромное количество разных тест-систем со своими преимуществами и недостатками. Так, сравнение результатов, полученных при применении методов ЖЦ на основе технологий ThinPrep и SurePath, позволило определить, что тест-система SurePath обеспечивает более репрезентативный образец из шейки матки для цитологического тестирования, а именно стандартизирует забор как эндоцервикальных, так и эктоцервикальных клеток с помощью одного собирающего устройства (Cervix-Brush), обеспечивает полный перенос собранных клеток в виалу в отличие от ThinPrep, а также устраняет перекрывающий материал (кровь, слизь, продукты воспаления). Технология SurePath минимизирует количество неадекватных препаратов и обнаруживает значительно больше интраэпителиальных поражений плоского эпителия, в т. ч. высокой степени, в отличие от ThinPrep [23]. В то же время такая относительно низкая чувствительность обоих методов цитологического скрининга (традиционной цитологии и ЖЦ) побудила мировое медицинское сообщество к поиску кардинально отличающегося скринингового теста, коим стала ПЦР-диагностика ВПЧ-инфекции, чувствительность которой составила 91,7% при взятии материала исследователем и 83,3% при взятии материала с помощью устройства для самозабора [23]. Одним из факторов, влияющих на количество ложноотрицательных мазков, как упоминалось выше, является правильная интерпретация врачом-цитологом присутствующих в мазке клеток. Обычно мазок состоит из нескольких миллионов клеток, и лишь очень небольшая часть из них может быть злокачественной, это требует не только внимательности от цитолога, но и определенно-го напряжения, ввиду чего существующие рекомендации

для цитотехнологов являются вполне правомерными. Согласно рекомендациям допустимо просматривание не более 70 мазков в день во избежание переутомления. И даже в этом случае цитологу нужно быть в постоянном тонусе, анализируя 3–4 поля зрения в секунду, не пропустив при этом патологических изменений в мазке. В связи с этим уже через несколько лет после введения Pap-теста в рутинную практику появились предпосылки к созданию автоматизированного скрининга, но, к сожалению, реализовать эти идеи оказалось весьма сложным делом [24]. В настоящее время многие производители утвержденных ЖЦ-технологий имеют собственную систему обработки изображений. Анализирующие системы контролируют адекватность препаратов, вероятность наличия в конкретном случае измененных клеток и экономят время цитолога, позволяя ограничиться при просмотре только полями зрения, наиболее вероятно содержащими атипичные клетки [21].

СКРИНИНГОВЫЕ ПРОГРАММЫ РАЗНЫХ СТРАН МИРА

В настоящий момент в развитых странах имеются свои программы скрининга РШМ, однако все они включают методы традиционной цитологии, ЖЦ, ВПЧ-тестирования или их комбинацию. Так, в США рекомендации по скринингу от 2015 г. предлагают различные стратегии и варианты контроля, основанные на возрасте женщины, данных ее предыдущих скринингов, других факторах риска и выборе скрининговых методов исследования, а именно:

1. Скрининг РШМ должен начинаться с 21 года. Женщины в возрасте 21–29 лет должны проходить цитоскрининг каждые 3 года. Тест на ВПЧ не должен проводиться у женщин этой возрастной группы, хотя им можно пользоваться для наблюдения за женщинами, у которых в мазке обнаружены атипичные клетки неясной значимости. Женщины моложе 21 года не должны проходить скрининг вне зависимости от того, в каком возрасте они начали половую жизнь.
2. Для женщин в возрасте 30–65 лет предпочтительным подходом является проведение скрининга каждые 5 лет, сочетая ВПЧ-тестирование и цитологическое исследование (котестирование). Для этих женщин также приемлемо продолжение рутинного цитоскрининга каждые 3 года.
3. Женщины должны прекратить прохождение цитоскрининга после 65 лет, если у них были отрицательные результаты трех последовательных цитологических исследований или двух последовательных котестирований в течение 10-летнего периода, предшествующего прекращению скрининга.
4. Женщины любого возраста не должны проходить скрининг ежегодно каким бы то ни было скрининговым методом [25].

Накопленный всемирный опыт диагностики РШМ, проведенный анализ многолетнего использования цитологического скрининга позволили в 2017 г. Минздраву России предложить новые клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака», разработанные в соответствии со статьей 76 Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации». Согласно документу рекомендуется придержи-

ваться следующего подхода к цервикальному скринингу: начало скрининга — в 21 год, конец скрининга — в 69 лет (при условии проведения предыдущего адекватного скрининга и отсутствия в течение 20 лет цервикальной интраэпителиальной неоплазии II), в 21–29 лет — цитология/ЖЦ не реже 1 раза в 3 года, в 30–69 лет — цитология/ЖЦ в сочетании с ВПЧ-тестированием не реже 1 раза в 5 лет. В рекомендациях отражены основные вехи диагностики, ведения и лечения фоновых и диспластических процессов шейки матки. В частности, перечислены правила, которые необходимо соблюдать при взятии и транспортировке мазков, а именно: использовать только современные инструменты — комбинированные щетки с эндоцервикальным компонентом или 2 отдельные щетки, исключить из использования шпатели Эйра, а также деревянные и металлические шпатели, юретажные ложечки, как не позволяющие получить достойный скарификат из зоны трансформации и переходной зоны и разрушающие клеточные элементы при распределении материала на стекло; получать материал в виде скарификата до «кровавой росы»; получать материал из цервикального канала и крипт эндоцервикса; брать мазок до проведения кольпоскопии и различных исследований (в т. ч. бимануального) во избежание лизирования и деформации клеточных элементов; забирать материал после удаления слизи сухим ватным тампоном без грубого давления на шейку во избежание утраты эпителия; добиваться «просматриваемости» мазка (мазок должен быть максимально тонким, не содержать толстые участки и т. д.). Также мазок не следует брать ранее 48 ч после полового контакта, расширенной кольпоскопии с обработкой 3–5% раствором уксусной кислоты или Люголя, во время менструации, в период лечения генитальных инфекций, после использования лубрикантов, тампонов, спермицидов, после вагинального исследования и спринцевания [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день цитологические методы исследования не утратили своей актуальности, а метод ЖЦ является надежным скрининговым тестом с высокой специфичностью, уменьшающим количество ложноотрицательных результатов и неудовлетворительных препаратов для анализа, сокращающим количество времени, необходимого цитологу для оценки мазка, особенно вкупе с автоматизированными тест-системами. Успех же организации цитологического скрининга зависит от нескольких факторов, наиважнейшим из которых является охват населения, а результат противораковой борьбы на современном этапе прочно связан со своевременным выявлением и эффективным лечением предопухольных процессов в организме.

Литература

1. Чуруксаева О.Н., Коломиец Л.А. Неoadъювантная химиотерапия с включением Гемцитабина в лечении местно-распространенного рака шейки матки. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2010;21(2):1–3.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2010 году. Ассоциация онкологов России. М.; 2011.
3. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России. Онкогинекология. 2015;1:6–15.
4. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
5. World Health Organization. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva; 2013.

6. Хасанов Р.Ш. Скрининг рака шейки матки: опыт Новошешминского и Сармановского районов Татарстана. *Healthy Nation*. 2012;2(9):34–36.
7. Бадалова Л.А., Роговская С.И. Современные методы диагностики цервикальной неоплазии: клинико-экономическая эффективность. *Проблемы репродукции*. 2012;2:27–32.
8. Аляутдина О.С., Синецкая О.В. Оптимизация диагностики рака шейки матки. *РМЖ*. 2015;21(6):25–27.
9. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Национальное руководство по гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
10. Роговская С.И., Липова Е.В. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: рук. для прак. врачей. М.: редакция журнала *Status Praesens*; 2014.
11. Аппар Б.С., Брочман Г.Л., Шпицер М. Клиническая кольпоскопия: практическое руководство. М.: Практическая медицина; 2014.
12. Леонов М.Г., Шелякина Т.В., Лукьянова Л.В., Чернов С.Н. Исторические аспекты цитологического скрининга рака шейки матки. *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2012;4:6–11.
13. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки. *Практическая онкология*. 2010;11(2):66–73.
14. Коган Е.А., Файзуллина Н.М., Демур Т.А. и др. Оптимальный скрининг рака шейки матки — сочетание метода ПЦР в реальном времени (прибор Cobas 4800) с жидкостной цитологией. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012;12:18–20.
15. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: руководство для врачей. М.: МЕДпресс-информ; 2012.
16. Шабалова И.П., Касоян К.Т. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки. М.: Триада; 2015.
17. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016.
18. Элгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю. Применение жидкостной цитологии в ранней диагностике рака шейки матки. *Мать и дитя в Казбассе*. 2018;3(74):46–49.
19. Whitlock E.P., Vesco K.K., Eder M. et al. Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing to Screen for Cervical Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(10):687. DOI: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00376.
20. Pan Q.J., Hu S.Y., Zhang X. et al. Pooled Analysis of Performance of Liquid Based Cytology in Population-Based Cervical Cancer Screening Studies in China. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(9):473–482. DOI: 10.1002/cncy.21297.
21. Минкина Г.Н. Цитологический скрининг рака шейки матки: от традиционного ПАП-теста к компьютерным технологиям. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2017;11(1):56–63. DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.
22. Siebers A.G., Klinkhamer P.J., Grefte J.M. et al. Comparison of Liquid-Based Cytology With Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors. *JAMA*. 2009;302(16):1757. DOI: 10.1001/jama.2009.1569.
23. Марочко К.В. Чувствительность методов исследования в выявлении цервикальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени и рака шейки матки. *Fundamental and clinical medicine*. 2016;1(2):51–55.
24. Bengtsson E., Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med*. 2014;2014:842037. DOI: 10.1155/2014/842037.
25. Smith R.A., Manassaram-Baptiste D., Brooks D. et al. Cancer screening in the United States, 2014: a review of current American Cancer Society guidelines and Current issues in cancer screening. *Cancer J Clin*. 2014;64:30–51. DOI: 10.3322/caac.21212.
26. Адамьян Л.В., Артымук Н.В., Ашрафян Л.А. и др. Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака. М.; 2017.
13. Novik V.I. Cervical Cancer Screening. *Prakticheskaya onkologiya*. 2010;11(2):66–73 (in Russ.).
14. Kogan E.A., Fayzullina N.M., Demura T.A. et al. Optimal screening for cervical cancer is a combination of real-time PCR (Cobas 4800) with liquid cytology. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2012;12:18–20 (in Russ.).
15. Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N. Cervical Cancer Prevention: A Guide for Physicians. M.: MEDpress inform; 2012 (in Russ.).
16. Shabalova I.P., Kasoyan K.T. Liquid and traditional cytology for cervical diseases. M.: Triada; 2015 (in Russ.).
17. Prilepskaya V.N. Cervical diseases and genital infections. M.: GEOTAR Media; 2016 (in Russ.).
18. Elgina S.I., Zolotarevskaya O.S., Razumova V.A., Kratovskiy A.Yu. The use of liquid cytology in the early diagnosis of cervical cancer. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018;3(74):46–49 (in Russ.).
19. Whitlock E.P., Vesco K.K., Eder M. et al. Liquid-Based Cytology and Human Papillomavirus Testing to Screen for Cervical Cancer: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2011;155(10):687. DOI: 10.7326/0003-4819-155-10-201111150-00376.
20. Pan Q.J., Hu S.Y., Zhang X. et al. Pooled Analysis of Performance of Liquid Based Cytology in Population-Based Cervical Cancer Screening Studies in China. *Cancer Cytopathol*. 2013;121(9):473–482. DOI: 10.1002/cncy.21297.
21. Minkina G.N. Cytological screening for cervical cancer: from the traditional PAP test to computer technology. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2017;11(1):56–63 (in Russ.). DOI: 10.17749/2313-7347.2017.11.1.056-063.
22. Siebers A.G., Klinkhamer P.J., Grefte J.M. et al. Comparison of Liquid-Based Cytology With Conventional Cytology for Detection of Cervical Cancer Precursors. *JAMA*. 2009;302(16):1757. DOI: 10.1001/jama.2009.1569.
23. Marochko K.V. Sensitivity of research methods in the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cervical cancer. *Fundamental and clinical medicine*. 2016;1(2):51–55 (in Russ.).
24. Bengtsson E., Malm P. Screening for cervical cancer using automated analysis of PAP-smears. *Comput Math Methods Med*. 2014;2014:842037. DOI: 10.1155/2014/842037.
25. Smith R.A., Manassaram-Baptiste D., Brooks D. et al. Cancer screening in the United States, 2014: a review of current American Cancer Society guidelines and Current issues in cancer screening. *Cancer J Clin*. 2014;64:30–51. DOI: 10.3322/caac.21212.
26. Adamyan L.V., Artyumuk N.V., Ashrafyan L.A. et al. Benign and precancerous diseases of the cervix from the standpoint of cancer prevention. M.; 2017 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Мазитова Мадина Ирековна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID iD 0000-0002-9608-2076;

Бикинеев Марат Сергеевич — врач-онколог онкогинекологического отделения, ORCID iD 0000-0002-2261-7736.

КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. 420012, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36.

ГАУЗ «ГКБ № 7». 420103, Республика Татарстан, г. Казань, ул. Маршала Чуйкова, д. 54.

Контактная информация: Мазитова Мадина Ирековна, e-mail: madina13@list.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 25.01.2019.

About the authors:

Madina I. Mazitova — MD, PhD, professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-9608-2076;

Marat S. Bikineev — MD, oncologist, ORCID iD 0000-0002-2261-7736.

Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Vocational Education. 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation;

City Clinical Hospital No. 7. 54, Marshal Chuikov str., Kazan, 420103, Russian Federation.

Contact information: Madina I. Mazitova, e-mail: Madina13@list.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 25.01.2019.

Клинический случай метастазов рака тела матки в кожу лобковой области

М.Г. Венедиктова¹, М.Д. Тер-Ованесов², К.В. Морозова¹

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

²ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак тела матки (РТМ) занимает лидирующее место среди онкологических заболеваний гинекологической локализации. Несмотря на развитие современных диагностических методик, распространенность РТМ неуклонно возрастает. Согласно существующим представлениям о патогенезе развития РТМ выделяют 2 типа опухолевого процесса. Лечебная тактика строится на морфологической структуре опухоли, степени ее дифференцировки, стадии онкологического процесса и сопутствующей соматической патологии. Для выбора методов лечения важно также определение рецепторов к гормонам в опухоли. Метастазирование РТМ чаще всего приводит к поражению печени, почек и легких, однако встречаются и более редкие проявления метастатического процесса. В данной статье приведено описание клинического наблюдения пациентки, пролеченной по поводу РТМ, у которой рецидив заболевания проявил себя в виде метастатического поражения кожи лобковой области. Согласно данным литературы такая локализация встречается крайне редко, и каждая клиническая ситуация заслуживает внимания. Наличие рецепторов к стероидным гормонам в опухоли позволило достичь стабилизации онкопроцесса с помощью гормонотерапии.

Ключевые слова: рак тела матки, метастазы, гормональная терапия, рецидив рака тела матки.

Для цитирования: Венедиктова М.Г., Тер-Ованесов М.Д., Морозова К.В. Клинический случай метастазов рака тела матки в кожу лобковой области. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):327–330.

Cutaneous metastasis of uterine cancer in the pubic area: case history

M.G. Venediktova¹, M.D. Ter-Ovanesov², K.V. Morozova¹

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

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Uterine cancer ranks first among gynecological cancers. Despite the development of modern diagnostic techniques, the occurrence of uterine cancer steadily grows. Current conception of uterine cancer pathogenesis suggests two types of tumor growth. Treatment strategy is based on the morphological structure of the tumor, degree of differentiation, stage, and somatic comorbidities. In addition, the detection of hormone receptors is also important to select treatment approach. Uterine cancer generally metastasizes to liver and lungs, however, more rare metastases occur as well. This paper describes case history of a woman treated for uterine cancer who was diagnosed with recurrent cancer manifested by cutaneous metastasis in the pubic area. Published data suggest that this localization is very rare. Therefore, every case history should be carefully analyzed. Hormonal therapy has resulted in the stabilization of cancer due to the presence of steroid hormone receptors in the tumor.

Keywords: uterine cancer, metastases, hormonal therapy, recurrent uterine cancer.

For citation: Venediktova M.G., Ter-Ovanesov M.D., Morozova K.V. Cutaneous metastasis of uterine cancer in the pubic area: case history. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):327–330.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные заболевания органов репродуктивной системы занимают 39% в структуре заболеваемости женского населения. Опухоли половых органов составляют 18% от всех злокачественных заболеваний у женщин. Среди злокачественных заболеваний органов репродуктивной системы рак тела матки (РТМ) стоит на 2-м месте, пропуская вперед рак молочной железы (20,9%) и новообразование кожи (14,6%, с меланомой — 16,5%) [1].

За последние десятилетия отмечается неуклонный рост заболеваемости РТМ, только за период с 1970 по 1995 г. данный показатель возрос на 55%. Следует отметить, что существуют различия по распространенности РТМ: у жен-

щин западных стран данный показатель выше по сравнению с восточными. Прирост заболеваемости РТМ, по данным на 2017 г., составил 39,6% по сравнению с 2016 г., ежегодный темп прироста — более 3%. В 2017 г. выявлен 26 081 новый случай заболевания РТМ [2, 3].

На основании данных литературы до недавнего времени рак эндометрия расценивался как заболевание старческого возраста, однако данные современной статистики противоречат этой теории, поскольку около 40% всех случаев РТМ встречаются у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. В последние годы прирост заболеваемости отмечается среди женщин различных возрастных групп. Так, в возрастной группе до 29 лет за 10 лет прирост составил

49,53%, в возрастной группе 30–39 лет — 16,4%, в группе 40–49 лет — 21,9% и в группе 50–59 лет — 22,21%. Рост заболеваемости среди пациенток молодого возраста является особенно тревожным фактом, т. к. может негативно сказываться на уровне естественного прироста населения [1, 4].

Увеличение заболеваемости РТМ обусловлено отчасти общим старением населения, однако немаловажными факторами являются рост частоты нарушений в гипоталамо-гипофизарной системе с развитием ановуляторных циклов и, вследствие возникающей на этом фоне гиперэстрогении, формирование гормонозависимых гинекологических заболеваний. Как известно, риск развития рака эндометрия многократно возрастает в случае сочетания гинекологической патологии с метаболическим синдромом, для которого характерно развитие нарушений в разных отделах эндокринной системы. Такие патологические состояния, как инсулинорезистентность, повышенная активность гормона лептина в жировой клетчатке, способствуют трансформации доброкачественных пролиферативных процессов в эндометрии и формированию предраковых изменений, а впоследствии по совокупности механизмов приводят к развитию злокачественной опухоли [3].

РТМ отличается разнообразием морфологической структуры, разной чувствительностью к проводимому лечению, а также агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом. Хорошо известно 2 теории развития рака эндометрия, разделяющих данное заболевание на 2 типа исходя из особенностей патогенеза. К I типу относится гормонозависимый рак, формирующийся в условиях эстроген-индуцированного митогенеза, чаще представленный высокодифференцированной эндометриоидной аденокарциномой. Данный тип опухоли характеризуется относительно доброкачественным и менее агрессивным течением, обладает высокой чувствительностью к гормональной терапии за счет наличия большого количества рецепторов прогестерона и эстрадиола. Второй тип не связан с гормональной активностью в эндометрии и развивается при отсутствии гиперэстрогении. Злокачественная опухоль, принадлежащая ко II типу, отличается агрессивным течением, характеризуется наличием низкодифференцированных и неэндометриоидных типов клеток, склонных к активному метастазированию и быстрому локорегиональному распространению [3, 5].

Тактика ведения пациенток с диагнозом РТМ после морфологической верификации процесса строится на гистологической структуре опухоли, клинической стадии онкопроцесса, а также с учетом возраста пациентки и сопутствующей соматической патологии. Немаловажным является определение в клетках опухоли экспрессии рецепторов к стероидным гормонам, что играет большую роль в лечении первично распространенных стадий онкопроцесса, при наличии отдаленных метастазов и рецидивов опухолевого процесса после ранее перенесенного лечения. Течение РТМ отличается высокой гетерогенностью. Отдаленные метастазы РТМ чаще поражают печень, кости и легкие, однако существуют упоминания и о нетипичных локализациях метастатических очагов. Решение вопроса о проведении противоопухолевого лечения при рецидивах РТМ всегда является сложной клинической задачей.

Клиническое наблюдение

Больная Д., 71 год, находится под наблюдением врача-онкогинеколога в онкологическом диспансере г. Москвы.

В анамнезе в 2014 г. в возрасте 65 лет пациентка перенесла комбинированное лечение по поводу РТМ. Диагноз установлен на основании гистологического исследования материала после раздельного диагностического выскабливания. На основании дополнительного предоперационного обследования — УЗИ органов малого таза выявлены признаки патологии эндометрия, признаки распространенного опухолевого процесса отсутствовали. Больной первым этапом было выполнено хирургическое лечение в объеме экстирпации матки с придатками и оментэктомии. Выполнение оментэктомии было обусловлено наличием опухоли в структуре левого яичника, что оказалось интраоперационной находкой. После гистологического исследования удаленного материала было установлено наличие умеренно дифференцированной эндометриоидной аденокарциномы с инвазией в миометрий на 2 мм и распространением на цервикальный канал и ткань левого яичника. На основании морфологического заключения выставлен диагноз: РТМ Т3аN0M0G2. Среди сопутствующих диагнозов у пациентки диагностирована гипертоническая болезнь III стадии, риск сердечно-сосудистых осложнений 4, инсулинзависимый сахарный диабет 2 типа тяжелого течения, ожирение II степени.

Учитывая стадию опухолевого процесса, в составе комбинированного специального противоопухолевого лечения, пациентке была проведена сочетанная лучевая терапия в суммарной дозе 40 Гр. Проведение химиотерапии было нецелесообразно в связи с тяжелой соматической патологией. В период с 2014 г., после окончания лечения, до 2017 г. пациентка находилась на диспансерном наблюдении с периодическим обследованием 1 раз в 3 мес.: признаков рецидива заболевания не выявлено. При очередном посещении онкогинеколога в июне 2017 г. у пациентки выявлены множественные плоские багрово-розовые очаги с тенденцией к слиянию на коже лобка и промежности с участками изъязвлений (рис. 1).

Выполнена биопсия патологических новообразований кожи. По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований установлена морфологическая структура, соответствующая умеренно дифференцированной аденокарциноме. При дополнительном исследовании выявлено наличие экспрессии рецепторов к эстрогенам в клетках опухоли. Учитывая верифицированный рецидив РТМ с метастазами в кожу, наличие рецепторов к эстрогенам, а также противопоказания к химиотерапии в связи с тяжелой соматической патологией, пациентке рекомендовано проведение гормонотерапии с применением ингибитора ароматазы — анастрозола 1 мг/сут непрерывно согласно действующим рекомендациям [3, 6].

Оценка результата гормонотерапии проведена через 8 мес. от начала лечения. При осмотре выявлено значительное клиническое улучшение в виде уменьшения количества метастатических очагов на коже и частичной эпителизации на месте ранее изъязвленных очагов (рис. 2). За период наблюдения отмечается положительная динамика: постепенное исчезновение имевшегося ранее метастатического поражения, новые очаги за время терапии не выявлены.

На момент написания статьи у пациентки установлена ремиссия, продолжительность жизни от момента верификации рецидива РТМ составила 6 мес. За период наблюдения не выявлено существенных негативных побочных явлений проводимой терапии. В течение первых 2 мес. пациентка отмечала приливы умеренной интенсивности, которые самостоятельно купировались через 8 нед.

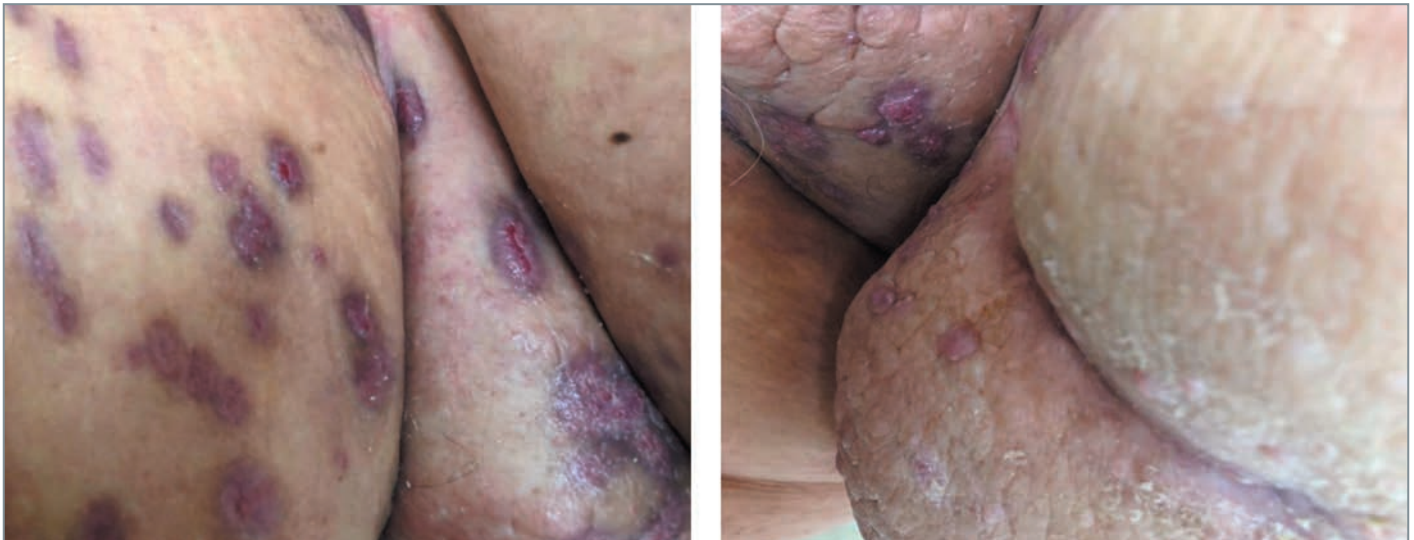


Рис. 1. Метастазы в кожу лобковой области РТМ до лечения

Fig. 1. Cutaneous metastasis in the pubic area before the treatment

ОБСУЖДЕНИЕ

При распространенном РТМ резко возрастает риск как лимфогенного (с вовлечением регионарных лимфоузлов), так и гематогенного (с поражением печени, костей и легких) метастазирования. В настоящее время все чаще встречаются случаи атипичного метастазирования РТМ, например с развитием очагов в головном мозге. Метастазы РТМ в кожу являются крайне редкой локализацией и встречаются менее чем в 1% случаев [7, 8].

Метастатическое поражение кожи наиболее часто связано с прогрессированием рака молочной железы, яичников, легких и толстой кишки. С 1966 по 2014 г. в литературе описано около 30 случаев метастазирования рака эндометрия в кожу, таким образом, каждый клинический случай столь редкой патологии достоин отражения в литературе [9–11].

При подозрении на наличие метастазов опухоли в кожу у пациенток с первичным диагнозом РТМ обязательным условием постановки диагноза является морфологическая верификация процесса методом биопсии. Именно биопсия дает возможность дифференцировать истинное метастатическое поражение кожи от паранеопластического дерматоза, представляющего собой совокупность доброкачественных заболеваний и симптомов поражения кожи, возникающих под влиянием злокачественных опухолей различной локализации. Паранеопластический дерматоз является частным случаем паранеопластического синдрома и развивается в результате воздействия секретируемых опухолью биологически активных белков или полипептидов, факторов роста, интерлейкинов, цитокинов, простагландинов, эмбриональных (раково-эмбрионального антигена или α -фетопротеина) и других протеинов (иммуноглобулинов), а также энзимов. Кроме того, большую роль играет образование аутоиммунных и иммунных комплексов в условиях иммуносупрессии, а также блокирование действия нормальных гормонов биологически неактивными гормонами, продуцируемыми опухолью. Паранеопластический дерматоз может быть следствием генерализации опухолевого процесса и проявляет крайнюю резистентность к проводимому лечению [12].

Морфологически верифицированные метастазы РТМ в кожу характеризуются неблагоприятным прогнозом.



Рис. 2. Метастазы в кожу лобковой области РТМ после лечения

Fig. 2. Cutaneous metastasis in the pubic area after the treatment

Наиболее часто среди всех случаев метастазирования РТМ в кожу наблюдается поражение в области первичной опухоли или ранее проведенного лечения (кожа наружных половых органов, промежности), однако в литературе встречаются указания на отдаленные метастазы в область волосистой части головы, стоп. Клинически кожные метастазы могут принимать любую форму, включая узелки, папулы, язвы, бляшки [13].

Количество метастазов варьирует от единичных очагов до множественных поражений сливного характера, как в описанном нами клиническом случае. Продолжительность жизни после выявления метастазов в кожу в большинстве случаев не превышает 4–12 мес. ввиду генерализации опухолевого процесса [10].

Стандартным подходом в *лечении* рецидивов РТМ являются химиотерапия, лучевое лечение или гормонотерапия при наличии рецепторов к стероидным гормонам, однако

в каждом клиническом случае виды лечения определяются строго индивидуально. Гормонотерапия является одним из альтернативных методов лечения рецидивов РТМ [7]. Применение ингибиторов ароматазы у пациенток с первично распространенным РТМ и рецидивами данного заболевания показало статистически значимую эффективность, обусловленную супрессией рецепторов к эстрогенам и антипролиферативной активностью, при минимальных побочных эффектах. Ранее проведенные исследования также показали, что ингибиторы ароматазы эффективны вне зависимости от уровня активности ароматазы в клетках опухоли [6, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, описанное в данной статье клиническое наблюдение подтверждает эффективность ингибиторов ароматазы в терапии рецидивов эндометриоидного РТМ с метастазами в кожу при противопоказаниях к другим видам специального противоопухолевого лечения. При наличии рецепторов к стероидным гормонам возможно проведение гормонотерапии с выраженным клиническим эффектом. По данным клинических наблюдений, этот вид лечения обладает достаточной эффективностью наряду с хорошей переносимостью и минимальным количеством побочных эффектов, что особенно важно в случаях соматической отягощенности у пациенток. Описание данной клинической ситуации несет научную ценность, поскольку метастатическое поражение кожи в результате рецидива РТМ встречается крайне редко.

Литература

1. Венидиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России; 2018.
3. Урманчева А.Ф., Берштейн Л.М., Берлев И.В. Рак эндометрия. М.: Вектор Эко; 2017.
4. Паляниди Ю.Г., Казубская Т.П., Сельчук В.Ю. и др. Гормональная контрацепция и рак: за и против. Онкогинекология. 2012;3:10–16.
5. Creasman W.T., Ali S., Mutch D.G., Zaino R.J. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. Gynecol Oncol. 2017;145(3):519–525. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.017.
6. Фадеева Е.П., Лисянская А.С., Манихас Г.М. и др. Ингибиторы ароматазы третьего поколения в эндокринотерапии рака молочной железы и рака эндометрия: успехи и неудачи комбинированной терапии. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2016;14:47–57. DOI: 10.17816/RCF14247-57.
7. Национальное руководство по онкогинекологии. Под ред. А.Д. Каприн, Л.А. Ашрафьян, И.С. Стилиди. М.; 2019.
8. Elit L., Lukka H., Friedman E. Cutaneous metastasis of papillary serous uterine cancer. Gynecol Oncol. 2001;82(1):208–211. DOI: 10.1006/gy.2001.6224.
9. Clairwood M., Yasuda M., Belazarian L., Deng A. Unusual Cutaneous Metastasis of Uterine Carcinosarcoma: A Case Report and Review of the Literature. Am J Dermatopathol. 2016;38(5):366–369. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000476.
10. Samaila M.O., Adesiyun A.G., Waziri G.D. et al. Cutaneous umbilical metastases in post-menopausal females with gynaecological malignancies. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012;13(3):204–207. DOI: 10.5152/jtgga.2012.29.
11. Ma X.G., Wang Y.M., Sheng H.N. et al. Endometrial cancer metastasize to the skin of lower leg and vagina: case report and literature review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(4):350–352. PMID: 24020146.
12. Mitchell E., Ciccone M., Zhang B. et al. Paraneoplastic Cushing's syndrome and hypercalcemia arising from metastatic endometrioid endometrial adenocarcinoma: A case report. Gynecol Oncol Rep. 2019;29:58–60. DOI: 10.1016/j.gore.2019.06.005.
13. Fernandez-Flores A. Cutaneous metastases: a study of 78 biopsies from 69 patients. Am J Dermatopathol. 2010;32:222–239. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181b348f8.
14. Лисянская А.С., Тапильская Н.И., Манихас Г.М. Применение ингибиторов ароматазы третьего поколения в лечении рака эндометрия. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2007;5(2):34–42.

References

1. Venediktova M.G., Dobrokhotova Yu.E. Oncogynecology in the practice of a gynecologist. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).

2. Kaprin A.D., Starinsky V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2012 (morbidity and mortality). M.: Hertsen FMRC MH RF; 2018 (in Russ.).
3. Urmanceeva A.F., Bershtein L.M., Berlev I.V. Endometrial cancer. M.: Vector Eco; 2017 (in Russ.).
4. Payanidi Yu.G., Kazubskaya T.P., Selchuk V.Yu. et al. Hormonal contraception and cancer: pros and cons. Onkoginekologiya. 2012;3:10–16 (in Russ.).
5. Creasman W.T., Ali S., Mutch D.G., Zaino R.J. Surgical-pathological findings in type 1 and 2 endometrial cancer: An NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study on GOG-210 protocol. Gynecol Oncol. 2017;145(3):519–525. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.017.
6. Fadeeva E.P., Lisyanskaya A.S., Manikhas G.M. et al. Third-generation aromatase inhibitors in endocrinotherapy of breast cancer and endometrial cancer: successes and failures of combination therapy. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2016;14:47–57 (in Russ.). DOI: 10.17816/RCF14247-57.
7. Kaprin A.D., Ashrafyan L.A., Stylydi I.S. National Guide of Oncogynecology. M.; 2019 (in Russ.).
8. Elit L., Lukka H., Friedman E. Cutaneous metastasis of papillary serous uterine cancer. Gynecol Oncol. 2001;82(1):208–211. DOI: 10.1006/gy.2001.6224.
9. Clairwood M., Yasuda M., Belazarian L., Deng A. Unusual Cutaneous Metastasis of Uterine Carcinosarcoma: A Case Report and Review of the Literature. Am J Dermatopathol. 2016;38(5):366–369. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000476.
10. Samaila M.O., Adesiyun A.G., Waziri G.D. et al. Cutaneous umbilical metastases in post-menopausal females with gynaecological malignancies. J Turk Ger Gynecol Assoc. 2012;13(3):204–207. DOI: 10.5152/jtgga.2012.29.
11. Ma X.G., Wang Y.M., Sheng H.N. et al. Endometrial cancer metastasize to the skin of lower leg and vagina: case report and literature review. Eur J Gynaecol Oncol. 2013;34(4):350–352. PMID: 24020146.
12. Mitchell E., Ciccone M., Zhang B. et al. Paraneoplastic Cushing's syndrome and hypercalcemia arising from metastatic endometrioid endometrial adenocarcinoma: A case report. Gynecol Oncol Rep. 2019;29:58–60. DOI: 10.1016/j.gore.2019.06.005.
13. Fernandez-Flores A. Cutaneous metastases: a study of 78 biopsies from 69 patients. Am J Dermatopathol. 2010;32:222–239. DOI: 10.1097/DAD.0b013e3181b348f8.
14. Lisyanskaya A.S., Tapilskaya N.I., Manihias G.M. The use of third-generation aromatase inhibitors in the treatment of endometrial cancer. Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii. 2007;5(2):34–42 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Венидиктова Марина Георгиевна — д.м.н., профессор, ORCID iD 0000-0001-7783-4917;

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич — д.м.н., профессор, ORCID iD 0000-0001-7335-895X;

Морозова Ксения Владимировна — к.м.н., ассистент кафедры, ORCID iD 0000-0002-3732-0070.

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

ФГАОУ ВО РУДН. 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6.

Контактная информация: Морозова Ксения Владимировна, e-mail: morozovadk@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 27.12.2018.

About the authors:

Marina G. Venediktova — MD, PhD, Professor, ORCID iD 0000-0001-7783-4917;

Mikhail D. Ter-Ovanesov — MD, PhD, Professor, ORCID iD 0000-0001-7335-895X;

Kseniya V. Morozova — MD, PhD, assistant, ORCID iD 0000-0002-3732-0070.

Pirogov Russian National Research Medical University. 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Peoples' Friendship University of Russia. 6, Miklukho-Maklaya str., Moscow, 117198, Russian Federation.

Contact information: Kseniya V. Morozova, e-mail: morozovadk@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 27.12.2018.

К вопросу о современных стандартах показателей физического развития (длины и массы тела) детей грудного возраста

Л.В. Сахно, М.О. Ревнова, И.В. Колтунцева, Т.В. Мишкина, И.М. Гайдук, С.В. Баирова

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: определение темпов физического развития необходимо для качественной оценки состояния здоровья каждого конкретного ребенка. Динамическое наблюдение за физическим развитием ребенка позволяет своевременно выявить патологические изменения и принять меры по их устранению. Процессы акселерации, факторы внешней среды, региональные особенности оказывают влияние на рост и развитие ребенка, что может приводить к его диспропорциональному развитию. В связи с этим требуется постоянный пересмотр нормативов физического развития с учетом региональных особенностей и его изменяющихся показателей. В повседневной практике педиатра первичного звена используются чаще центильные таблицы, разработанные профессором И.М. Воронцовым (1986 г.).

Цель исследования: провести сравнительный анализ показателей физического развития (длины и массы тела) детей от 0 до 12 мес. жизни, рожденных в 2016–2017 гг., с данными 1986 г., полученными И.М. Воронцовым.

Материал и методы: обследованы 2419 доношенных детей (2016–2017 г. р.). Для оценки результатов исследования были рассчитаны центильные показатели массы и длины тела, а также проведена оценка значения математического ожидания (среднего) M и среднеквадратического значения параметра с использованием пакета программ Microsoft Excel.

Результаты исследования: при сравнении параметров физического развития отмечается тенденция к увеличению массо-ростовых показателей как у мальчиков, так и у девочек, рожденных в 2016–2017 гг., по сравнению с данными 1986 г.

Выводы: необходимо динамическое наблюдение за физическим развитием каждого конкретного ребенка. Для оценки влияния на физическое развитие климатических, социально-экономических, этнических особенностей (имея в виду перспективу цифровизации российской медицины) целесообразно использование данных электронной карты развития ребенка. Пакет программ должен предусматривать всероссийский автоматический анализ и составление таблиц (или кривых) физического развития детей на основании статистики конкретного региона и страны в целом каждые 5–10 лет.

Ключевые слова: физическое развитие, центильные таблицы, ребенок, масса, длина тела, массо-ростовые показатели, динамическое наблюдение.

Для цитирования: Сахно Л.В., Ревнова М.О., Колтунцева И.В. и др. К вопросу о современных стандартах показателей физического развития (длины и массы тела) детей грудного возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):331–336.

Current standards of physical growth and development (height and weight) in infancy

L.V. Sahn, M.O. Revnova, I.V. Koltunceva, T.V. Mishkina, I.M. Gajduk, S.V. Bairova

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

ABSTRACT

Background: evaluation of the rate of physical growth and development is required for the quality assessment of health of any given child. Dynamic growth monitoring provides early diagnosis of pathologies and therapeutic measures. Acceleration, environmental externalities, and regional specificities affect physical development thereby resulting in the disproportional growth. Therefore, regular reviewing of physical development standards considering regional specificities and evolving parameters of physical growth and development is required. In daily pediatric practice, centile tables developed by Prof. I.M. Vorontsov (1986) are commonly used.

Aim: to compare growth parameters (height and weight) of infants aged 0–12 months born in 2016–2017 and I.M. Vorontsov data (1986).

Patients and Methods: 2419 full-term infants born in 2016–2017 were examined. Height and weight centiles, expected value (mean, M) and standard deviation were calculated using Microsoft Excel software.

Results: weight and height tend to be greater both in boys and girls born in 2016–2017 as compared with infants born in 1986.

Conclusion: dynamic growth monitoring of any given child is required. Outpatient electronic health records should be used to evaluate the effect of climatic, social economic and ethnical factors on physical development (in particular, considering potential digitalization of Russian medicine). Software should include all-Russian automated analysis and construction of growth charts or plots based on the statistical data from certain regions and country in whole for every 5 to 10 years.

Keywords: physical growth and development, centile charts, child, weight, height (length), mass-growth indicators, dynamic monitoring.

For citation: Sahn L.V., Revnova M.O., Koltunceva I.V. et al. Current standards of physical growth and development (height and weight) in infancy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):331–336.

ВВЕДЕНИЕ

Физическое развитие — важный показатель здоровья ребенка. Под термином «физическое развитие детей» понимается процесс «обусловленного возрастом изменения размеров тела, телосложения, внешнего облика, мышечной силы и работоспособности детского организма» [1].

Оценка физического развития детей входит в структуру комплексной оценки состояния здоровья, осуществляется педиатрами регулярно на профилактических осмотрах, частота которых снижается с увеличением возраста ребенка [3]. Наиболее тщательного контроля требует первый год жизни, поскольку именно в этом возрасте рост и развитие идут очень бурными темпами (в среднем за 12 мес. здоровый ребенок утраивает свой вес и вырастает на 25–30 см). Кроме того, возраст от 0 до 12 мес. относится к критическому периоду онтогенеза, когда ребенок наиболее чувствителен к воздействию различных негативных факторов.

Ведущими параметрами, отражающими состояние физического развития детей и подростков, считаются длина и масса тела [4, 5].

Уровень физического развития, его гармоничность являются объективным отражением состояния здоровья ребенка. Рост ребенка — важный показатель соматического здоровья, признак адекватной работы эндокринной системы, социального благополучия (сбалансированное питание, уход за ребенком, психоэмоциональное окружение), выраженные отклонения в росте могут свидетельствовать о генетическом заболевании [6]. Масса тела — показатель более лабильный и первым отвечает на воздействие внешних и внутренних факторов. Есть данные, что снижение массы тела ассоциируется с риском развития инфекционных болезней, анемий, психомоторных нарушений [6]. Избыток массы тела ребенка может быть связан как с нерациональным питанием ребенка, так и с эндокринной, генетической патологией [5]. Очень важно как можно раньше выявить отклонение показателей физического развития от нормативных значений, определить уровень и причину этих отклонений, чтобы при необходимости приступить к углубленному обследованию пациента. При этом показатели для оценки антропометрических данных должны соответствовать современным реалиям. С этих позиций анализ секулярного тренда ростовых процессов необходим для адекватной оценки физического развития детей [7–10]. Есть данные, что в нашей стране имеется тенденция к увеличению длины тела современных городских новорожденных по сравнению с детьми, рожденными в середине прошлого века [11, 12]. Те же тенденции прослеживаются и у европейских новорожденных, о чем свидетельствуют данные исследований зарубежных авторов [13–15].

Для педиатра знание первоначальных данных о росте и развитии ребенка, темпов их изменений (динамики процесса) необходимо для качественной оценки состояния здоровья каждого конкретного ребенка. Индивидуальное разнообразие темпов физического развития достаточно велико, но если оно укладывается в границы нормы, значит, условия жизни и деятельности ребенка соответствуют возможностям и потребностям его организма [4, 6]. У детей раннего возраста, особенно первого года жизни, темпы физического развития являются очень точным индикатором здоровья ребенка. Многие хронические заболевания могут не иметь четкой клинической симптоматики.

И именно нарушение темпов прибавки массы тела и роста является, возможно, первым донозологическим проявлением болезни.

В повседневной практике врачи чаще используют два способа оценки физического развития — параметрический, или сигмальный, и непараметрический — центильный.

Врачи-педиатры первичного звена, в т. ч. из Санкт-Петербурга, в ежедневной практике чаще используют центильные таблицы, разработанные И.М. Воронцовым (1986 г.) [2]. Для построения этих таблиц использовались данные массового обследования детей Северо-Западного региона РФ.

Метод оценки физического развития с помощью центильных таблиц прост в работе, т. к. исключает расчеты. Центильные шкалы представляют собой описание частотных долей распределения диапазона варьирования признаков, абсолютно независимое от математического распределения. Соответственно, эти шкалы более универсальны. Они удобны при массовых профилактических обследованиях детей, для выделения групп с «пограничными» значениями и возможными патологическими отклонениями признаков [16].

Показатели физического развития детей и подростков могут быть отражением климатических, социально-экономических, этнических и иных особенностей конкретного региона. Есть мнение, что региональные стандарты физического развития детей и подростков должны пересматриваться через каждые 5–10 лет. В России в связи с происходящими в последние десятилетия процессами социально-экономических преобразований и усиливающимися тенденциями социальной стратификации проведение популяционного мониторинга показателей роста и развития представляется первоочередной, насущно необходимой задачей [6, 17].

Цель исследования: провести сравнительный анализ показателей длины и массы тела детей в возрасте от 0 до 12 мес. (2016–2017 гг. рождения), проживающих в Северо-Западном регионе, и данных центильных таблиц, разработанных И.М. Воронцовым в 1986 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данные в рамках выполненного исследования собирались в период 2016–2017 гг. в г. Санкт-Петербурге и других населенных пунктах Северо-Западного региона. Участники исследования, проводившие непосредственный отбор данных, на этапе подготовки проходили соответствующий инструктаж по методикам сбора данных и дополнительное обучение по вопросам стандартизации антропометрических измерений. Верификация методик измерений (на этапе сбора) проводилась по тестовым антропометрическим данным, предоставленным специалистами (экспертами) кафедры.

Измерены длина и масса тела у 2419 детей (1243 — мальчики, 1176 — девочки) в возрасте 0–12 мес. 2016–2017 гг. рождения. Все дети доношенные, родились в гестационном сроке 37–42 нед. Возрастные группы были выделены с применением стандартных градаций (к детям 2 мес. были отнесены дети в возрасте от 1 мес. 16 дней до 2 мес. 15 дней, 3 мес. — от 2 мес. 16 дней до 3 мес. 15 дней и т. д.). Дети осматривались на профилактических приемах педиатром и на момент исследования не имели никаких острых и хронических заболеваний. Осмотр детей проводился после получения информированного согласия родителей.

В ходе набора статистических данных измерялись следующие антропометрические параметры: масса и длина тела в положении лежа.

Был проведен анализ измерений антропометрических параметров с целью предварительной оценки достоверности и проведения отбраковки. Антропометрические данные примерно 13% субъектов, прошедших скрининг, были признаны недостоверными и исключены из состава обрабатываемой выборки. Следует отметить, что малый вес субъекта скрининга при рождении (<3000 г) не являлся основанием для исключения из состава выборки, а доля субъектов с малым весом в общей совокупности значений была низкой и не превышала 2,4%.

Аналогичный анализ и отбраковка были проведены и для измерений длины тела.

Далее по каждой выборке входных данных (массы и длины тела) оценивались значения математического ожидания (среднего) M и среднеквадратического значения параметра (СКО, σ) для реализации метода сигмальных отклонений [18].

Наибольший интерес представляет последующая оценка достоверности или оценка статистической достоверности различий [18] между двумя независимыми выборками значений. В качестве опорной выборки принимались значения, полученные в работе И.М. Воронцова [2].

Расчеты показали, что коэффициент достоверности t , рассчитанный по результатам обработки данных физического развития 1986 г. [2], и данных, полученных в 2016–2017 гг. (для обоих полов), больше 2, что подтверждает наличие статистических различий между указанными выборками с вероятностью, превышающей 95% ($p < 0,05$).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе работы были измерены длина и масса тела у 2419 детей, проживающих в Северо-Западном регионе (1243 мальчика, 1176 девочек), из них новорожденных — 136 мальчиков, 151 девочка, затем были рассчитаны среднее значение параметров физического развития и среднее квадратическое отклонение (табл. 1).

В исследуемой группе детей, как и 30 лет назад, наблюдалось некоторое преобладание длины и массы тела у мальчиков по сравнению с данными показателями у девочек.

При сравнении средних показателей (50-й центиль) длины и массы тела детей, по данным нашего исследования, можно говорить о тенденции к увеличению массо-ростовых показателей как у мальчиков, так и у девочек, рожденных в 2016–2017 гг., по сравнению со сверстниками, рожденными в 1986 г. (рис. 1, 2). Так, длина тела мальчиков при рождении, по данным нашего исследования, составила 52,0 см, в 1986 г. — 51,3 см ($p < 0,05$). Показатели длины тела девочек при рождении составили 52,0 см (2016–2017 гг.) и 50,7 см (1986 г.) ($p < 0,05$). К 1 году длина тела, по данным нашего исследования, также достоверно различалась ($p < 0,05$) и составила 76,0 см у мальчиков (в 1986 г. — 75,5 см) и 75 см у девочек (в 1986 г. — 74,1 см). Более высокие показатели массы тела как у мальчиков, так и у девочек в зоне 50-го центиля в группе нашего исследования по сравнению с 1986 г. отмечались в среднем первые 5–6 мес.

Средние прибавки массы и длины тела в год в группах детей со средними антропометрическими показателями за 30 лет, по данным нашего исследования, не претерпели значительных изменений.

Таблица 1. Средние величины (M) и сигмальные отклонения (σ) показателей длины и массы тела детей от 0 до 12 мес.

Table 1. Means (M) and standard deviations (σ) of height and weight of infants aged 0–12 months

Возраст, мес. Age, months	Длина тела, см Height, cm				Масса тела, г Weight, g			
	Мальчики Boys		Девочки Girls		Мальчики Boys		Девочки Girls	
	M	σ	M	σ	M	σ	M	σ
0	52,4	2,19	51,3	2,1	3586	419	3427	492
1	54,6	2,97	53,6	2,8	4239	756	4014	742
2	56,4	3,09	55,8	3,0	5300	868	5149	759
3	61,0	2,64	59,7	2,9	6084	769	6028	789
4	61,7	2,52	61,5	2,4	6913	877	6444	722
5	63,4	2,88	63,0	2,8	7450	924	7289	832
6	65,2	2,42	63,9	2,9	7854	1093	7407	881
7	67,1	2,53	67,0	2,9	8475	799	8411	817
8	69,1	2,6	68,1	2,6	8971	1134	8778	771
9	71,1	2,48	69,6	2,9	9179	849	9317	800
10	71,5	2,97	70,4	2,6	9816	1235	9911	804
11	74,2	2,41	73,8	2,5	10 060	994	10 085	826
12	75,9	2,43	74,3	2,8	10 200	988	10 100	950

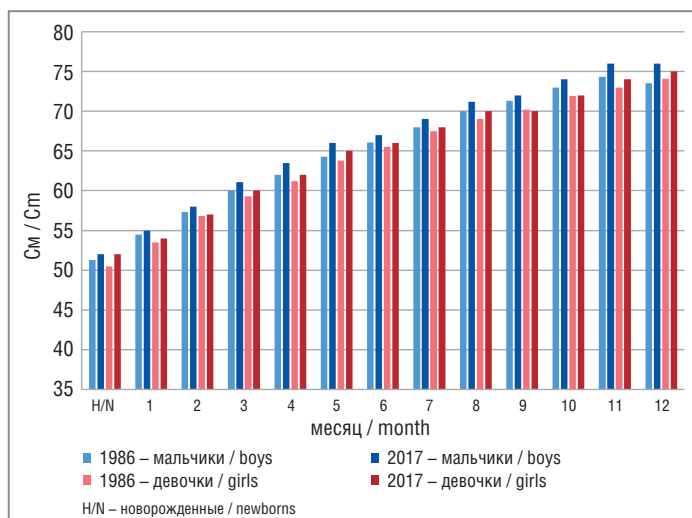


Рис. 1. Сравнение длины тела мальчиков и девочек, рожденных в 2016–2017 гг., с данными таблиц И.М. Воронцова (1986) по 50-му центилю

Fig. 1. Comparison diagram of the height of boys and girls and I.M. Vorontsov tables (1986) at 50th centile

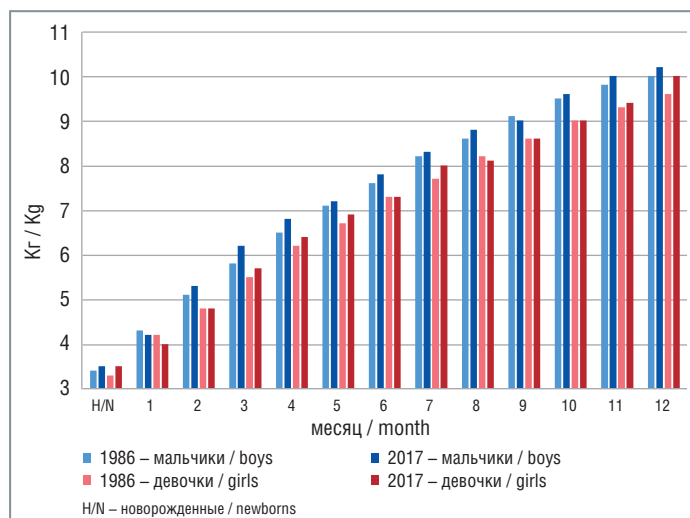


Рис. 2. Сравнение массы тела мальчиков и девочек, рожденных в 2016–2017 гг., с данными таблиц И.М. Воронцова (1986) по 50-му центилю

Fig. 2. Comparison diagram of the weight of boys and girls and I.M. Vorontsov tables (1986) at 50th centile

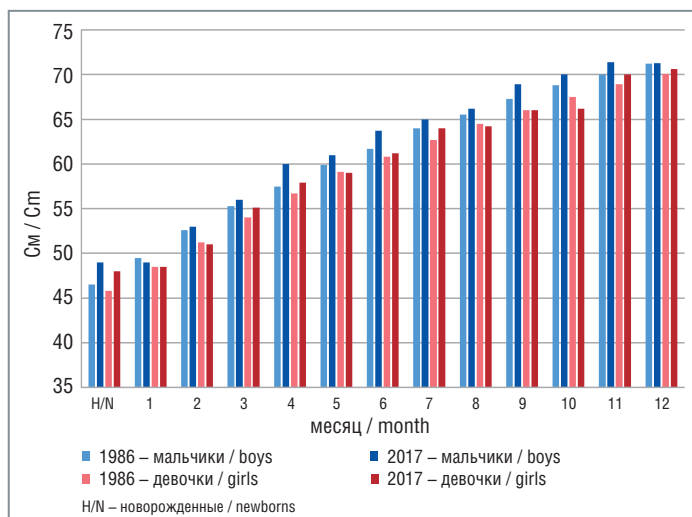


Рис. 3. Сравнение данных длины тела мальчиков и девочек, рожденных в 2016–2017 гг., с данными таблиц И.М. Воронцова (1986) по 3-му центилю

Fig. 3. Comparison diagram of authors' data (2017) on the height of boys and girls and I.M. Vorontsov tables (1986) at 3th centile

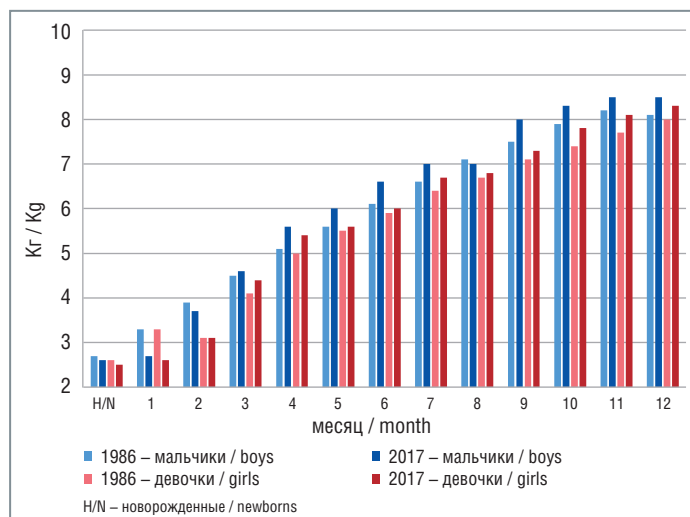


Рис. 4. Сравнение данных массы тела мальчиков и девочек, рожденных в 2016–2017 гг., с данными таблиц И.М. Воронцова (1986) по 3-му центилю

Fig. 4. Comparison diagram of authors' data (2017) on the weight of boys and girls and I.M. Vorontsov tables (1986) at 3th centile

Мы провели сравнение показателей длины и массы тела в области очень высоких (97-й центиль — рис. 3, 4) и области очень низких (3-й центиль — рис. 5, 6) значений.

Показатели длины тела при рождении в зоне 3-го центиля как у мальчиков, так и у девочек, рожденных в 2016–2017 гг., по сравнению с 1986 г., по данным нашего исследования, повысились. Так, длина тела мальчиков при рождении в этой группе составила, по данным нашего исследования, 49,0 см, девочек — 48,0 см, в 1986 г. эти показатели составляли 46,5 см и 45,8 см соответственно ($p < 0,05$). К 1 году показатели длины тела детей в зоне очень низких значений в нашем исследовании и по данным центильных таблиц 1986 г. достоверно не различались (рис. 3). Показатели массы тела в области очень низких значений при рождении как у мальчиков, так и у девочек за 30 лет практически не изменились, однако к 12 мес. заметно не-

значительное преобладание массы тела у детей, рожденных в 2016–2017 гг. (рис. 4).

Показатели длины тела по 97-му центилю имеют тенденцию к увеличению у детей, особенно у девочек, рожденных в 2016–2017 гг., по сравнению с показателями 1986 г. Так, длина тела при рождении как мальчиков, так и девочек в зоне очень высоких показателей, по данным нашего исследования, составила 56,0 см, в 1986 г. этот показатель достигал 55,0 см у мальчиков и 53,9 см у девочек ($p < 0,05$). Длина тела в 1 год у девочек в 2016–2017 гг. составила 81,2 см, что заметно выше по сравнению с 1986 г. — 79,6 см ($p < 0,05$) (рис. 5).

Показатели массы тела в области очень высоких значений имеют в нашем исследовании небольшую тенденцию к нарастанию, которая у мальчиков заметна на протяжении первого полугодия жизни, у девочек — на протяжении всего года (рис. 6).

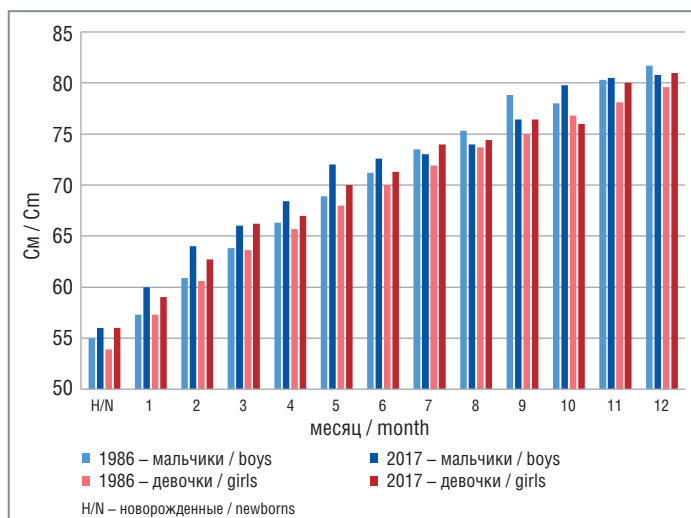


Рис. 5. Сравнение данных длины тела мальчиков и девочек, рожденных в 2016–2017 гг., с данными таблиц И.М. Воронцова (1986) по 97-му центиллю

Fig. 5. Comparison diagram of authors' data (2017) on the height of boys and girls and I.M. Vorontsov tables (1986) at 97th centile

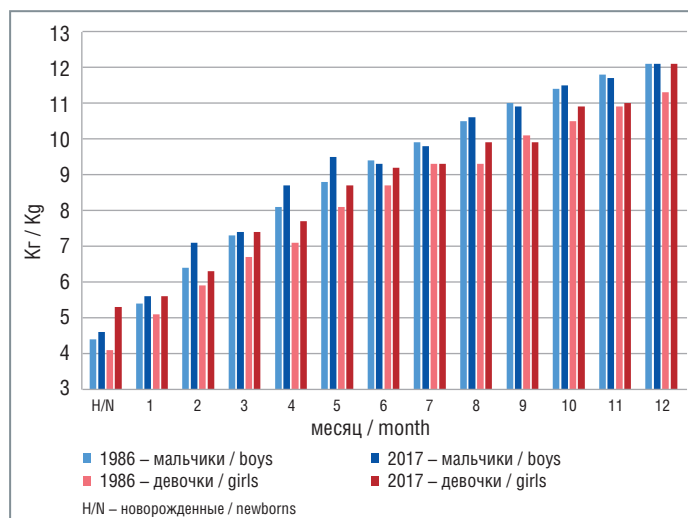


Рис. 6. Сравнение данных массы тела мальчиков и девочек, рожденных в 2016–2017 гг., с данными таблиц И.М. Воронцова (1986) по 97-му центиллю

Fig. 6. Comparison diagram of authors' data (2017) on the weight of boys and girls and I.M. Vorontsov tables (1986) at 97th centile

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При оценке длины и массы тела у детей 1-го года жизни в нашем регионе сохраняется небольшое преобладание данных показателей у мальчиков по сравнению с девочками.

В целом при сравнении центильных показателей длины и массы тела мальчиков и девочек первого года жизни, рожденных в 2016–2017 гг., с данными 1986 г. можно говорить о тенденции к увеличению этих показателей за последние 30 лет ($p < 0,05$).

Для более полного и объективного представления о современных показателях физического развития детей и подростков необходимо динамическое наблюдение за развитием каждого ребенка.

Перспективой в оценке физического развития детей как составляющей в разработке электронных карт истории развития ребенка (ф. 112) и цифровизации российской медицины мы считаем введение блока графического изображения лонгитюдных кривых развития в карту каждого ребенка. Это позволит проследить динамику физического развития конкретного ребенка и вовремя заметить возможные негативные тенденции.

Целесообразно использование данных в цифровой карте развития ребенка при разработке национального стандарта физического развития детей.

В дальнейшем, с нашей точки зрения, данный пакет программ должен предусматривать всероссийский автоматический анализ и составление таблиц (или кривых) физического развития детей на основании статистики конкретного региона и страны в целом каждые 5–10 лет.

Литература

1. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант; 2009.
2. Воронцов И.М. Закономерности физического развития детей и методы его оценки. Л.: Изд-во ЛПМИ; 1986.
3. Приказ Минздрава РФ от 10.08.2017 № 514-н «О порядке проведения профилактических медицинских осмотров несовершеннолетних».
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С. Профилактическая педиатрия: Руководство для врачей. М.: ПедиатрЪ; 2015.
5. Дедов И.И., Петеркова В.А. Федеральные клинические рекомендации (протоколы) по ведению детей с эндокринными заболеваниями. М.: Практика; 2014.

6. Баранов А.А., Кучма В.Р. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации. Сборник материалов (выпуск VI). М.: ПедиатрЪ; 2013.
7. Боровкова Н.П., Ямпольская Ю.А., Федотова Т.К. Динамика физического развития новорожденных Москвы, сроков полового созревания и возраста первородящих женщин (1950–2010-е гг.). Вестник Московского университета. Антропология. 2012;2:103–110.
8. Hermanussen M., Godina E., Ruhli F.J. et al. Growth variation, final height and secular trend. Proceedings of the 17th Aschauer Soiree, 7th November 2009. Homo. 2010;61(4):277–284. DOI: 10.1016/j.jchb.2010.06.001.
9. Hop L.T. Secular trend in size at birth of Vietnamese newborns during the last 2 decades (1980–2000). Asia Pacific J. Clin. Nutr. 2003;12(3):266–270. PMID:14505988.
10. Lukasz K., Inez B. Secular changes of the newborns' body weight and women's body size in Krakow and Poznan (Poland) during last century. Bulletin of Moscow University. Anthropology. 2014;3:55.
11. Вершубская Г.Г., Козлов А.И. Долговременные изменения размеров тела новорожденных Пермского края. Пермский медицинский журнал. 2012;6:97–105.
12. Федотова Т.К., Горбачева А.К. Физическое развитие грудных и новорожденных детей российских городов: секулярная динамика. Вестник Московского университета. Антропология. 2017;2:26–38.
13. Hadzihalilovic J., Halilovic S.H., Brahimaj F. et al. Secular changes of anthropometric parameters in newborns from Gracanica area in the period from 1998 to 2008. Med. Arh. 2009;63(5):267–270. PMID: 20380126.
14. Saari A. Modern methods for auxological screening of growth disorders in children. Published by University of Eastern Finland; 2015.
15. Vuorela N. Body mass index, overweight and obesity among children in Finland. Published by Tampere university press; 2011.
16. Руденко Н.Н., Мельникова И.Ю. Актуальность оценки физического развития детей. Практическая медицина. 2009;7:31–34.
17. Кузмичев Ю.Г., Богомолова Е.С., Калужный Е.А. и др. Информативность региональных и международных стандартов оценки длины и массы тела детей и подростков. Медицинский альманах. 2015;2(37):83–86.
18. Жижин К.С. Медицинская статистика. Ростов-на Дону: Феникс; 2007.

References

1. Vorontsov I.M., Mazurin A.V. Propaedeutics of children's diseases. SPb.: Folio; 2009 (in Russ.).
2. Vorontsov I.M. Patterns of Physical Development of Children and Methods of its Assessment. Leningrad: LPMI; 1986 (in Russ.).
3. Ministry of Health order N514 of 10.08.2017 "On the Procedure for Conducting Preventive Children Medical Examinations" (in Russ.).
4. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S. Preventive Pediatrics: a Guide for Doctors. Moscow: PEDIATR; 2015 (in Russ.).
5. Dedov I.I., Peterkova V.A. Federal Clinical Guidelines for the Management of Children with Endocrine Diseases. Moscow: Practica; 2014 (in Russ.).
6. Baranov A.A., Kuchma V.R. Physical development of children and adolescents of the Russian Federation. Collection of materials (issue VI) M.: Pediatrician; 2013 (in Russ.).
7. Borkovkova N.P., Yampolskaya Yu.A., Fedotova T.K. Dynamics of physical development of newborns in Moscow, terms of puberty and age of first-born women (1950–2010). Vestnik Moskovskogo universiteta. Anthropologia. 2012;2:103–110 (in Russ.).

8. Hermanussen M., Godina E., Ruhli F.J. et al. Growth variation, final height and secular trend. Proceedings of the 17th Aschauer Soiree, 7th November 2009. Homo. 2010;61(4):277–284. DOI: 10.1016/j.jchb.2010.06.001.
9. Hop L.T. Secular trend in size at birth of Vietnamese newborns during the last 2 decades (1980–2000). Asia Pacific J. Clin. Nutr. 2003;12(3):266–270. PMID:14505988.
10. Lukasz K., Inez B. Secular changes of the newborns' body weight and women's body size in Krakow and Poznan (Poland) during last century. Bulletin of Moscow University. Anthropology. 2014;3:55.
11. Vershubskaya G.G., Kozlov A.I. Long-term changes in body size of newborns from the Perm region. Permskiy meditsinskiy zhurnal. 2012;6:97–105 (in Russ.).
12. Fedotova T.K., Gorbacheva A.K. Physical development of infants and newborns in Russian cities: secular dynamics. Vestnik Moskovskogo universiteta. Antropologiya. 2017;2:26–38 (in Russ.).
13. Hadzihalilovic J., Halilovic S.H., Brahimaj F. et al. Secular changes of anthropometric parameters in newborns from Gracanica area in the period from 1998 to 2008. Med. Arh. 2009;63(5):267–270. PMID: 20380126.
14. Saari A. Modern methods for auxological screening of growth disorders in children. Published by University of Eastern Finland; 2015.
15. Vuorela N. Body mass index, overweight and obesity among children in Finland. Published by Tampere university press; 2011.
16. Rudenko N.N., Melnikova I. Yu. The Relevance of Estimation of Physical Development of Children. Prakticheskaya meditsina. 2009;7:31–34 (in Russ.).
17. Kuzmichev Y.G., Bogomolova E.S., Kalyuzhny E.A. et al. Informativity of Regional and International Standards for the Evaluation of Length and Body Weight of Children and Adolescents. Meditsinskiy al'manakh. 2015;2(37):83–86 (in Russ.).
18. Zizin K.S. Medical statistics. Rostov-na-Donu; Feniks; 2007 (in Russ.).

Сведения об авторах:

Сахно Лариса Викторовна — к.м.н., ассистент кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура, ORCID iD 0000-0002-6818-6695;

Ревнова Мария Олеговна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура, ORCID iD 0000-0002-3537-7372;

Колтунцева Инна Викторовна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура, ORCID iD 0000-0002-4327-1260;

Мишкина Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура, ORCID iD 0000-0001-5498-6061;

Гайдук Ирина Михайловна — д.м.н., профессор кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура, ORCID iD 0000-0003-3633-4662;

Баирова Светлана Вадимовна — к.м.н., доцент кафедры поликлинической педиатрии им. акад. А.Ф. Тура, ORCID iD 0000-0001-5125-1094.

ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.

Контактная информация: Гайдук Ирина Михайловна, e-mail: sheveluk@inbox.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 31.03.2019.

About the authors:

Larisa V. Sahno — MD, PhD, assistant of Acad. A.F. Tur Department of Outpatient Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-6818-6695;

Mariya O. Revnova — MD, PhD, Head of Acad. A.F. Tur Department of Outpatient Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-3537-7372;

Inna V. Koltunceva — MD, PhD, associate professor of Acad. A.F. Tur Department of Outpatient Pediatrics, ORCID iD 0000-0002-4327-1260;

Tat'yana V. Mishkina — MD, PhD, associate professor of Acad. A.F. Tur Department of Outpatient Pediatrics, ORCID iD 0000-0001-5498-6061;

Irina M. Gajduk — MD, PhD, Professor of Acad. A.F. Tur Department of Outpatient Pediatrics, ORCID iD 0000-0003-3633-4662;

Svetlana V. Bairova — MD, PhD, associate professor of Acad. A.F. Tur Department of Outpatient Pediatrics, ORCID iD 0000-0001-5125-1094.

St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya str., 194100, St. Petersburg, Russian Federation.

Contact information: Irina M. Gajduk, e-mail: sheveluk@inbox.ru. **Financial Disclosure:** author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 31.03.2019.

Для детей
с **6** месячного возраста
и для взрослых

Дышите глубже!
Живите ярче...

Создан для небулайзерной терапии*:

- ✓ Бронхиальной астмы
- ✓ Хронической обструктивной болезни легких
- ✓ Стенозирующего ларинготрахеита (ложного крупа)

**Будесонид.
Суспензия**

для ингаляций дозированная,
0,25 мг/мл ампулы по 2 мл №20, №60;
0,5 мг/мл ампулы по 2 мл №20, №60.

Буденит Стери-Неб

- Высокий профиль стерильности с 3-ступенчатой системой «горячего запечатывания»**
- Готов к использованию без разведения*
- До 20% доступнее оригинального препарата***



Отпускается по рецепту. Перед применением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Буденит Стери-Неб
РУ № АСР-004200/10.

** Bradley, A., Probert, S., Sinclair, C.S., and Tallentire, A., Airborne Microbial Challenges of Blow-Fill-Seal Equipment: A case study, PDA J. Pharm. Technol., July/Aug., (1990).

*** Зарегистрированные цены на сайте grls.rosminzdrav.ru. Сентябрь 2017.
Реклама.

Россия,
115054, Москва, ул. Валовая, д. 35
Тел.: +7 495 644-22-34, факс: +7 495 644-22-35
www.teva.ru

teva

Введение

Перинатальные поражения центральной нервной системы являются самой частой причиной неврологических заболеваний раннего детского возраста и инвалидности с детства. Цель перинатологии — не просто сохранить жизнь ребенку, а сделать ее социальной и полезной для общества, полноценной, приносящей радость семье и самому ребенку.

Для решения этих задач идет постоянный процесс изучения и наращивания практического опыта в деле снижения частоты и тяжести повреждающих мозг ребенка перинатальных факторов. В мировой медицине существует 4 направления в этой работе:

1. Повышение качества ведения беременности, контроль за состоянием плода и своевременная коррекция нарушений.
2. Оптимизация ведения родов для уменьшения возможной интранатальной асфиксии как основного фактора неблагоприятного влияния на мозг новорожденного.
3. Оказание своевременной неонатальной помощи младенцу любого гестационного возраста; использование «золотого часа»; проведение своевременных реанимационных мероприятий; проведение пролонгированного лечения.
4. Восстановительное лечение в постнеонатальном периоде для уменьшения последствий поражения мозга и снижения риска инвалидности.

До выписки из неонатального стационара ребенок получает терапию, направленную на улучшение мозгового кровообращения, устранение метаболических нарушений, вызванных гипоксией/ишемией. Однако в постнеонатальном периоде врач может столкнуться с последствиями перенесенного состояния. В зависимости от тяжести поражения эти изменения могут быть видны сразу или обнаружиться позднее — это определяет тактику ведения. В случае отсроченных проявлений, согласно мировым данным, лечение следует проводить при появлении или выявлении признаков неблагополучия. Профилактическое лечение в данной ситуации не несет значимой пользы, но может иметь негативные последствия, поскольку любое лекарственное средство, тем более проникающее в центральную нервную систему, может оказать неожиданное влияние на формирование нервной системы в целом.

Алгоритм действий врача в постнеонатальном периоде при ведении ребенка, перенесшего перинатальную гипоксию/ишемию

При первом осмотре ребенка проводится **оценка факторов риска**: анализ анамнеза; ретроспективное определение наличия и степени тяжести перенесенной гипоксии/ишемии по шкале Апгар; наличие кислородной поддержки и ее длительности, самостоятельного сосания и прибавки массы тела; анализ результатов нейровизуализирующих обследований, а также проведенной терапии в остром периоде и ответа на нее ребенка

Методы нейровизуализации, в частности нейросонография (НСГ), являются дополнительными и выполняются, если есть показания к их проведению в постнеонатальном периоде. Такими показаниями является не анамнез ребенка, а появление отклонений в приросте навыков, резкое ухудшение состояния и неврологического статуса. Методы нейровизуализации используются для уточнения диагноза при наличии клинических симптомов неблагополучия. При их отсутствии выявленные особенности картины на НСГ не имеют клинической значимости и не требуют медикаментозного лечения

Определение условного индивидуального фактора риска реализации той или иной степени тяжести перинатального поражения.
Индивидуальное прогностическое значение относительно, особенно у недоношенных детей

Клиническая оценка состояния ребенка, включая совокупность факторов: физическое развитие; вскармливание; соматические параметры; неврологический статус по соответствующей шкале (например, по шкале ИНФАНИБ); прирост психомоторных навыков (обязательно по специализированным шкалам оценки) для количественной оценки статуса и активных умений ребенка в соответствии с возрастом (для недоношенных – скорректированным возрастом)

По параметрам неврологического статуса, приросту психомоторных навыков **ребенок соответствует своему фактическому или скорректированному возрасту**

На данном этапе лечебные мероприятия не требуются. Общий режим и уход

Положительная динамика прироста функций относительно возраста ребенка

Лечебные мероприятия не требуются. Общий уход. Консультирование родителей по занятиям с ребенком дома

По параметрам неврологического статуса отклонений нет, однако при оценке прироста психомоторных навыков отмечается **отставание в приросте** доречевых и когнитивных **функций**

Консультирование родителей по домашним занятиям с ребенком, направленным на развитие тех параметров, которые имеют относительную задержку

Контроль через 1 мес.

Прирост когнитивных и доречевых функций **отсутствует или минимален**

Показано медикаментозное лечение

У ребенка отмечаются нарушения в неврологическом статусе и **задержка прироста** навыков по всем параметрам развития

Комплексная реабилитация: медикаментозное лечение в сочетании с методами физической терапии – массаж общий и специализированный, сенсорная стимуляция, ЛФК, физиопроцедуры

Медикаментозная терапия имеет ограничения в связи с тем, что, несмотря на длительные поиски эффективных средств стимуляции нервной системы на первом году жизни, все еще не существует препаратов, имеющих уровень доказательности А.

Препаратами первого выбора являются наиболее безопасные средства, обладающие наименьшими побочными эффектами и не вызывающие болевых ощущений при введении, т. е. пероральные средства в детских формах выпуска.

Наиболее патогенетически обоснованным и отвечающим вышеуказанным требованиям может считаться препарат на основе гопантеновой кислоты **Пантогам® сироп**, который рассматривается в качестве препарата первого ряда. **Пантогам®** влияет на ГАМК и дофаминовый обмен и стимулирует анаболические процессы в нейрональных клетках. Эффект достигается при длительном применении – не менее 60 дней. Первые симптомы улучшения наблюдаются через 14 дней от начала терапии. Контроль эффективности по скорости прироста психомоторных навыков рекомендуется проводить через 30, 60 и 90 дней.

Фармакотерапия детей с перенесенным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС: результаты исследования¹

Пациенты и методы:

- 90 детей обоего пола в возрасте 6–12 мес., рожденных недоношенными (гестационный возраст – 32–36 нед.), с задержкой психомоторного развития вследствие перенесенного гипоксически-ишемического поражения ЦНС, имеющие показания к применению ноотропных препаратов и находящиеся на амбулаторном или стационарном лечении.
- Рандомизация в 2 группы по 45 пациентов: группа Пантогам® (стандартная терапия + Пантогам®), группа плацебо (стандартная терапия + плацебо).
- Обследование в 0-й и 67-й дни по Шкале психомоторного развития Гриффитс (Griffiths Mental Development Scales) для детей от рождения до 2 лет с оценкой двигательной активности, лично-социальной сферы, слуха и речи, зрительно-моторной координации, действий с предметами.
- Продолжительность терапии – 67 дней, суточная доза препарата Пантогам® сироп – 30–50 мг/кг, разделенная на 2 приема.

Результаты:

- Изменение общего показателя психомоторного развития GQ по Шкале Гриффитс в группе Пантогам® (у 63,6% пациентов) значимо превысило аналогичный показатель в группе плацебо (36,4%, $p=0,021$) (рис. 1).
- Значимое сокращение отставания в развитии в двух сферах («Личностно-социальная» и «Манипуляции с предметами»), а также тенденция к уменьшению отставания в трех остальных сферах («Двигательная активность», «Слух и речь», «Зрительно-моторная координация») в группе Пантогам® (рис. 2).

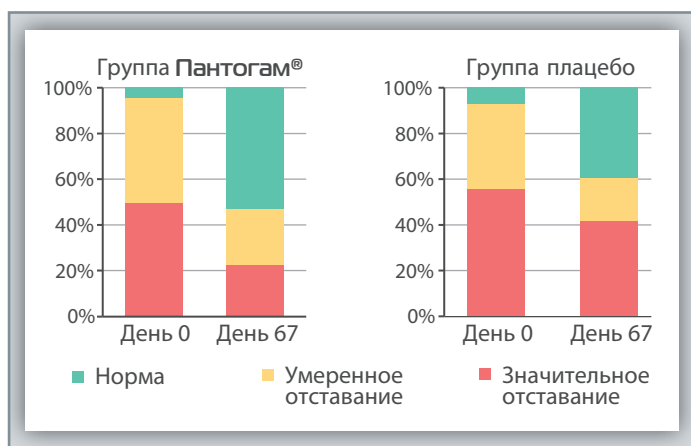


Рис. 1. Общий показатель возрастного развития (по Шкале Гриффитс): сумма баллов по всем 5 показателям психомоторного развития

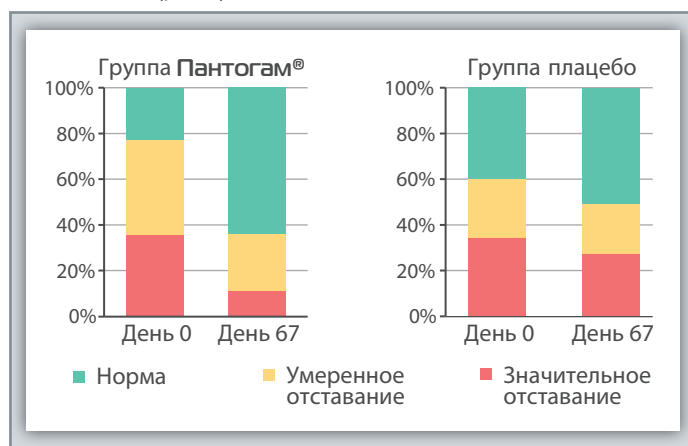


Рис. 2. Показатель возрастного развития (по Шкале Гриффитс) по шкале «Слух и речь»: оцениваются слух и речь, т. е. когнитивное и предречевое развитие ребенка

- При градации общего показателя психомоторного развития (значительное, умеренное отставание, диапазон нормы) до и после проведенного лечения в группе Пантогам® число пациентов со значительным отставанием в развитии существенно уменьшилось (29,5%) по сравнению с группой плацебо (41,9%).
- В группе плацебо ни в одной из сфер не было обнаружено значимого уменьшения в отставании в развитии, хотя в двух сферах имело место тенденция к нему.
- Подтверждено, что Пантогам® имеет благоприятный профиль безопасности, сопоставимый с плацебо (рис. 3).

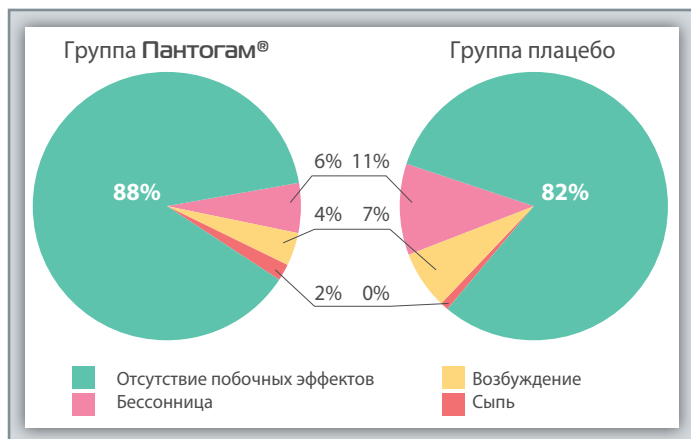


Рис. 3. Переносимость препарата Пантогам® сироп в суточной дозе 30–50 мг/кг массы тела в сутки



www.pantogam.ru



¹ Заваденко Н.Н., Гузева В.И., Гайнетдинова Д.Д. и др. Фармакотерапия задержки психомоторного развития у детей 6–12 мес., рожденных недоношенными и перенесших гипоксически-ишемическое поражение головного мозга (двойное слепое сравнительное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019;119(10):1–20. DOI: 10.17116/jnevro20191191011.

Роль метаболической энерготропной поддержки в профилактике риска развития инфекции мочевыделительной системы у детей

Г.М. Летифов¹, Е.П. Кривоносова¹, Ф.Х. Аушева²

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²ГБУ «РКПЦ», Назрань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: дать патогенетическое обоснование эффективности применения энерготропного препарата Элькар® (левокарнитин) у новорожденных и детей раннего возраста для профилактики риска развития инфекции мочевыделительной системы (ИМВС).

Материал и методы: обследованы 50 новорожденных доношенных детей из группы риска развития ИМВС первых 5 дней жизни и в анамнезе до 3 лет (20 мальчиков и 30 девочек), рожденных от матерей с анемией II–III степени и синдромом вегетативной дисфункции со стойкой гипотонией, и 30 практически здоровых детей того же возраста (10 мальчиков и 20 девочек). Дети из группы риска распределены в 2 подгруппы. Подгруппа А (21 ребенок) получала комплекс базисной профилактики: санацию хронических очагов инфекции, профилактику нарушения микробиоты кишечника, витаминотерапию. Подгруппа В (29 детей) в дополнение к комплексу базисной профилактики получала препарат Элькар® (левокарнитин) 30% раствор: новорожденные — по 2–3 капли 2 р./сут, дети до 3 лет — по 4 капли 3 р./сут. Дети получали данную терапию ежегодно по 2 курса длительностью 1 мес. в течение 3 лет. Определяли размеры почек и оценивали внутривисцеральный кровоток в первые 5 дней жизни, а также в динамике 1 раз в 6 мес. до 3 лет. Система свободнорадикального окисления в указанные периоды изучалась методом хемолуминесценции (ХЛ) сыворотки крови в системе H_2O_2 -люминал.

Результаты исследования: в подгруппе А отмечено снижение в анамнезе показателей ХЛ крови — высоты быстрой вспышки ($H=60,14\pm 3,33$ мм) и светосуммы свечения ($Sm=460,7\pm 27,41$ отн. ед. $\times 10^4$) ($p<0,01$, $p<0,001$). Однако в 76% случаев они не достигли уровня данных у практически здоровых детей. В подгруппе В показатели ХЛ в анамнезе у всех детей не отличались от данных в контрольной группе ($H=47,76\pm 2,73$ мм, $Sm=376,5\pm 18,0$ отн. ед. $\times 10^4$, $p>0,05$).

Заключение: у детей группы риска выявлено отставание роста почек и обеднение внутривисцерального кровотока в периоде новорожденности и в анамнезе по сравнению со здоровыми детьми. Применение энерготропного препарата Элькар® приводит к улучшению внутривисцерального кровотока в 75% случаев и увеличению роста почек в 80% случаев.

Ключевые слова: дети, новорожденные, инфекция мочевыделительной системы, окислительный стресс, энерготропные препараты, левокарнитин, Элькар.

Для цитирования: Летифов Г.М., Кривоносова Е.П., Аушева Ф.Х. Роль метаболической энерготропной поддержки в профилактике риска развития инфекции мочевыделительной системы у детей. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):340–345.

Energotropic agents are important to prevent urinary tract infections in children

G.M. Letifov¹, E.P. Krivonosova¹, F.Kh. Ausheva²

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Republican Clinical Perinatal Center, Nazran, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to provide pathogenic basis for the efficacy of levocarnitine (Elcar®), energotropic agent, in infants and young children to prevent urinary tract infections.

Patients and Methods: 50 full-term at-risk infants in the first 5 days of life who were followed up to 3 years (20 boys and 30 girls) born from mothers with anemia stage 2–3 and vegetative dysfunction as well 30 age-matched healthy children (10 boys and 20 girls) were enrolled in the study. At-risk children were divided into 2 subgroups. In subgroup A ($n=21$), complex basis prophylaxis (i.e., sanitation of chronic infections, prevention of microbiota disorders, vitamin therapy) was performed. In subgroup B ($n=29$), 30% Elcar® (2–3 drops twice daily in infants and 4 drops thrice daily in children under 3 years old) was prescribed in addition to the complex basis prophylaxis. Children received this therapy every year for 2 courses lasting 1 month for 3 years. Kidney sizes and renal blood flow were evaluated in the first 5 days of life and every 6 months up to 3 years. Free radical oxidation system was assessed by serum chemiluminescence of luminol- H_2O_2 system.

Results: in subgroup A, blood chemiluminescence, i.e., the height of rapid flash ($H=60.14\pm 3.33$ mm) and light sum ($Sm=460.7\pm 27.41$ relative units $\times 10^4$), reduced in catamnesis ($p<0.01$ and $p<0.001$, respectively) but did not achieve the levels in healthy children in 76% of cases. In subgroup B, blood chemiluminescence parameters were similar to these ones in the control group ($H=47.76\pm 2.73$ mm, $Sm=376.5\pm 18.0$ relative units $\times 10^4$; $p>0.05$).

Conclusion: *in at-risk infants, kidney growth delay and poor renal blood flow were demonstrated as compared with healthy children. Elcar® improves renal blood flow in 75% of cases and kidney growth in 80% of cases.*

Keywords: *children, infants, urinary tract infections, oxidative stress, energotropic agents, levocarnitine, Elcar.*

For citation: *Letifov G.M., Krivososova E.P., Ausheva F.Kh. Energotropic agents are important to prevent urinary tract infections in children. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):340–345.*

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время инфекция мочевыделительной системы (ИМВС) остается распространенной патологией у детей раннего возраста.

Известно, что наиболее частыми этиологическими факторами, повреждающими почки у новорожденных, являются гипоксия и массивная инфекция, имеющие место в различных периодах развития плода и ребенка.

Сопутствующие соматические заболевания и осложнения беременности в виде анемии, синдрома вегетативной дисфункции (СВД), гестационного или предшествующего пиелонефрита самостоятельно или в сочетании друг с другом вызывают тканевую гипоксию органов плода с формированием морфологических изменений на клеточном уровне и развитием мембранной патологии [1], в т. ч. с отклонением от нормы гистогенеза почек, проявляющегося гипоплазией нефрона [2], отставанием роста и дифференцировки тубулоинтерстициальных структур [3]. При микробно-воспалительных заболеваниях мочевыделительной системы эти состояния становятся ведущими факторами прогрессирования патологического процесса в тубулоинтерстициальной ткани, а внутрипочечные гемодинамические нарушения, факторы патогенности микроорганизмов усиливают локальные процессы перекисного окисления липидов и нарушение стабильности цитомембран, способствуя повышенной адгезии уропатогенов [3, 4].

Ключевыми физиологическими процессами, обеспечивающими энергией нормальное функционирование всех органов и систем организма, являются окислительно-восстановительные реакции. Эти реакции, протекающие в митохондриях, сопряжены с естественным образованием свободных радикалов. В физиологических условиях свободные радикалы, обладающие прооксидантной активностью, при альтернативном взаимодействии с антиоксидантами принимают участие в регуляции клеточных процессов, обеспечении бактерицидного эффекта, активации иммунных реакций лимфоцитов, формировании противовоспалительного системного и локального ответа [5, 6]. С учетом этих данных весьма актуальным становится изучение эффективности энерготропной метаболической поддержки у новорожденных и детей раннего возраста, имеющих анамнестические, локальные и сопутствующие факторы нарушения окислительно-восстановительных реакций и риск развития инфекционной патологии. На российском рынке в настоящее время для энерготропной терапии наиболее широко используется лекарственный препарат L-карнитина отечественной разработки — Элькар® (международное непатентованное наименование — левокарнитин), который представляет собой водный раствор L-карнитина 300 мг/мл для приема внутрь (ООО «ПИК-ФАРМА») [6].

Использование Элькара у детей с рефлюкс-нефропатией и интерстициальным нефритом на ранних стадиях предрезлюкс-нефропатии в течение 4 мес. позволило от-

метить увеличение размеров почек через год на 36–39%, что свидетельствовало о замедлении формирования нефросклероза [7].

Несмотря на многочисленные работы по изучению эффективности метаболической терапии с применением препаратов L-карнитина в педиатрической практике при различных заболеваниях и патологических состояниях [6, 8–11], сведения о его использовании у детей с целью профилактики возникновения и развития ИМВС довольно ограничены [3, 7, 11].

Цель исследования: дать патогенетическое обоснование эффективности применения энерготропного препарата Элькар® (левокарнитин) у новорожденных и детей раннего возраста для профилактики риска развития ИМВС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 50 новорожденных доношенных детей первых 5 дней жизни и в анамнезе до 3 лет (20 мальчиков и 30 девочек) группы риска развития ИМВС, рожденных от матерей с анемией II–III степени и СВД со стойкой гипотонией во время беременности. Группу сравнения составили 30 практически здоровых детей того же возраста (10 мальчиков и 20 девочек), родившихся от матерей с нормально протекавшей беременностью.

С целью определения степени влияния СВД с гипотонией и анемией беременных на рост почек и почечную гемодинамику нами методом ультразвукового исследования (УЗИ) с цветным доплеровским картированием (ЦДК) определялись размеры почек и параметры внутрипочечного кровотока у новорожденных и детей раннего возраста. УЗИ проводили новорожденным в первые 5 дней жизни, а также в динамике 1 раз в 6 мес. до 3 лет на аппарате «ALOKA SSD-1700» (Hitachi, Япония) в В-режиме, точность вывода на экран $\pm 5\%$. Использовался конвексный датчик UST-990-5 с частотой 5 МГц.

В группу риска были включены новорожденные дети, у которых внутриутробно этими же методами определялись отставание роста почек и нарушение внутрипочечного кровотока.

Система свободнорадикального окисления (СРО) изучалась у детей в период новорожденности и далее в анамнезе в первые 3 года жизни методом хемолюминесценции (ХЛ) в системе H_2O_2 -люминал. Регистрировали высоту быстрой вспышки (Н) в мм, показывающую состояние уровня СРО, и светосумму свечения (Sm), отражающую состояние уровня перекисного окисления липидов (ПОЛ) в течение 500 с, дискретно по 100 с. Повышение этих показателей у детей группы риска расценивали как усиление ПОЛ, приводящее к нарушению стабильности цитомембран и к риску развития ИМВС.

Отбор детей группы риска развития ИМВС на энерготропную поддержку и на комплекс базисной профилактики проводили путем рандомизированной выборки (в зара-

Таблица 1. Динамика показателей ХЛ сыворотки крови у детей при различных методах профилактики риска развития ИМВС**Table 1.** Changes in serum chemiluminescence in children depending on the method of urinary tract infection prevention

Показатель Parameter		Группа риска развития ИМВС At-risk infants			Здоровые дети Healthy children
		Исходные данные At baseline	Подгруппа А Subgroup A	Подгруппа В Subgroup B	
Н, мм	n	50	21	29	30
	n1	42	13	2	–
	q	0,84	0,61	0,07	–
	M±m	83,56±5,52	60,14±3,33	50,21±2,22	47,76±2,73
	p	<0,05 ¹	<0,01 ²	<0,05 ^{2,3}	–
Sm, отн. ед. ×10 ⁴	n	50	21	29	30
	n1	46	16	9	–
	q	0,92	0,76	0,31	–
	M±m	525,5±12,93	460,7±27,41	386,6±23,97	376,5±18,0
	p	<0,05 ¹	<0,05 ²	<0,05 ^{2,3}	–

Примечание. Н – высота быстрой вспышки, Sm – светосумма, n – количество наблюдений, n1 – количество наблюдений, превышающее показатели у здоровых детей, q – частота случаев (n1) по отношению к количеству наблюдений (n), принятому за 1,0, p – достоверность разницы показателей: ¹ – исходных данных у группы риска по сравнению со здоровыми детьми, ² – подгруппы А и В по сравнению с исходными данными, ³ – между подгруппой А и В в катамнезе.

Note. H – the height of rapid flash, Sm – light sum, n – number of observations, n1 – number of observations greater than the parameters in healthy children, q – the rate of cases (n1) with respect to the number of observations (n) considered as 1.0, p – the significance of differences between: ¹ – baseline parameters in at-risk group as compared with healthy children, ² – subgroups A and B as compared with baseline parameters, ³ – subgroups A and B in catamnesis.

нее приготовленных конвертах указывался номер группы) после информированного согласия родителей.

При этом из 50 детей группы риска 21 ребенок (подгруппа А) получал комплекс базисной профилактики, включавший: санацию хронических очагов инфекции; по показаниям профилактику нарушения микробиоты кишечника пробиотическими пищевыми добавками; профилактику инфекции наружных половых органов (вульвита у девочек, баланопостита у мальчиков) общепринятыми методами гигиены; назначение поливитаминного препарата с годовалого возраста в неблагоприятные сезоны года. А 29 детям (подгруппа В) к комплексу базисной профилактики добавили препарат Элькар® (левокарнитин).

Элькар® 30% раствор дети получали в периоде новорожденности в первой половине дня по 2–3 капли 2 р./сут за 30 мин до кормления. В первые 3 года жизни Элькар® назначался по 4 капли (75 мг) 3 р./сут. Дети получали данную терапию ежегодно по 2 курса в течение 3 лет начиная с периода новорожденности. Указанный режим энерготропной поддержки назначался в средних профилактических дозах.

В динамике наблюдения и в катамнезе в подгруппах А и В проводилось УЗИ основных параметров внутрипочечного кровотока и роста почек с целью оценки влияния энерготропного препарата Элькар® на указанные показатели, являющиеся ведущими в формировании преморбидного фона со стороны тубулоинтерстициальной ткани почек.

При статистической обработке материала в группах, где было менее 100 случаев, использовался расчетный показатель q – частота отклонений от общего числа случаев, принятого за 1,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наблюдение детей подгруппы А, получавших комплекс базисной профилактики формирования преморбид-

ного фона и присоединения ИМВС, позволило отметить достоверное снижение в катамнезе показателей ХЛ крови – высоты быстрой вспышки (H=60,14±3,33 мм) и светосуммы свечения (Sm=460,7±27,41 отн. ед. × 10⁴) (p<0,01, p<0,001), что свидетельствует в пользу снижения выраженности свободнорадикального окисления и усиления параметров антиоксидантной защиты (табл. 1). Вместе с тем в этой подгруппе в 76% случаев уровень указанных показателей превышал данные практически здоровых детей.

В подгруппе В на фоне приема препарата Элькар® была отмечена нормализация показателей ХЛ (высота быстрой вспышки и светосумма свечения) и выявлена достоверная разница (p<0,05) по сравнению с данными в подгруппе А. Так, высота быстрой вспышки и светосумма свечения у детей, получавших Элькар®, практически не отличались от данных здоровых детей.

Результаты наших исследований показали, что у детей группы риска развития ИМВС, рожденных от матерей с анемией и СВД, в катамнезе в 42% случаев сохраняется сниженный внутрипочечный кровоток, что, по-видимому, подтверждает длительное неблагоприятное воздействие гипоксии на интратенальный кровоток плода и новорожденного и сохранение ее патологического влияния у детей раннего возраста [3].

С учетом этих данных нами было изучено состояние внутрипочечного кровотока методом УЗИ и ЦДК у детей группы риска на фоне профилактики риска развития ИМВС (подгруппы А и В). При этом у новорожденных и при обследовании в катамнезе до 3 лет состояние внутрипочечного кровотока оценивали в сравнении с нормативными данными для данного возраста. Частота случаев снижения внутрипочечного кровотока в обследуемых группах А и В после базисной профилактики и энерготропной поддержки представлена в таблице 2.

Обследование здоровых детей, родившихся от матерей с неосложненной беременностью, позволило установить размеры почек для детей раннего возраста. Возрастные

Таблица 2. Частота случаев снижения почечного кровотока у новорожденных и детей в катамнезе при различных методах профилактики риска развития ИМВС

Table 2. The rate of reduced renal blood flow in infants and children in catamnesis depending on the method of urinary tract infection prevention

Изменение кровотока Changes in blood flow	Почки Kidneys	Подгруппа А Subgroup A				Подгруппа В Subgroup B			
		Исходные данные At baseline (n=21)		В конце наблюдения At the end of observation (n= 21)		Исходные данные At baseline (n=29)		В конце наблюдения At the end of observation (n= 29)	
		абс. / abs.	q±m	абс. / abs.	q±m	абс. / abs.	q±m	абс. / abs.	q±m
Снижение Decrease	правая right	5	0,23±0,05	5	0,23±0,09	7	0,24±0,05	3	0,1±0,05*
	левая left	3	0,10±0,04	2	0,14±0,07	3	0,10±0,05	1	0,03±0,03*
	обе почки both kidneys	2	0,09±0,05	2	0,09±0,06	5	0,17±0,06	3	0,10±0,05*
	итого total	10	0,48±0,07	10	0,47±0,10	15	0,52±0,10	7	0,24±0,07*
Без изменений No changes	обе почки both kidneys	11	0,52	11	0,52	14	0,48	22	0,75

Примечание. q – частота отклонений от общего количества в группе, принятого за 1.0, * p<0,05 – достоверность изменения кровотока в подгруппах А и В в катамнезе в конце профилактики и энерготропной поддержки.

Note. q – the rate of deviations from the total number in a group considered as 1.0, * p<0.05, the significance of blood flow changes in subgroups A and B in catamnesis by the end of prophylaxis and energotropic therapy.

ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского»
Кафедра педиатрии



Расписание на сайте eventumc.com

Eventum Medical Consulting **EMC**

+7 (499) 130 25 20
info@eventumc.com
eventumc.com

параметры почек у здоровых детей 3 лет: длина правой почки $65,63 \pm 1,28$ мм, переднезадний размер $27,07 \pm 0,68$ мм; длина левой почки $67,52 \pm 1,0$ мм, переднезадний размер $27,03 \pm 0,68$ мм.

Полученные данные показали, что дети группы риска, развивавшиеся внутриутробно под влиянием хронической гипоксии, продолжали испытывать на себе ее патологическое влияние длительное время после рождения. При этом размеры их почек были меньше на 4–5 мм по длине и на 2,0–3,5 мм по переднезаднему размеру.

Комплекс базисных мероприятий в подгруппе А не привел к достоверному ($p > 0,05$) изменению изучаемых параметров роста почек. В этой подгруппе максимальные среднестатистические показатели длины ($59,52 \pm 1,48$ мм) и переднезаднего размера ($24,38 \pm 0,54$ мм) почек достоверно ($p < 0,001$) отставали от аналогичных данных в группе здоровых детей, и частота случаев, имеющих сниженный внутрипочечный кровоток, осталась безизменения (47%).

УЗИ-мониторинг размеров почек у детей группы риска, получавших сочетанную базисную профилактику и Элькар® (подгруппа В), показал, что изучаемые параметры роста почек у 80% детей существенно приблизились к данным здоровых детей, что указывало на положительную динамику роста почек.

При наличии предшествующих и сопутствующих факторов риска в 52% случаев нами обнаружено отставание изученных параметров роста почек от возрастных норм, причем использование комплекса базисных подходов не привело к улучшению этих показателей и в катамнезе: высокая частота отклонений некоторых параметров сохранялась. Так, переднезадний размер правой почки отставал у большинства (80%) детей подгруппы А на фоне проведения базисной профилактики.

В подгруппе В, где проводилась энерготропная поддержка с использованием препарата Элькар®, частота случаев отклонения размеров почек от возрастных норм уменьшилась в 2 раза ($q = 0,24 \pm 0,07$, $p < 0,05$), относительно группы, получавшей только комплекс базисных мероприятий ($q = 0,47 \pm 0,10$).

Таким образом, применение в качестве энерготропной поддержки лекарственного препарата левокарнитина — Элькара у детей, родившихся от матерей с анемией и СВД со стойкой гипотонией, привело к нормализации показателей антиоксидантной защиты (по данным ХЛ крови), улучшению кровотока в почечной ткани в 75% случаев и увеличению роста почек в 80% случаев.

Выводы

1. В патогенезе развития преморбидного фона со стороны тубулоинтерстициальной ткани и ИМВС у детей группы риска ведущую роль играет хроническая внутриутробная гипоксия плода, ассоциированная с анемией и СВД со стойкой гипотонией беременных.
2. Хроническая внутриутробная гипоксия плода способствует усилению перекисного окисления липидов, нарушению стабильности цитомембран, снижению внутрипочечного кровотока и отставанию почек в росте у новорожденных детей.
3. Применение энерготропного препарата Элькар® привело к улучшению внутрипочечного кровотока

в 75% случаев и увеличению роста почек в 80% случаев.

4. Полученные нами результаты применения комплекса базисных подходов и энерготропного препарата Элькар® для профилактики риска развития ИМВС у детей свидетельствуют о снижении интенсивности процессов свободнорадикального окисления и усилении антиоксидантной защиты организма.

Источник финансирования/Financial disclosure

Статья опубликована при поддержке ООО «ПИК-ФАРМА».

Литература

1. Гулиев Н.Д., Гараева С.З., Рагимова Ш.Д., Велива Г.М. Антенатальные факторы риска задержки внутриутробного развития ребенка. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;60(5):51–54.
2. Груба В.Ф., Летифов Г.М., Аушева Ф.Х., Беликова Е.Э. Факторы риска перинатального периода по формированию преморбидного фона инфекции мочевой системы у детей. Медицинский вестник Юга России (Приложение). 2012;23–24.
3. Инфекции мочевой системы у детей: Руководство для врачей. Под ред. В.В. Длин, И.М. Османова, О.Л. Чугуновой. М.: Оверлей; 2017.
4. Летифов Г.М., Кривоносова Е.П., Беликова Е.Э., Аушева Ф.Х. Изменения в системе свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты как предиктор персистенции инфекции и прогрессирования пиелонефрита у детей. Оренбургский медицинский вестник (Приложение). 2017;3(19):35–37.
5. Неудакхин Е.В. Патогенетическое обоснование применения энерготропных препаратов при заболеваниях органов мочевой системы у детей. Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2018;2:32–37. DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.68-73.
6. Брин И.Л., Неудакхин Е.В., Дунайкин М.Л. Карнитин в педиатрии: исследования и клиническая практика. М.: Медпрактика-М; 2015.
7. Чугунова О.Л., Думова С.В., Фоктова А.С. и др. Критерии ранней диагностики острого почечного повреждения у глубоко недоношенных новорожденных и возможности терапевтической коррекции. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2015;94(3):8–12.
8. Неудакхин Е.В. Целесообразность использования препаратов карнитина при лечении хронических расстройств питания у детей. Практика педиатра. 2015;2:48–52.
9. Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Сухоруков В.С. и др. Проявления митохондриальной дисфункции у детей с дисплазией соединительной ткани и хроническим гастродуоденитом. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2019; 64 (5):84–90.
10. Морозов С.Л., Длин В.В. Состояние клеточной биоэнергетики у детей с гиперактивным мочевым пузырем. Эффективность энерготропной терапии. РМЖ. 2016;15:1–6.
11. Чугунова О.Л., Шумихина М.В., Думова С.В., Фоктова А.С. Особенности патогенеза, диагностики, течения инфекций органов мочевой системы у новорожденных и детей раннего возраста, возможности терапевтической коррекции. Вестник современной клинической медицины. 2013;6(6):119–128.

References

1. Guliyev N.D., Garaeva S.Z., Ragimova Sh.D., Velieva G.M. Antenatal risk factors of intrauterine development delay. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2015;60(5):51–54 (in Russ.).
2. Gruba V.F., Letifov G.M., Ausheva F. Kh., Belikova E.E. Perinatal risk factors for the formation of premorbid background of urinary tract infection in children. Meditsinskiy vestnik Yuga Rossii (Appendix). 2012;23–24 (in Russ.).
3. Infections of the urinary system in children: A guide for doctors. Ed. V.V. Dlin, I.M. Osmanov, O.L. Chugunova. M.: Overlay; 2017 (in Russ.).
4. Letifov G.M., Krivonosova E.P., Belikova E.E., Ausheva F.H. Harmony in the system of free radical oxidation and antioxidant protection as a predictor of infection persistence and progression of pyelonephritis in children. Orenburgskiy meditsinskiy vestnik (Appendix). 2017;3(19):35–37 (in Russ.).
5. Neudakhin E.V. Pathogenetic justification of the use of energyotropic drugs in diseases of the urinary system in children. Pediatriya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum. 2018;2:32–37 (in Russ.). DOI: 10.26442/2413-8460_2018.2.68-73.
6. Brin I.L., Neudakhin E.V., Dunaikin M.L. Carnitine in Pediatrics: research and clinical practice. M.: Medpraktika-M; 2015 (in Russ.).
7. Chugunova O.L., Dumova S.V., Foktova A.S. et al. Criteria for early diagnosis of acute renal damage in deeply premature infants and the possibility of therapeutic correction. Pediatriya im. G.N. Speranskogo. 2015;94(3):8–12 (in Russ.).
8. Neudakhin E.V. Expediency of using carnitine preparations in the treatment of chronic eating disorders in children. Praktika pediatra. 2015;2:48–52 (in Russ.).
9. Ivanova I.I., Gnusaev S.F., Sukhorukov V.S. et al. Manifestations of mitochondrial dysfunction in children with connective tissue dysplasia and chronic gastroduodenitis. Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii. 2019;64(5):84–90 (in Russ.).
10. Morozov S.L., Dlin V.V. The state of cellular bioenergy in children with an overactive bladder. The effectiveness of energy-stimulating therapy. RMJ. 2016;15:1–6 (in Russ.).
11. Chugunova O.L., Shumikhina M.V., Dumova S.V., Foktova A.S. Features of the pathogenesis, diagnosis, course of infections of the urinary system in newborns and young children, the possibility of therapeutic correction. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny. 2013;6(6):119–128 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Летифов Гаджи Муталибович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой педиатрии и неонатологии, ORCID iD 0000-0002-5094-7599;

¹Кривоносова Екатерина Петровна — к.м.н., ассистент кафедры педиатрии и неонатологии, ORCID iD 0000-0002-4090-3728;

²Аушева Фатима Хавашбагаудиновна — к.м.н., заместитель главного врача по педиатрической службе, ORCID iD 0000-0001-8928-5644.

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29.

²ГБУ «РКПЦ». 368140, Россия, г. Назрань, ул. Бакинская, д. 79.

Контактная информация: Летифов Гаджи Муталибович, e-mail: gmletifov@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.08.2019.

About the authors:

¹Gadzhi M. Letifov — MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, ORCID iD 0000-0002-5094-7599;

¹Ekaterina P. Krivonosova — MD, PhD, Assistant of the Department of Pediatrics and Neonatology, ORCID iD 0000-0002-4090-3728;

²Fatima Kh. Ausheva — MD, PhD, Deputy Head Doctor for Pediatrics, ORCID iD 0000-0001-8928-5644.

¹Rostov State Medical University. 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation.

²Republican Clinical Perinatal Center. 79, Bakinskaya str., Nazran, 368140, Russian Federation.

Contact information: Gadzhi M. Letifov, e-mail: gmletifov@yandex.ru.

Financial Disclosure: no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 11.08.2019.

Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

Элькар® при нарушении функций почек у детей

- 🌈 Оптимизирует образование АТФ в условиях гипоксии-ишемии
- 🌈 Улучшает процессы клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции
- 🌈 Безопасен при длительном применении



Рег. № ЛРС - 006143/10

VI Общероссийская конференция
с международным участием

6–8 февраля 2020 года
Санкт-Петербург



ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству

В научной программе

Общие вопросы

- Новый статус клинических рекомендаций в переходный период 2019–2021 годов.
- Постантибиотиковая эра: что нас ожидает в ближайшем будущем?
- Ранняя выписка из родильного дома: модно или необходимо?
- Критерии назначения антибиотиков — что мы лечим?
- «Не по инструкции»: off-label в педиатрии и неонатологии.

Для неонатологов

- Критерии живорождения. Что главное — вес или срок гестации?
- Внутриутробное инфицирование: каковы критерии постановки диагноза?
- Неонатальный шок: что нового в диагностике и лечении?
- Внутригоспитальная транспортировка: вопрос первостепенной важности.
- Поздний недоношенный: почему нельзя относиться как к «почти здоровому»?
- Ребёнок, родившийся со ЗВУР. Может ли стандартизация фетометрии кардинально решить проблему?
- Профилактическая антибиотикотерапия — когда имеет смысл?
- Неонатальные судороги: дифференцированный диагноз — индивидуализированное лечение.

А также школы, мастер-классы, дискуссии,
круглые столы и многое другое...

+7 (499) 346 3902

info@praesens.ru

praesens.ru

Место проведения

Отель «Санкт-Петербург»
(Пироговская набережная, д. 5/2)

Для педиатров

- Новорождённый выписан из роддома. Что изменилось в правилах патронажа?
- Корь: новый вызов российскому здравоохранению.
- Синдром внезапной детской смерти: сравнение российских и мировых рекомендаций.
- Почему дети не едят? «Разбор полётов» с ведущим экспертом.
- Инфекции мочевых путей у детей: обзор клинических рекомендаций.
- Ранний детский аутизм. Что нужно знать о нём педиатру?
- Поликлиническая пульмонология. Освежающий курс профессорских лекций.
- Пищевая аллергия как бич современной педиатрии: что предпринять?
- Ожирение у детей как болезнь цивилизации.



Комплексные фитовитаминные препараты в лечении острых респираторных инфекций

В.М. Делягин

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Острые респираторные инфекции (ОРИ) верхних дыхательных путей, преимущественно вирусные, — наиболее частые инфекционные заболевания детей и взрослых с достаточно типичной тропностью и сезонностью. Высокая частота ОРИ у детей обусловлена большим числом контактов детей после выхода из узкого семейного окружения и незрелостью врожденного иммунитета. В общем спектре патологии органов дыхания на ОРИ верхних дыхательных путей приходится, в зависимости от возрастной группы, 67–84%. Несмотря на то, что в подавляющем большинстве случаев это самозавершающиеся заболевания, они способны существенно сказаться на состоянии ребенка и его семьи. Многообразие возможных возбудителей, вариабельность клинической картины, частые случаи самостоятельного выздоровления, рост числа антибиотикорезистентных штаммов, неоправданность назначения антибиотиков при вирусных инфекциях, вероятность побочных эффектов при лечении вирусных инфекций антибиотиками широкого спектра действия оправдывают обращение к комплементарной и альтернативной терапии. Современная фито- и витаминотерапия способна оказать не только симптоматический, но и иммуномодулирующий эффект. Среди таких средств — KidZ сироп с алтеем и подорожником, облегчающий сухой, влажный и ночной кашель. Содержащиеся в его составе витамин С, алтей, подорожник, ромашка и тимьян могут оказывать обезболивающее, противовоспалительное, успокаивающее и мягкое иммуномодулирующее действие.

Ключевые слова: дети, заболевания дыхательной системы, вирусные инфекции, витамины, траволечение.

Для цитирования: Делягин В.М. Комплексные фитовитаминные препараты в лечении острых респираторных инфекций. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):347–350.

Complex phyto-vitamin drugs for acute respiratory infections

V.M. Delyagin

Dmitry Rogachev State National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Acute respiratory infections (ARI) of the upper respiratory tract (in general, viral) are the most common infectious disorders both in children and adults characterized by typical tropism and seasonality. High rate of ARI in children is accounted for by more contacts of children after leaving family circle and as well as immaturity of innate immunity. ARI of the upper respiratory tract account for 67% to 84% of respiratory disorders (depending on the age group). Despite the fact that ARI are mostly self-limiting, sometimes they affect child's health and the parents greatly. A variety of pathogens, variable clinical manifestations, self-limitation, a growing number of resistant strains, unnecessary prescription of antibiotics for viral infections, and the risk of adverse reactions when treating viral infections with broad-spectrum antibiotics justify complementary and alternative treatment. Modern phytotherapy and vitamins relieve symptoms and provide immunomodulatory effects. KidZ syrup with Althaea and plantain improving dry and productive cough as well coughing at night is recommended. Vitamin C, Althaea, plantain, chamomile, and thyme provide analgesic, anti-inflammatory, sedative, and mild immunomodulatory effects.

Keywords: children, respiratory diseases, viral infections, vitamins, herbal remedies.

For citation: Delyagin V.M. Complex phyto-vitamin drugs for acute respiratory infections. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):347–350.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Инфекции верхних дыхательных путей, острые респираторные инфекции (ОРИ), преимущественно вирусные, — наиболее частые инфекционные заболевания с достаточно типичной тропностью и сезонностью. Высокая частота респираторных инфекций у детей младшего возраста объясняется резко возрастающим числом их контактов после выхода из узкого семейного окружения и незрелостью врожденного иммунитета [1]. В дальнейшем определяющим фактором заболеваемости остается частота контактов. Чем больше контактов (мегаполис, детский сад и школа), тем выше вероятность инфицирования возбу-

телем и выше показатель заболеваемости респираторными инфекциями. Существует более 200 видов вирусов, вызывающих респираторные инфекции. Риновирус (вариант пикорнавируса) — самый частый возбудитель ОРИ — насчитывает почти сотню серотипов, аденовирус — не менее 51. Нередко у пациентов выявляются 2 и более видов вирусов. Возможно и бактериальные возбудители [2].

Число случаев ОРИ у здорового ребенка первых 5 лет жизни может достигать 6–8 в год, но 10–15% детей переносят до 12 эпизодов ОРИ в год. Дети, посещающие детские сады, болеют ОРИ в 2 раза чаще, чем воспитывающиеся дома [3]. ОРИ занимают 1-е место в общем спектре заболеваний органов дыхания, включая детей (табл. 1) [4].

Таблица 1. Распространенность острых респираторных заболеваний верхних дыхательных путей (на 100 000 населения) в разных возрастных группах [4]**Table 1.** The occurrence of acute respiratory infections of the upper respiratory tract (per 100,000) in different age groups [4]

Возрастная группа Age group	Всего заболеваний органов дыхания J00-J98 Respiratory diseases, in total J00-J98	В т. ч. ОРВИ верхних дыхательных путей J00-I06 Including ARI of the upper respiratory tract J00-I06	Число дней нетрудоспособности Disability days, number
Дети (до 17 лет включительно) Children (≤ 17 years)	66 672,1–69 433,0	55 927,8–57 874,9	–
Взрослые (трудоспособного возраста) Adults (working population)	18 066,5–18 204,2	12 151,1–12 532,5	3 714 074–3 937 117

Таблица 2. Показатели распространенности острых респираторных инфекций у детей первых 3 лет жизни [5]**Table 2.** The occurrence of acute respiratory infections in children under 3 years [5]

Возраст Age	Число детей Number of children	Число случаев ОРВИ по итогам анкетирования родителей Number of ARI (parents' survey)		Распространенность ОРВИ, по данным официальных отчетов ARI occurrence (official statistics)
		(абс. значение) (absolute values)	(экстраполяция на 1000) (per 1,000)	
До 1 года / Under 1 year	322	527	1636,7:1000	1535,9:1000
1 год / 1 year	606	1318	2196,67:1000	1879,01:1000
2 года / 2 years	405	805	1987,65:1000	1458,89:1000
3 года / 3 years	378	1435	3796,29:1000	

Как видно из таблицы 1, максимальная распространенность ОРВИ наблюдается у детей. Среди всех случаев заболеваний органов дыхания у детей около 84% приходится на ОРВИ верхних дыхательных путей, у взрослых — около 67%. Но показатели заболеваемости на практике оказываются заниженными. Чем старше человек, тем реже он обращается за медицинской помощью при респираторных инфекциях, и истинное число случаев ОРВИ неизвестно [6].

Как видно из таблицы 2, частота ОРВИ у детей 1 года, по итогам анкетирования родителей (1636,7:1000), практически совпадает с данными статистической отчетности [5]. Но у детей в возрасте 3 лет заболеваемость ОРВИ более чем в 2,5 раза выше, чем указано в статистических отчетах. Видимо, это объясняется возросшим умением родителей ухаживать за ребенком, выделять сложные состояния, требующие обращения за квалифицированной помощью, и способностью 3-летнего ребенка легче переносить инфекционное заболевание [6].

ОРВИ характеризуются тропностью к определенным структурам и сезонностью. Так, вирусы парагриппа 1, 2 и 3 чаще регистрируются осенью и весной, вызывая ринит и синусит (+++), ларингит (+++), фарингит (++) , бронхолит и пневмонию. Риновирусы, аденовирусы и *Mycoplasma pneumoniae* всесезонны, вирусы гриппа А и В, респираторно-синцитиальные вирусы наиболее часто регистрируются зимой, точно так же, как и коронавирусы [7]. Сезонность ОРВИ регистрируется во всех климатических поясах [8, 9].

Клиническая картина ОРВИ

ОРВИ — острая, обычно самозавершающаяся низколихорадочная инфекция дыхательного тракта с воспалением участка или всех воздухоносных путей. Клиническая картина, как правило, неспецифична, с выраженной вариабельностью сим-

птомов. После 1–3-суточного инкубационного периода остро начинаются жжение в носу или носоглотке, чиханье, ринорея, слезотечение, общее недомогание. Водянистое и слизистое отделяемое из носа может смениться гнойным (рис. 1), что не всегда говорит о бактериальном осложнении, видимо, свидетельствуя о пропотевании белка и нейтрофилов в экссудат.

Манифестация ларингита и фаринготрахеита зависит от вида инфекции и резистентности макроорганизма. Кашель может длительное время сохраняться даже после нормализации температуры, серьезно снижая качество жизни ребенка и вызывая беспокойство у родителей.

Бактериальное поражение дыхательных путей, осложняющее вирусную инфекцию, типично для детей и пациентов с ослабленным иммунитетом [10].

Многочисленность возможных возбудителей острых заболеваний верхних дыхательных путей, вариабельность клинической картины, частые случаи самостоятельного выздоровления, постоянно увеличивающееся число антибиотикорезистентных штаммов [11], повышенная вероятность побочных эффектов при лечении ОРВИ антибиотиками широкого спектра действия [12] заставляют вновь и вновь возвращаться к неспецифической терапии (комплементарной и альтернативной). Интерес к этому типу лечения и профилактике возрастает. Например, по состоянию на 2018 г. в Италии более 48% детей лечились травами при заболеваниях уха, носа и горла, 85,9% родителей высказались за такое лечение в будущем и 81,5% педиатров рекомендуют этот вид лечения [13].

Выбор фито- и витаминотерапии, прежде всего в амбулаторной практике, обусловлен подавляющим числом самозавершающихся случаев ОРВИ, невозможностью клинической диагностики возбудителя и стремлением врача облегчить состояние пациента средствами симптоматической терапии. Причем фито- и витаминотерапия при правильном выборе может оказывать не только симптоматический, но и иммуномо-



Рис. 1. Гнойные наложения на воспаленной слизистой носа
Fig. 1. Purulent deposits on the inflamed nasal mucosa

дулирующий эффект. Травы используются в целях терапии с тех пор, как появилась сама терапия. Но одни и те же травы могут расти в разных условиях, могут варьировать условия приготовления лекарственных сборов, настоев, экстрактов и отваров, что может усилить или ослабить терапевтический эффект. Преимущество отдается средствам с доказанной эффективностью, легко дозируемым, стандартного состава, оказывающим лечебное и профилактическое действие.

К таким средствам относится KidZ сироп с алтеем и подорожником, в состав которого входят экстракты корней алтея, листьев подорожника, цветки ромашки, тимьян и аскорбиновая кислота (витамин С). В травах содержится и большое количество флавоноидов (витамин Р, рутин). Последние, способствуя уменьшению проницаемости капилляров, снимают отек. Комплекс растительных веществ снимает сухость дыхательных путей, обладая противовоспалительным и обволакивающим действием и уменьшая гиперчувствительность слизистой. Активизируется дренажная функция бронхов за счет секреции слизи, естественные компоненты которой оказывают антисептическое и противовоспалительное действие. Этот же эффект оказывают и травы, входящие в состав сиропа.

Листья подорожника оказывают вяжущее, антибактериальное, смягчающее, противовоспалительное действие, способствуют более быстрому выведению мокроты из бронхов, могут оказывать отхаркивающее действие. Корни алтея лекарственного обладают смягчающим, иммуностимулирующим, увлажняющим, обволакивающим, противовоспалительным и обезболивающим действием. Имеется несколько механизмов действия алтея лекарственного при кашле: он способствует откашливанию мокроты, обволакивая, успокаивает интенсивный кашель рефлекторным путем, снижает вязкость бронхиального секрета и улучшает мукоцилиарный клиренс. Известно, что цветки ромашки обладают антисептическим, противоотечным, болеутоляющим действием. Тимьян, наряду с другими лечебными свойствами, проявляет спазмолитическую и иммуномодулирующую активность [14, 15]. В итоге существенно уменьшаются частота и интенсивность кашля. Комплекс трав и витамин С оказывают антиоксидантное действие, поддерживают выработку антител, активность лейкоцитов.

Витамин С, входящий в состав средства KidZ, оказывает многообразное действие. Он обеспечивает важнейшие биохимические реакции обмена железа, меди,

транспорта жирных кислот, синтеза коллагена и нейротрансмиттеров. Витамин С является природным иммуномодулятором, повышающим устойчивость к вирусным инфекциям. В отличие от большинства других пищевых антиоксидантов витамин С безопасен и в больших дозах. Применение витамина С в комплексном лечении ОРИ верхних дыхательных путей приводит к уменьшению длительности ОРИ, приема антибиотиков, обезболивающих, противокашлевых средств и, соответственно, числа пропусков в дошкольных учреждениях [16, 17]. Особенно отчетливый профилактический и лечебный иммуномодулирующий эффект применения витамина С отмечен у людей, переносящих большие физические нагрузки: марафонцев, лыжников и солдат арктических группировок [1]. Получены убедительные данные о положительном эффекте фитотерапии и в лечении бронхита [18].

Преимуществом KidZ с сиропом алтея и подорожника является удобство дозирования и применения. Растительно-витаминное средство в разовой дозе (10 мл) заключено в так называемый стик, который может быть использован в любой обстановке. Сироп KidZ можно применять у детей старше 3 лет 1–2 р./сут на протяжении 7–21 дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОРИ верхних дыхательных путей — наиболее частое инфекционное заболевание детей дошкольного и раннего школьного возраста. Ребенок, посещающий детский сад, может переносить 6–8 и более эпизодов ОРИ за год. Этиотропное лечение ОРИ возможно в сравнительно редких случаях. Антибиотикотерапия показана только при наложении бактериальной инфекции, в противном случае возрастает вероятность аллергизации, роста числа резистентных штаммов и других побочных реакций. В связи с этим особое значение приобретает симптоматическая терапия [19]. Получены убедительные данные о положительном эффекте от применения многих растительных препаратов и витаминов. Современные технологии позволяют стандартизировать концентрацию биологически активных соединений в фитопрепаратах, изготовить удобные в применении лекарственные формы. В сочетании с витаминами такие препараты оказывают противовоспалительный, успокаивающий и мягкий иммуномодулирующий эффект, уменьшают интенсивность кашля. Таким образом, современные растительно-витаминные средства, в частности сироп KidZ на основе экстракта корней алтея, листьев подорожника, цветков ромашки, тимьяна и аскорбиновой кислоты, способны положительно сказаться на течении ОРИ и особенно удобны в амбулаторных условиях.

Благодарность/Acknowledgement

Автор и редакция благодарят компанию «ВТФ» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки обзорной части данной публикации.

Литература/References

1. Felesco W., Ruszczyński M., Zalewski B. Non-specific immune stimulation in respiratory tract infections. Separating the wheat from the chaff. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(2):200–206. DOI: 10.1016/j.prrv.2013.10.006.
2. Zaki Sh., Paddock Ch. Influenza and other respiratory virus infections. In: Procop G., Pritt D. (Eds.) *Pathology of infectious diseases.* 2015.
3. Lopez S., William J. The common cold. In: Kliegman R., Greme J., Blum N. et al. (Eds.) *Nelson textbook of pediatrics.* 21th Ed. 2020.
4. Основные показатели здоровья населения города Москвы. Деятельность медицинских организаций государственной системы здравоохранения города Москвы. Департамент здравоохранения г. Москвы. М.; 2018.

[The main indicators of the health of the population of the city of Moscow. The activities of medical organizations of the state healthcare system of Moscow. Moscow Department of Health. M.; 2018 (in Russ.).]

5. Делягин В.М. Препараты растительного происхождения в лечении кашля у детей с респираторными инфекциями. Медицинский совет. 2019;2:82–86.

[Delyagin V.M. Herbal preparations for the treatment of cough in children with respiratory infections. Medical advice. 2019;2:82–86 (in Russ.).]

6. Сборник среднесекторских основных показателей деятельности всех лечебно-профилактических учреждений Департамента здравоохранения г. Москвы за 2007–2008 гг. М.; 2009.

[A collection of mid-Moscow key performance indicators for all medical institutions of the Moscow Department of Health for 2007–2008. M.; 2009 (in Russ.).]

7. Pappas D. The common cold. In: Long S., Prober Ch., Fisher M. (Eds.) Principles and practice of pediatric infectious diseases. 5th Ed. 2018.

8. Althouse B., Fkashé St., Minh L. et al. Seasonality of respiratory viruses causing hospitalizations for acute respiratory infections in children in Nha Trang, Vietnam. Int J Infect Dis. 2018;75:18–25. DOI: 10.1016/j.ijid.2018.08.001.

9. Cheng F., Yang B., Cheong T. et al. Association of viruses causing acute respiratory infections with meteorological factors and air pollutants in hospitalised children in Macao: a retrospective analysis. Lancet. 2019;394: S85–S85. DOI: 10.1016/S0140-6736 (19) 32421-3.

10. Grief S. Upper respiratory infections. Primary care. 2013;40(3):757–770. DOI: 10.1016/j.pop.2013.06.004.

11. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2011. Reporting on 2009 surveillance data and 2010 epidemic intelligence data. Version 5.1.0. 2011. Stockholm, ECDC.

12. Stampinia V., Bortoluzza S., Allarab E. et al. The use of Complementary and Alternative Medicine (CAM) among Italian children: Across-sectional survey. Complementary Therapies in Medicine. 2019; 47. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.08.018.

13. Slawson D. Broad-Spectrum Antibiotics Increase Adverse Events in Children with Acute Respiratory Infections with Minimal Benefit. Am Fam Physician. 2018;97(7):474–475.

14. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants — Vol. 1: Herba Thymi. (Electronic resource). URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/thymi-herba>. Access date: 19.09.2019.

15. Schönknecht K., Krauss H., Jambor J., Fal A. Treatment of cough in respiratory tract infections — the effect of combining the natural active compounds with thymol. Wiad Lek. 2016;69(6):791–798.

16. Garaiova J., Muchova J., Naguova Z. et al. Probiotics and vitamin C for the prevention of respiratory tract infections in children attending preschool: a randomized controlled pilot study. European Journal of Clinical Nutrition. 2015;69(3):373–379. DOI: 10.1038/ejcn.2014.174.

17. Hemilä H., Chalker E. Vitamin C for prevention and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev. 2013;(1): CD000980. DOI: 10.1002/14651858.CD000980.pub4.

18. Wopker P., Schwermer M., Sommer S. et al. Complementary and alternative medicine in the treatment of acute bronchitis in children: A systematic review. Complementary Therapies in Medicine. 2019. DOI: 10.1016/j.ctim.2019.102217.

19. Italia S., Wolfenstetter S.B., Teuner C.M. Patterns of complementary and alternative medicine use in children: a systematic review. Eur J Pediatr. 2014;173(11):1413–1428. DOI: 10.1007/s00431-014-2300-z.

Сведения об авторе:

Делягин Василий Михайлович — д.м.н., профессор, кафедра педиатрии и организации здравоохранения, ORCID iD 0000-0001-8149-7669.

ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России. 117198, Россия, г. Москва, ул. Саморы Машела, д. 1.

Контактная информация: Делягин Василий Михайлович, e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 24.09.2019.

About the author:

Vasily M. Delyagin — MD, PhD, Professor, Department of Pediatrics and Public Health, ORCID iD 0000-0001-8149-7669.

Dmitry Rogachev State National Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. 1, Samora Mashel str., Moscow, 117198, Russian Federation.

Contact information: Vasily M. Delyagin, e-mail: delyagin-doktor@yandex.ru. **Financial Disclosure:** author has no financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 24.09.2019.

KidZ

СРЕДСТВА ДЛЯ ЗДОРОВОГО ДЕТСТВА



KidZ сироп с алтеем и подорожником

для уменьшения частоты и интенсивности кашля

Содержит алтей, подорожник, тимьян, ромашку, мяту, которые позволяют купировать симптомы кашля в составе комплексной терапии.

Способствует:

- Z** снижению интенсивности кашля
- Z** облегчению отхождения мокроты
- Z** укреплению защитных сил организма

Когда будет полезен прием KidZ сиропа с алтеем и подорожником?

- При сухом и влажном кашле
- При ночном кашле

Удобная форма выпуска – стик с разовой порцией сиропа

БЕЗ ароматизаторов консервантов искусственных красителей

3+

Другие продукты линейки KidZ:



ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ **8-800-200-86-86**

(с 9:00 до 18:00, по будням)



Более подробную информацию о продуктах вы можете найти на нашем сайте www.Kid-Z.ru

Реклама

СР. № RU.77.99.11.003.E.000007.01.19. от 09.01.2019 г. ТУ 10389.19-1445-44630949-2018
 СР. № RU.77.99.11.003.E.000109.01.19. от 11.01.2019 г. ТУ 10389.19-1445-44630949-2018
 СР. № RU.77.99.11.003.E.000039.01.19. от 01.01.2019 г. ТУ 10389.19-1445-44630949-2018
 СР. № RU.77.99.11.003.E.000649.12.18. от 07.12.2018 г. ТУ 10389.19-1445-44630949-2018

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Аномальные маточные кровотечения у девочек. Что делать?

М.С. Селихова¹, Е.С. Зверева²

¹ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

²ГУЗ «КБ СМП № 7», Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Аномальные маточные кровотечения (АМК) пубертатного периода лидируют среди причин обращения подростков к гинекологу. В статье приводятся данные по клиническому течению АМК пубертатного возраста с оценкой их тяжести и характера гемостаза. Отмечена роль стрессорных факторов и соматических заболеваний в развитии данной патологии. Приводятся данные по выраженности анемии у девочек с кровотечениями для оценки кровопотери и эффективности проводимой терапии. При УЗИ у каждой 10-й девочки с ювенильным кровотечением выявлены кисты яичников и у 17% — гиперплазия эндометрия. Отмечен высокий риск рецидивов кровотечений при проведении симптоматического гемостаза у девочек в случае соматической патологии, в т. ч. ожирения. При выборе антианемического препарата необходимо учитывать отсутствие токсичности, хорошую переносимость, возможность использования как парентерального введения, так и таблетированных форм в зависимости от конкретной клинической ситуации. После достижения гемостаза гормональная поддержка и антианемическая терапия должны быть продолжены в течение 3 мес.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, пубертат, гемостаз, анемия, железодефицит, препараты железа.

Для цитирования: Селихова М.С., Зверева Е.С. Аномальные маточные кровотечения у девочек. Что делать? РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):351–354.

Abnormal uterine bleeding in girls: tips and tools

M.S. Selikhova¹, E.S. Zvereva²

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

²Emergency Clinical Hospital No. 7, Volgograd, Russian Federation

ABSTRACT

Pubertal abnormal uterine bleeding (AUB) is the leading cause of visits to health care provider during adolescent period. The paper describes clinical course of pubertal AUB and the assessment of their severity and hemostasis. The importance of stress factors and somatic comorbidities is discussed. Data on anemia severity in girls with AUB to assess blood loss and treatment efficacy are addressed. Ultrasound reveals ovarian cysts in 10% and endometrial hyperplasia in 17% of these girls. In girls with comorbidities (including obesity), symptomatic hemostasis is associated with high risks of recurrent AUB. When selecting antianemia drugs, the lack of toxicity, good tolerability, and availability of both parenteral and peroral formulations used in various clinical situations should be considered. After homeostasis was achieved, hormonal and antianemic treatment is continued for 3 months.

Keywords: abnormal uterine bleeding, pubertal period, hemostasis, anemia, iron deficiency, iron supplements.

For citation: Selikhova M.S., Zvereva E.S. Abnormal uterine bleeding in girls: tips and tools. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):351–354.

ВВЕДЕНИЕ

Аномальные маточные кровотечения (АМК) в пубертате, которые нередко называют ювенильными, являются одной из наиболее частых форм нарушения менструальной функции у девочек и лидируют среди причин обращения подростков к гинекологу. Длительность периода созревания взаимоотношений в системе «гипоталамус — гипофиз — яичники» и становления репродуктивной системы зависит от возраста менархе, и индивидуальная продолжительность менструального цикла устанавливается в среднем через 6 лет от первой менструации [1]. В течение первых лет после менархе 80% менструальных циклов являются анвуляторными при регулярном характере менструаций. У каждой 4–5-й девочки (20–25%) на протяжении первых 2 лет периодически могут возникать задержки менструации, после которых появляются кровянистые выделения длительностью более 7 дней. Если эти выделения необиль-

ны и не приводят к анемии, их следует рассматривать как вариант нормы, не требующий медикаментозной коррекции. В 14–16 лет у большинства (95%) девочек устанавливается регулярный менструальный цикл, однако только к 17–18 годам наступает регулярный овуляторный пик с формированием полноценной лютеиновой фазы [2].

Несмотря на многообразие клинических проявлений, единой международной классификации АМК пубертатного возраста не существует. Ювенильные кровотечения могут быть как овуляторными, так и анвуляторными, в виде меноррагий (кровотечения с сохраненным ритмом, но с кровопотерей более 80 мл и длительностью более 7 дней), полименореи (кровотечения, возникающие на фоне регулярного менструального цикла длительностью менее 21 дня), менометроррагии (кровотечения, не имеющие цикличности, с чередованием эпизодов олигоменореи и усилением кровянистых выделений).

Наиболее часто наблюдаются ановуляторные циклические кровотечения на фоне атрезии фолликулов, существенно реже — на фоне персистенции. У этих пациенток обычно имеют место обильные кровянистые выделения, приводящие к гиповолевическим расстройствам и развитию железодефицитной анемии (ЖДА).

В соответствии с современными рекомендациями к критериям постановки диагноза АМК пубертатного периода относятся продолжительность кровянистых выделений более 7 дней, кровопотеря более 80 мл или более выраженная по сравнению с обычными менструациями [3]. Проблема заключается в том, что врачу не всегда удается собрать полноценный анамнез у пациентки-подростка, и это затрудняет верификацию диагноза. Поэтому первый шаг врача в подобной ситуации направлен на определение уровня гемоглобина (Hb). Это позволит не только правильно выставить диагноз, но и оценить объем кровопотери, что принципиально важно при выборе метода гемостаза.

Именно уровень гемоглобина положен в основу оценки степени тяжести АМК у подростков, по данным Emans et al. (2005). Выделяют легкую степень (меноррагия или полименорея, длящаяся 2 мес. и более, но без анемии — Hb более 120 г/л), умеренную (меноррагия или полименорея, вызывающие легкую анемию, — Hb более 100 г/л) и тяжелую (меноррагия, которая вызывает значительное снижение Hb, — менее 100 г/л и может привести к нестабильной гемодинамике). Российское национальное руководство по гинекологии (2009 г.) также рекомендует ориентироваться на показатели Hb при выборе тактики ведения девочек с ювенильными кровотечениями [3].

Следует учесть высокую распространенность анемии в популяции. По данным ряда авторов, в отдельных группах населения частота встречаемости железодефицитных состояний достигает 50 и даже 70–80% [4–5]. Частота случаев анемии за последние 10 лет увеличилась более чем в 6 раз, причем чаще анемия встречается среди женщин детородного возраста, беременных и детей в возрасте 12–17 лет [6]. Таким образом, девочки с АМК пубертатного периода относятся к группе риска.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Целью нашего исследования было изучить особенности клинической манифестации АМК пубертатного возраста, степень анемии и эффективность различных видов гемостаза.

Исследование носило нерандомизированный наблюдательный характер. Был проведен анализ 40 девушек пубертатного возраста с АМК, которые получали лечение в условиях гинекологического отделения ГУЗ «КБ СМП № 7» г. Волгограда в течение 2019 г. Все девочки поступали в срочном порядке. Возраст пациенток колебался от 10 до 17 лет и в среднем составил 14 лет ± 6 мес. Половина поступивших девочек были жительницами Волгограда, половина — проживали в сельской местности.

Объем обследования при поступлении включал выяснение жалоб, сбор анамнеза у девочки и сопровождающих ее лиц, чаще мамы, общий осмотр с оценкой роста-весовых и гемодинамических показателей, ректальное исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) малого таза с оценкой уровня эндометрия. Всем девочкам в срочном порядке выполнялся общий анализ крови, что наряду с данными пульса и артериального давления позволяло оценить объем кровопотери.

В зависимости от полученных при первичном обследовании данных определялся метод гемостаза.

При поступлении все пациентки жаловались на кровянистые выделения из половых путей, в большинстве случаев (90%) по типу менометроррагий, и только каждая 10-я (10%) отмечала длительные и обильные менструации.

При сборе анамнеза у 45% девочек с ювенильными кровотечениями были выявлены проблемы социального характера (трудности в учебе, чрезмерные нагрузки в спортивных секциях, смена климата, переезд из другого города, конфликты в семье, с родственниками, с друзьями). У каждой 5-й (20%) в анамнезе отмечалось недавно перенесенное заболевание (ОРВИ, грипп тяжелой формы, потребовавший лечения в инфекционном стационаре, оперативное лечение по поводу аппендицита, пупочной грыжи, дискинезии кишечника с лечением в хирургическом стационаре за 2–3 мес. до обращения в гинекологический стационар). Обращает на себя внимание, что у каждой 10-й девочки с АМК выявлено выраженное ожирение и индекс массы тела более 35. Кроме того, достаточно часто (10%) впервые при поступлении при ректальном исследовании диагностировались кисты яичников небольших размеров (до 5–6 см), подтвержденные позднее УЗИ. Кроме того, при УЗИ у всех поступивших девочек определялся уровень эндометрия (М-Эхо). Результаты свидетельствуют, что у 7 пациенток (17,5%) уровень эндометрия составил 15 ± 5 мм, что было расценено как гиперплазия эндометрия. У 10 пациенток (25%) уровень эндометрия был низким — 4 ± 2 мм. У большинства (23 пациентки — 57,5%) — 8 ± 2 мм.

У 10 пациенток (25%) при поступлении анемия не была выявлена, уровень Hb составил 130 ± 10 г/л, что не требовало медикаментозной коррекции. У 25 пациенток (62,5%) показатели Hb были в пределах 100–120 г/л, что характерно для анемии легкой степени тяжести. Данное состояние не угрожает жизни пациентки, не приводит к гемодинамическим нарушениям, однако требует коррекции препаратами железа. У 2 пациенток (5%) при поступлении Hb составил 75 ± 5 г/л, что свидетельствовало о значительной кровопотере.

Наибольшие опасения вызывали 3 (7,5%) девочки с обильными продолжающимися кровотечениями и тяжелой анемией. Уровень Hb при поступлении в стационар составил 60 ± 10 г/л. При этом были изменены и гемодинамические показатели: пульс в пределах 90 ± 10 уд./мин, АД $75/50 \pm 10$ мм рт. ст., что соответствует компенсированному геморрагическому шоку и требует оказания срочной медицинской помощи. Эти пациентки, учитывая тяжесть состояния в первые сутки поступления в стационар, находились в реанимационном отделении, где им выполнялись гемотрансфузия и плазмотрансфузия для восполнения объема циркулирующих эритроцитов и факторов свертывания.

В зависимости от результатов обследования для каждой девочки был выбран различный способ гемостаза.

При впервые возникшем АМК пубертатного возраста, не приводящем к анемии, предпочтение отдавалось симптоматическому гемостазу. Кроме того, у девочек с легкой степенью анемии, без выраженной соматической патологии, при низком или нормальном уровне эндометрия, по данным УЗИ, также проводился гемостаз без использования гормональных и хирургических методов. Основой симптоматической терапии была гемостатическая (транексамовая кислота) и утеротоническая (окситоцин) терапия, направленная на уменьшение кровянистых выделений. Данные препараты входят в Стандарты первичной меди-

ко-санитарной и специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при маточных кровотечениях пубертатного периода [7]. В связи с отсутствием эффекта от проводимой терапии в течение 3–4 дней 9 пациенткам был дополнительно назначен гормональный гемостаз. Кроме того, у 5 пациенток из исследуемой группы после проведенного симптоматического лечения в течение 6 мес. произошел рецидив АМК, и при повторной госпитализации им был назначен гормональный гемостаз.

При анемии средней степени или повторном АМК пубертатного возраста проводился гормональный гемостаз, т. к. он, влияя на патогенез данного состояния, оказывает лечебный эффект гораздо быстрее по сравнению с симптоматическими методами остановки кровотечения. Этинилэстрадиол в составе комбинированных оральных контрацептивов обеспечивает гемостатический эффект, а прогестагены — стабилизацию стромы и базального слоя эндометрия. Наиболее часто был использован низкодозированный монофазный контрацептив, содержащий дезогестрел 0,15 мг и этинилэстрадиол 0,03 мг. В исследуемой группе данный контрацептив с целью гемостаза был назначен при поступлении 10 пациенткам: 5 из них — в связи с тяжелой анемией и анемией средней степени тяжести, а 5 — по поводу рецидива АМК. После выписки из стационара всем этим пациенткам было рекомендовано продолжить гормональное и антианемическое лечение в течение 3 мес.

С целью лечения ЖДА всем пациенткам был назначен препарат, в котором железо находится в виде стабильного комплексного соединения железа (III) гидроксид полимальтозата, сходного по структуре с естественным соединением железа — ферритином. Железо, входящее в состав препарата, быстро восполняет недостаток этого элемента в организме, восстанавливает уровень гемоглобина. Согласно инструкции к применению пероральных форм (сироп или жевательные таблетки) данного препарата, он рекомендован для лечения латентного дефицита железа, ЖДА, а форма для внутримышечного введения рекомендована к использованию при лечении всех форм железодефицитных состояний, при которых необходимо быстрое восполнение запаса железа, включая тяжелый дефицит железа вследствие кровопотери и нарушения абсорбции железа в кишечнике, а также при состояниях, когда прием препарата *per os* неэффективен или невозможен. Указанный препарат обладает хорошим профилем безопасности, хорошо переносится, что делает его использование у пациенток с кровотечениями подросткового возраста приоритетным.

Пациентки с ЖДА легкой и средней степени получали данный препарат по 1 таблетке 2 р./сут с момента выявления анемии. У всех девочек с ювенильными кровотечениями был отмечен значимый положительный эффект от проводимой антианемической терапии данным препаратом. За время нахождения в стационаре при приеме препарата в течение 10 ± 3 дня уровень гемоглобина возрастал на 15 ± 5 единиц. При показателях гемоглобина менее 85 г/л, но более 70 г/л лечение анемии проводилось путем введения препарата внутримышечно. При этом дозы подбирались индивидуально в соответствии с дефицитом железа и массы тела девочки в соответствии с инструкцией к препарату. Преимуществом парентерального введения этого препарата является быстрое наступление эффекта.

В наших наблюдениях не было отказов от приема препарата из-за аллергической реакции или плохой переносимости.

Хирургический метод остановки кровотечения в пубертатном возрасте применяется крайне редко. В данной выборке хирургический гемостаз был выполнен у одной пациентки (2,5%) при отсутствии эффекта от проводимой консервативной терапии и неэффективности гормонального гемостаза.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка С., 11 лет 9 мес., поступила в гинекологический стационар с диагнозом: АМК пубертатного периода. Жалобы на длительные кровянистые выделения из половых путей в течение 1 мес. по типу менометроррагии.

Из анамнеза: это первая менструация — менархе (единственный случай в исследуемой группе), около 2 мес. назад перенесла ОРВИ, лечение в инфекционном стационаре. Соматической патологии нет, операций не было. С учетом продолжающегося обильного кровотечения и уровня Hb при поступлении 85 г/л начат гормональный гемостаз (низкодозированным монофазным контрацептивом, содержащим дезогестрел 0,15 мг и этинилэстрадиол 0,03 мг, по схеме), гемостатическая терапия (транексамовая кислота 750 мг внутривенно, транексамовая кислота 250 мг 3 р./сут *per os*), утеротоническая терапия (окситоцин 1,0 мл 3 р./сут внутримышечно), антианемическая терапия (комплекс железа (III) гидроксид с декстраном внутримышечно). Учитывая длительность кровянистых выделений и риск инфекционных осложнений, начали противовоспалительную терапию.

Проведено обследование. Магнитно-резонансная томография головного мозга: данных за патологические изменения головного мозга нет. УЗИ щитовидной железы: структурных изменений нет. Гормональный профиль: фолликулостимулирующий гормон до 0,1 мМЕ/мл, хорионический гонадотропин человека до 1,0 мМЕ/мл, лютеинизирующий гормон до 0,1 мМЕ/мл, Т4 14,4 пмоль/л, тиреотропный гормон 0,686 мкМЕ/мл, кортизол 353 нмоль/л, пролактин 223 мМЕ/л. Эхокардиография и электрокардиография: без патологий. Обзорное УЗИ брюшной полости: структурных изменений нет. Осмотрена педиатром (анемия средней степени тяжести), гематологом (гематологической патологии нет). При УЗИ органов малого таза выявлено М-Эхо 23 мм, неоднородное. Заключение: гиперплазия эндометрия.

На фоне проводимой в течение 2 нед. консервативной терапии и гормонального гемостаза эффекта добиться не удалось, отмечено снижение уровня гемоглобина до 79 г/л. В связи с этим было принято решение о хирургическом методе гемостаза с применением гистероскопии, вакуум-аспирации эндометрия, что и было выполнено. Гистологическое заключение: в препаратах — фрагменты эндометрия с железами разного размера: мелкими гипопластического типа и более крупными, некоторые кистозно расширены индифферентного типа, картина соответствует гиперплазии эндометрия. В послеоперационном периоде продолжена гормональная, антианемическая терапия с применением комплекса железа (III) гидроксид с декстраном внутримышечно, затем переход на таблетированную форму (железа (III) гидроксид полимальтозат). Достигнут полный гемостаз, состояние при выписке удовлетворительное, Hb 106 г/л. Рекомендовано продолжение гормонального и антианемического лечения в амбулаторных условиях не менее 3 мес.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что АМК сохраняют свою актуальность и оказывают негативное влияние на становление репродуктивной функции девочек в пубертатном периоде. АМК на фоне соматической патологии имеют тенденцию к повторным манифестациям, в связи с чем симптоматический характер гемостаза оправдан в случаях, когда в качестве триггера выступают социально-психологические проблемы. Всем пациенткам с маточными кровотечениями пубертатного периода рекомендовано динамическое наблюдение 1 р./мес. до стабилизации ритма менструаций, затем контрольное обследование 1 раз в 3–6 мес. Проведение эхографии органов малого таза должно осуществляться не реже 1 раза в 6–12 мес.

Проведение длительной антианемической терапии требуется во всех случаях ювенильных кровотечений. При этом выбор препарата должен проводиться с учетом его переносимости пациенткой и стоимости, т. к. длительность приема должна быть не менее 3 мес. Проведенное исследование показало хорошую приверженность пациенток с АМК пубертатного возраста лечению указанным препаратом железа. За счет разных форм введения достигался быстрый эффект, не было случаев непереносимости препарата или отказа от него из-за побочного действия. Хороший профиль безопасности позволяет отнести его к препаратам выбора для лечения анемии у девочек с ювенильными кровотечениями.

Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению ЖДА определяют длительность курса лечения анемии препаратами железа не менее 3 мес. при анемии легкой степени, 4,5 мес. при анемии средней степени и 6 мес. при анемии тяжелой степени [8]. В настоящее время прием препаратов железа рекомендуется экспертами ВОЗ (2016 г.) всем менструирующим женщинам репродуктивного возраста и девушкам-подросткам в дозе 30–60 мг ежедневно в течение 3 мес. в году.

Литература

1. Фон Вольфф М., Штуте П. Гинекологическая эндокринология и репродуктивная медицина (пер. с нем.). М.: Медпресс-информ; 2018.
2. Кузнецова И.В. Девочка-подросток как пациент. Эндокринная гинекология физиологического пубертата: оптимальный минимум коррекции. М.: Медиабюро Статус презенс; 2014.
3. Гинекология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
4. Коноводова Е.Н., Бурлев В.А. Эффективность применения препарата Ферро-Фольгамма у беременных и родильниц с железодефицитной анемией. РМЖ. 2003;16:899–901.
5. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Рациональная терапия и современные принципы диагностики железодефицитных состояний в акушерско-гинекологической практике. Фарматека. 2009;1:32–39.
6. Серов В.Н., Орджоникидзе Н.В. Анемия — акушерские и перинатальные аспекты. РМЖ. 2004;12(1):12–15.
7. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1274н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи несовершеннолетним при маточных кровотечениях пубертатного периода». (Электронный ресурс). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9055-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-dekabrya-2012-g-1274n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-nesovershennoletnim-pri-matochnyh-krovotecheniyah-pubertatnogo-perioda>. Дата обращения: 21.10.2019.
8. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Чернов В.М., Тарасова И.С. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению железодефицитной анемии. М.; 2015.

References

1. Von Wolff M., Stute P. Gynecological endocrinology and reproductive medicine (translated from German). M.: Medpress-inform; 2018 (in Russ.).
2. Kuznetsova I.V. Teenage girl as a patient. Endocrine gynecology of physiological puberty: the optimal minimum correction. M.: Media Bureau Status Present; 2014 (in Russ.).
3. Gynecology. National leadership. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).
4. Konovodova E.N., Burlev V.A. The effectiveness of the drug Ferro-Folgamma in pregnant women and puerperas with iron deficiency anemia. RMJ. 2003;16:899–901 (in Russ.).
5. Tikhomirov A.L., Sarsania S.I. Rational therapy and modern principles for the diagnosis of iron deficiency conditions in obstetric practice. Farmateka. 2009;1:32–39 (in Russ.).
6. Serov V.N., Ordzhonikidze N.V. Anemia — obstetric and perinatal aspects. RMJ. 2004;12(1):12–15 (in Russ.).
7. Order of the Ministry of Health of Russia dated 12.12.2012 No. 1274n “On approval of the standard of specialized medical care for minors with uterine bleeding of the puberty period.” (Electronic resource). URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9055-prikaz-ministerstva-zdravooxraneniya-rossiyskoy-federatsii-ot-20-dekabrya-2012-g-1274n-ob-utverzhdenii-standarta-spetsializirovannoy-meditsinskoy-pomoschi-nesovershennoletnim-pri-matochnyh-krovotecheniyah-pubertatnogo-perioda>. Access date: 21.10.2019 (in Russ.).
8. Rumyantsev A.G., Maschan A.A., Chernov V.M., Tarasova I.S. Federal clinical guidelines for the diagnosis and treatment of iron deficiency anemia. M.; 2015 (in Russ.).

Сведения об авторах:

¹Селихова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии, ORCID iD 0000-0002-4393-6111;

²Зверева Екатерина Сергеевна — врач акушер-гинеколог ГУЗ КБСМП № 7 г. Волгограда, ORCID iD 0000-0002-5076-7168.

¹ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России. 400131, Россия, г. Волгоград, площадь Павших борцов, д. 1.

²ГУЗ «КБ СМП № 7». 400002, Россия, г. Волгоград, ул. Казахская, д. 1.

Контактная информация: Селихова Марина Сергеевна, e-mail: selichovamarina@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 18.09.2019.**

About the authors:

¹Marina S. Selikhova — MD, PhD, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, ORCID iD 0000-0002-4393-6111;

²Ekaterina S. Zvereva — MD, obstetrician and gynecologist, ORCID iD 0000-0002-5076-7168.

¹Volgograd State Medical University. 1, Pavshikh Bortsov square, 400131, Volgograd, Russian Federation.

²Emergency Clinical Hospital No. 7. 1, Kazakhskaya str., 400002, Volgograd, Russian Federation.

Contact information: Marina S. Selikhova, e-mail: selichovamarina@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 18.09.2019.**

Исследование эффективности продуктов сухих специализированных для диетического лечебного питания детей, взрослых и беременных женщин, больных фенилкетонурией

Н.А. Семенова¹, Г.В. Байдакова¹, Н.В. Никитина², В.К. Подолина², Е.Ю. Беляшова³,
В.Н. Кузнецова³, Е.М. Кочегурова⁴, Л.П. Андреева⁵, О.Н. Хайлова⁵, С.И. Куцев¹

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Россия

²ГБУЗ СО «КДЦ «ОЗМР», Екатеринбург, Россия

³ГАУЗ «ОКБ № 2», Оренбург, Россия

⁴ГБУЗ ТО «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной», Тверь, Россия

⁵ГУЗ «СОДКБ», Саратов, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность применения отечественных специализированных продуктов для лечебного питания (СДЛП) детей, взрослых и беременных женщин, больных фенилкетонурией (ФКУ).

Материал и методы: проведено открытое, многоцентровое, проспективное, неконтролируемое исследование. В исследование включены 46 пациентов с установленным диагнозом ФКУ. Пациенты были распределены на группы в зависимости от вида СДЛП, подобранных в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России. Оценка клинической эффективности исследуемых продуктов (ИП) проводилась в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, на основании полученных клинических и лабораторных данных.

Результаты исследования: на протяжении всего исследования все пациенты успешно принимали ИП. Диспепсических явлений, нарушений стула, аллергических реакций не зарегистрировано. Большинство пациентов отметили более приятный вкус и запах ИП по сравнению с принимаемыми ранее. До начала исследования средний уровень фенилаланина (ФА) в крови больных находился в пределах нормы. На фоне лечения получены стабильные показатели ФА крови у всех больных. Данные клинических и биохимических исследований находились в норме.

Заключение: показана высокая клиническая эффективность ИП сухих специализированных для диетического лечебного питания детей, взрослых и беременных женщин, больных ФКУ.

Ключевые слова: фенилкетонурия, специализированное питание, фенилаланин, смесь, препарат.

Для цитирования: Семенова Н.А., Байдакова Г.В., Никитина Н.В. и др. Исследование эффективности продуктов сухих специализированных для диетического лечебного питания детей, взрослых и беременных женщин, больных фенилкетонурией. РМЖ. Мать и дитя. 2019;2(4):355–360.

Clinical efficacy of dry nutritional treatment products for phenylketonuria in children, adults, and pregnant women: study results

N.A. Semenova¹, G.V. Baydakova¹, N.V. Nikitina², V.K. Podolina², E.Yu. Belyashova³,
V.N. Kuznetsova³, E.M. Kochegurova⁴, L.P. Andreeva⁵, O.N. Khaylova⁵, S.I. Kutsev¹

¹Research Centre for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

²Clinical and Diagnostic Center "Protection of Health of Mother and Child", Yekaterinburg, Russian Federation

³Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2, Orenburg, Russian Federation

⁴E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Center, Tver, Russian Federation

⁵Saratov Regional Children's Clinical Hospital, Saratov, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy of domestic nutritional treatment products for phenylketonuria (PKU) in children, adults, and pregnant women.

Patients and Methods: 46 patients with verified PKU were enrolled in this open-label multicenter prospective non-controlled study. Patients were allocated to the groups depending on nutritional treatment products which were prescribed according to the Clinical Guidelines of the Ministry of Health of Russian Federation. Clinical efficacy of the products was assessed according to the Good Clinical Practice guidelines based on clinical and laboratory tests.

Results: all patients taken nutritional treatment products throughout the study. No dyspepsia, abnormal poop, or allergic reactions were reported. Most patients reported on more pleasant smell and odor of the products as compared with the products taken previously. At baseline, mean phenylalanine levels were within normal limits. After the treatment, phenylalanine levels were stable in all patients. Clinical and biochemical tests were within normal limits.

Conclusion: dry nutritional treatment products are highly effective in children, adults, and pregnant women with PKU.

Keywords: phenylketonuria, specialized food, phenylalanine, mixture, products.

For citation: Semenova N.A., Baydakova G.V., Nikitina N.V. et al. Clinical efficacy of dry nutritional treatment products for phenylketonuria in children, adults, and pregnant women: study results. Russian Journal of Woman and Child Health. 2019;2(4):355–360.

ВВЕДЕНИЕ

Фенилкетонурия (ФКУ; OMIM #261600; МКБ-10: E70.0) — наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, причиной которого является дефицит фермента фенилаланингидроксилазы (ФАГ). Дефицит фермента ФАГ обусловлен мутациями в гене *PAH*, локализованном на длинном плече 12-й хромосомы (12q22-q24.1). Дефицит ФАГ приводит к нарушению обмена незаменимой аминокислоты фенилаланина (ФА) [1], при этом в тканях происходит накопление ФА и его метаболитов, обладающих нейротоксическим действием [2]. Естественное течение заболевания характеризуется прогрессированием неврологической симптоматики с формированием необратимых изменений и развитием тяжелой умственной отсталости. Частота ФКУ варьирует в различных популяциях [3], в России она составляет 1:7142 [4]. В связи с широкой распространенностью ФКУ в Российской Федерации проводится неонатальный скрининг этого заболевания с определением уровня ФА в крови у всех новорожденных. Подтверждающая диагностика и расчет диеты осуществляются в соответствии с федеральными рекомендациями Минздрава России [5]. Эффективным методом патогенетической терапии является строгая диета с ограничением белка (источника ФА) с использованием лечебных смесей, не содержащих ФА [6]. Однако у детей, принимающих такие аминокислотные смеси, часто формируется негативное отношение к лечению вплоть до отказа от него из-за низких органолептических свойств этих продуктов [7].

В связи с особенностями нарушения аминокислотного обмена у детей с ФКУ часто отмечается снижение в крови уровня одной из незаменимых аминокислот — тирозина. Дефицит тирозина может приводить к нарушению синтеза катехоламинов и тироксина [8]. В связи с этим для коррекции метаболического дефекта продукты лечебного питания, разработанные для больных ФКУ, обогащены тирозином. Рекомендован мониторинг уровня тирозина, а также других незаменимых аминокислот в крови у пациентов, получающих специализированные диетические лечебные продукты (СДЛП) [9].

Женщины фертильного возраста, больные ФКУ, могут планировать деторождение и при использовании методов молекулярно-генетической предимплантационной и пренатальной диагностики могут иметь здоровое потомство. Однако продукты метаболизма ФА проникают через фетоплацентарный барьер и способны оказывать нейротоксическое действие на плод, что приводит к развитию материнской ФКУ. Материнская ФКУ — эмбриопатия, развивающаяся у плода в результате воздействия продуктов аномального метаболизма беременной женщины с ФКУ при отсутствии диетического лечения [10]. Без диетотерапии при материнской ФКУ у плода существенно повышается риск развития врожденных пороков развития, в т. ч. пороков сердца [11]. Таким образом, исключительное внимание следует уделять профилактике материнской ФКУ. Единственным методом предотвращения нарушений в аминокислотном обмене у беременной женщины с ФКУ является ограничение поступления ФА в организм с пищей. Это достигается традиционным методом строго соблюдаемой диетотерапии, принцип которой ничем не отличается от диетотерапии детей, больных ФКУ. Адекватная терапия способна предотвратить все или большинство проявлений материнской ФКУ. Рекомендуется осуществлять диетотерапию

уже в период подготовки к беременности. Соблюдение строгой диеты, обеспечивающей поступление жизненно важных для роста и развития плода нутриентов, возможно лишь при применении СДЛП, не содержащих ФА.

С целью улучшения вкусовых характеристик лечебного питания для больных ФКУ разработаны отечественные СДЛП: «БенАмин 13-phe», «БенАмин 15-phe», «БенАмин 20-phe», «БенАмин 40-phe», «БенАмин 70-phe», «БенАмин 75-phe». Все продукты имеют сбалансированный аминокислотный состав, обогащены всеми необходимыми витаминами (А, Е, D, К, С, В₁, В₂, В₆, В₁₂, РР), фолиевой, пантотеновой кислотами, биотином, холином, инозитолом, L-карнитином, минеральными веществами (макро- и микроэлементы: кальций, фосфор, калий, натрий, магний, хлориды, медь, железо, цинк, марганец, йод), пребиотиками с учетом возрастных физиологических потребностей.

Улучшение органолептических свойств СДЛП достигается благодаря использованию форм кристаллических L-аминокислот с повышенной растворимостью и использованию передовых технологий микрокапсулирования. Продукты дополнительно обогащены пребиотиками, оказывающими стимулирующее действие на рост собственной симбиотической кишечной микрофлоры и естественным образом способствующими укреплению иммунной системы. СДЛП не содержат ГМО, ароматизаторы, сахарозу, консерванты, имеют натуральный приятный вкус и запах, формирующий правильные пищевые привычки. Хорошие органолептические свойства СДЛП способны улучшить качество жизни и повысить комплаентность больных ФКУ.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность СДЛП для детей, взрослых и беременных женщин, больных ФКУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях проведено открытое многоцентровое проспективное неконтролируемое исследование. В исследование включены 46 пациентов с подтвержденным диагнозом ФКУ, применявших или не применявших СДЛП ранее.

Пациенты или их родители (иные законные представители) подписали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения: установленный диагноз ФКУ на основе клинико-биохимических данных; информированное согласие пациента или его законного представителя на участие в исследовании.

Критерии исключения: плохая переносимость СДЛП (аллергические реакции или нарушения стула); острые инфекционные или соматические заболевания, возникшие в ходе исследования; отказ пациента или его законного представителя от участия в исследовании.

Исследуемый продукт (ИП) «БенАмин 13-phe» (далее — ИП-1), разработанный для детей первого года жизни, получали 6 детей (3 мальчика и 3 девочки). Средний возраст детей на момент включения в исследование составил $4,3 \pm 2,4$ мес. Все дети родились доношенными на сроке 39 ± 1 нед. с нормальными показателями физического развития: при рождении масса мальчиков составила 3590 ± 629 г, девочек — 3166 ± 153 г; длина мальчиков — $52,6 \pm 2,1$ см, девочек — $50,3 \pm 0,6$ см. Перинатальный период у всех детей был благополучным.

Исследуемый продукт «БенАмин 15-rhe» (далее — ИП-2), предназначенный для детей первого года жизни, получали тоже 6 младенцев (4 мальчика и 2 девочки). Средний возраст на момент включения в исследование составил $5,1 \pm 3,0$ мес. Все дети родились доношенными с нормальными антропометрическими показателями: масса мальчиков составила 3087 ± 643 г, девочек — 3250 ± 353 г; длина мальчиков — $51,8 \pm 2,8$ см, девочек — 51 см. Перинатального поражения центральной нервной системы не отмечалось ни у одного ребенка.

Группу детей, получавших продукт «БенАмин 20-rhe» (далее — ИП-3), составили 6 пациентов (4 мальчика и 2 девочки) в возрасте старше года с установленным диагнозом «классическая ФКУ». Средний возраст детей на момент включения в исследование составил $1,7 \pm 0,4$ года. Все дети родились доношенными с нормальными показателями физического развития: при рождении масса мальчиков составила 3365 ± 461 г, девочек — 3250 ± 282 г; длина мальчиков — $54 \pm 2,2$ см, девочек — $50,5 \pm 2,1$ см. Перинатальный период у всех детей был благополучным.

Группу детей, получавших продукт «БенАмин 40-rhe» (далее — ИП-4), составили 8 пациентов (6 мальчиков и 2 девочки) в возрасте 3–8 лет. Средний возраст детей на момент включения в исследование составил $5,3 \pm 0,9$ года. Все дети родились доношенными на сроке $38 \pm 1,5$ нед. с нормальными показателями физического развития: при рождении масса мальчиков составила 3441 ± 589 г, девочек — 3395 ± 530 г; длина мальчиков — 52 ± 2 см, девочек — $50,5 \pm 2,1$ см. Перинатальный период у всех детей был благополучным.

В группу получавших продукт «БенАмин 70-rhe» (далее — ИП-5) вошли 12 пациентов: 11 детей (4 мальчика и 7 девочек) старше 6 лет и один взрослый пациент 18 лет. Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил $10,8 \pm 2,1$ года. Все дети родились в срок с нормальными показателями физического развития.

В группу получавших ИП «БенАмин 75-rhe» (далее — ИП-6) вошли 8 пациентов: 6 детей (4 мальчика и 2 девочки) старше 6 лет, мужчина 22 лет и беременная женщина 31 года. Средний возраст детей на момент включения в исследование составил 12 ± 3 года. Все дети родились в срок с нормальными показателями физического развития. Перинатальный период у всех пациентов был благополучным.

СДЛП торговой марки «БенАмин» в 100 г сухого продукта содержит от 13 до 75 г белкового эквивалента. Детям первого года жизни назначают смеси с белковым эквивалентом 13–15, детям старше 1 года назначают смеси с более высоким содержанием белка.

Безопасность и клиническая эффективность разработанных СДЛП у больных ФКУ оценивались в соответствии с принципами надлежащей клинической практики, действующими в странах Евросоюза с 1991 г. (European Good Clinical Practis Guidelines, 1991), на основании результатов осмотра и обследования.

Длительность исследования составила 4 нед., в течение которых предусматривалось 3 визита к врачу-исследователю (дополнительные визиты назначались по показаниям). Во время визитов проводились опрос и сбор информации (жалобы, анамнез жизни (*anamnesis vitae*) и заболевания (*anamnesis morbi*)), физикальный осмотр с оценкой физического развития, изучалась медицинская документация (истории болезни, амбулаторные карты, анкеты и пр.), выполнялся анализ на определение в крови уровня аминокислот.

Оценка соматического статуса включала в себя анализ общего состояния и самочувствия пациента, состояния слизистого и кожного покрова, исследование функций сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыводящей систем, желудочно-кишечного тракта и др. Оценивались наличие/отсутствие диспепсических явлений, аллергических реакций, отказов от употребления СДЛП.

Анализ физического развития проводили с использованием модулей программы «WHO Anthroplus 2009» на основании измерения антропометрических показателей (массы и длины тела) с помощью стандартизированных электронных весов и ростомера. Далее оценивали показатели Z-scores массы тела к возрасту, роста к возрасту и индекса массы тела к возрасту при рождении, перед началом и на фоне диетического лечения с применением ИП. Оценка физического развития пациентов базировалась на диагностике отклонений антропометрических показателей от медианы стандартной популяции (Z-scores). Согласно стандартам «WHO Anthroplus 2009» средневозрастными показателями Z-score массы тела и роста считали показатели в пределах $+2SD$ (standard deviation — стандартное отклонение), для Z-score индекса массы тела — от $-2SD$ до $+1SD$.

Неврологический статус и психомоторное развитие оценивались с помощью методик для определения уровня эмоционального, психического, моторного, речевого развития больных детей различного возраста и взрослых. У детей первого года жизни использовался метод количественной оценки нарушения психомоторного развития Л.Т. Журбы и Е.М. Мастюковой [12].

Всем детям на первом визите был назначен ИП, проведен расчет питания с постепенным переводом ребенка с ранее применяемого СДЛП на ИП, который подбирался в соответствии с Клиническими рекомендациями Минздрава России [5]. При назначении и коррекции диетотерапии оценивали фактическое питание пациентов по разработанным нами анкетам, включавшим режим питания, разовый и суточный объем, характеристику съеденной пищи. Оценивались пищевая ценность лечебных рационов с подсчетом основных нутриентов (белков, жиров и углеводов) и энергетической ценности по таблицам справочника «Химический состав российских пищевых продуктов» и каталога специализированных продуктов детского питания, а также с применением «Норм физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации». Методом расчета аминокислотного сора оценивали биологическую ценность белкового компонента специализированных продуктов на основе аминокислот без ФА.

Клинический и биохимический анализ крови выполнялся в поликлинике по месту жительства спустя 4 нед. после начала применения ИП. Во избежание формирования ятрогенной анемии и с целью ограничения числа инвазивных манипуляций у детей клинический и биохимический анализ крови проводился однократно, при завершении исследования. Биохимический анализ венозной крови включал определение общего белка, аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, билирубина общего, глюкозы, холестерина, триглицеридов, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтранспептидазы, мочевины, креатинина, натрия, калия, кальция.

Уровень ФА определялся трижды: до начала лечения, через 2 нед. применения препарата и при завершении исследования. Для анализа использовалась периферическая

кровь, взятая на бланк-фильтр (форма № 903) утром натощак не ранее чем через 3 ч после еды.

Анализ проводился стандартным флуориметрическим методом. Допустимый безопасный показатель ФА крови у детей 0–12 лет применявших СДЛП, должен составлять 2–6 мг/дл, 13–15 лет — 2–10 мг/дл, старше 16 лет — 2–15 мг/дл, у беременных женщин — в зависимости от срока гестации: в I триместре — 1,6–4,2 мг/дл, во II триместре — 1,6–7,5 мг/дл, в III триместре — 1,6–10 мг/дл [5].

Уровень тирозина и других аминокислот определяли методом tandemной масс-спектрометрии с использованием сертифицированного набора NeoBase MS/MSkit (Perkin Elmer, Финляндия). Анализ проводился до начала диетотерапии и через 4 нед. ее применения. Преимущество данного метода заключается в возможности одномоментного исследования спектра аминокислот в периферической крови. Для анализа использовались образцы крови, взятые для определения ФА. Референсные значения уровня тирозина крови составляют: у детей от 8 дней до 6 мес. — 10–300 мкМ/л, старше 6 мес. — 15–235 мкМ/л. Референсные значения соотношения ФА/тирозина крови: от 8 дней до 6 мес. — 0,15–6,1, старше 6 мес. — 0,15–6,5.

Статистическая обработка клинических данных проводилась стандартными методами с применением пакета компьютерных программ Statistica, Microsoft office. Достоверность отличий между группами определялась с помощью непараметрического критерия Манна — Уитни. Уровень статистической значимости различий принимали равным $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На протяжении 4 нед. все пациенты успешно принимали ИП, показавшие хорошие вкусовые качества. Диспепсических явлений, нарушений стула, аллергических реакций на протяжении всего исследования не зарегистрировано. Пациенты и их родители отметили хорошую растворимость смесей, более приятный запах по сравнению с ранее использовавшимися СДЛП.

Биохимические показатели белкового, жирового и углеводного обмена не выходили за пределы нормальных значений. Отсутствовали признаки электролитных нарушений и изменений кальциево-фосфорного обмена. Показатели клинического анализа крови, в т. ч. гемоглобина, соответствовали возрастной норме.

В результате применения ИП средний уровень ФА крови снизился и находился в пределах безопасных значений (рис. 1). Динамика показателей ФА, тирозина и индекса массы тела отражена в таблице 1.

Темпы физического развития к концу исследования соответствовали средневозрастным значениям. Отмечалась удовлетворительная прибавка массы и длины.

У двоих детей до приема ИП были выявлены сухость кожи, экзантема. Спустя 4 нед. приема ИП экзантема у всех больных разрешилась, кожа стала чистой. Соматический и неврологический статус у всех пациентов — без патологии.

Беременная женщина (возраст 31 год) была включена в исследование на сроке 24–25 нед. гестации, беременность у нее была первая, в I триместре отмечался токсикоз. Пациентка успешно принимала ИП-6, показатели ФА крови, а также клинического и биохимического анализа находились в пределах нормы. Вес до беременности был 51 кг. За первые 3 мес. беременная потеряла в весе 4 кг в связи с токсикозом.

На первом визите вес женщины был 52 кг. К концу исследования ее вес составил 53,2 кг, за 4 нед. прибавка составила 1,2 кг (средняя еженедельная прибавка — 300 г), что соответствует норме весовой прибавки беременных.

Согласно патогенезу ФКУ нарушение метаболизма ФА приводит к нарушению синтеза незаменимой аминокислоты тирозина. Тирозин играет важную роль в биосинтезе нейромедиаторов головного мозга (эпинефрина, норэпинефрина и допамина), тироксина и меланина в коже. Уровень тирозина у больных ФКУ может значительно колебаться в течение суток и имеет наиболее низкие значения в утренние часы, особенно при длительном голодании, и существенно возрастает сразу после приема пищи [13]. Более того, одна из гипотез формирования умственной отсталости у детей с ФКУ обусловлена недостатком синтеза нейромедиаторов и тиреоидных гормонов, вызванным дефицитом тирозина [14]. А значит, важной задачей диетотерапии является поддержание стабильной нормальной концентрации тирозина в крови, не допускающее критического его снижения. Достигнуть этого можно обогащением СДЛП тирозином и дробным (не реже 4 р./сут) приемом СДЛП. Последнее часто не реализуется из-за низкой комплаентности по причине неприятного вкуса аминокислотных смесей. Улучшенные органолептические свойства ИП значительно изменили отношение больных к СДЛП.

В естественном белке на долю тирозина приходится около 4%, а на долю ФА — 4,5–5,0%. В норме 67–90% ФА превращаются в тирозин. Таким образом, содержание тирозина в лечебном питании должно быть не менее 7,5–8,0% с учетом покрытия дефицита тирозина, синтезированного из ФА.

ИП содержат больше тирозина в сравнении с некоторыми зарубежными аналогами. Так, содержание тирозина в ИП составляет примерно 12,5% на 100 г белка.

Исследование концентрации тирозина в крови у пациентов после завершения исследования показало некоторое его повышение, однако это повышение было статистически незначимым ($p > 0,05$) (рис. 2). Тем не менее есть отличие по значению SD, что говорит о более однородном распределении значений тирозина у пациентов, получавших ИП, и существенной отдаленности этого показателя от нижней границы нормы почти у всех больных. При применении ИП не отмечалось крайне низкого и превышающего нормальные значения уровня тирозина.

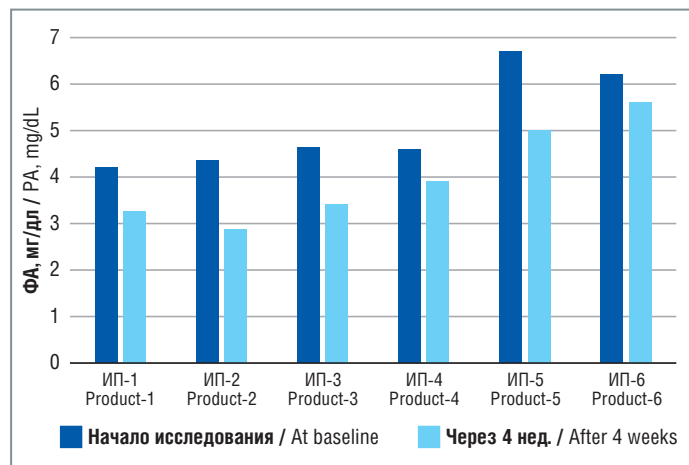


Рис. 1. График среднего уровня фенилаланина в начале исследования и через 4 нед. приема ИП

Fig. 1. Mean levels of phenylalanine at baseline and after 4 weeks of the treatment

Таблица 1. Динамика показателей в ходе исследования
Table 1. Changes in the parameters in the course of the study

Продукт Product (P)	N /пол N/Sex	Возраст Age	Диагноз установлен, сут Diagnosis verified, days	В начале исследования At baseline				Через 2 нед. After 2 weeks	Через 4 нед. After 4 weeks			
				z-score ИМТ/возраст, BMI/Age	ФА, мг/дл FA, mg/dL	Тирозин, мкМ/л, Tyrosine, μ mole/L	ФА/тирозин FA/tyrosine		z-score ИМТ/возраст, BMI/Age	ФА, мг/дл FA, mg/dL	Тирозин, мкМ/л, Tyrosine, μ mole/L	ФА/тирозин FA/tyrosine
ИП-1/P-1	6/м3;f3	4,3±2 мес.	15±4	0,26±0,39	4,20±2,54	88,35±56,15	5,09±4,69	2,90±0,92	0,24±0,46	3,27±1,20	82,11±17,40	3,43±3,04
ИП-2/P-2	6/м4;f2	5,1±3 мес.	18±8	0,54±0,92	4,35±2,75	84,024±48,62	2,19±2,97	4,52±2,10	0,56±0,97	2,86±0,97	85,17±21,88	2,11±2,39
ИП-3/P-3	6/м4;f2	1,7±0,40 года	13±9	1,21±1,20	4,63±3,95	78,14±50,57	3,27±2,09	4,21±3,10	1,20±1,20	3,42±2,33	97,9±39,50	2,87±2,17
ИП-4/P-4	8/м6;f2	5,3±0,90 года	12±4	0,46±0,56	4,6±3,40	56,64±22,50	4,14±3,60	4,42±1,10	0,47±0,52	3,90±2,4	63,19±11,1	4,44±2,37
ИП-5/P-5	11/м4;f7	10,8±2 года	29±12	0,37±0,52	6,7±4,90	92,74±74,69	5,71±4,62	5,11±2,20	0,38±0,51	5,00±2,60	91,36±36,20	5,22±3,68
	взрос- лый/м adult/m	18 лет	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
ИП-6/P-6	6/м4;f2	12±3 года	26±11	0,42±0,54	6,2±3,60	56,99±22,01	6,42±2,96	6,1±0,70	0,38±0,51	5,60±3,70	60,77±9,88	5,89±4,42
	взрос- лый/м adult/m	22 года	–	0,35	–	–	–	–	0,35	–	–	–
	бере- менная pregnant	31 год	–	–	4,90	–	–	–	–	3,80	–	–

Примечание. N – количество больных, m – мужской пол, f – женский пол, ИМТ – индекс массы тела.

Note. N – number of patients, m – male, f – female, BMI – body mass index.

Соотношение ФА/тирозин снизилось через 4 нед. приема ИП, но не достигло статистически значимого различия. В целом прослеживается тенденция к улучшению по показателям концентрации тирозина крови в исследуемой когорте.

Исследование спектра аминокислот в крови у больных, принимающих ИП, показало, что уровень других незаменимых аминокислот находился внутри референсных пределов, что указывает на сбалансированность ИП по аминокислотному составу и хорошую биодоступность нутриентов смеси.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Специализированные продукты на основе аминокислот без ФА – главный источник белка для больных ФКУ. Благодаря развитию современных технологий созданы новые отечественные продукты с оптимизированным аминокислотным, а также макро- и микронутриентным составом, что повышает их биологическую ценность. Продукты обогащены тирозином и позволяют поддерживать концентрацию тирозина в пределах нормальных значений. Улучшенные органолептические свойства смесей способствуют частому дробному их приему в течение дня, а рецептурный состав продуктов на основе аминокислот без ФА соответствует рекомендуемым нормам потребления основных пищевых веществ. Проведенное исследование показа-

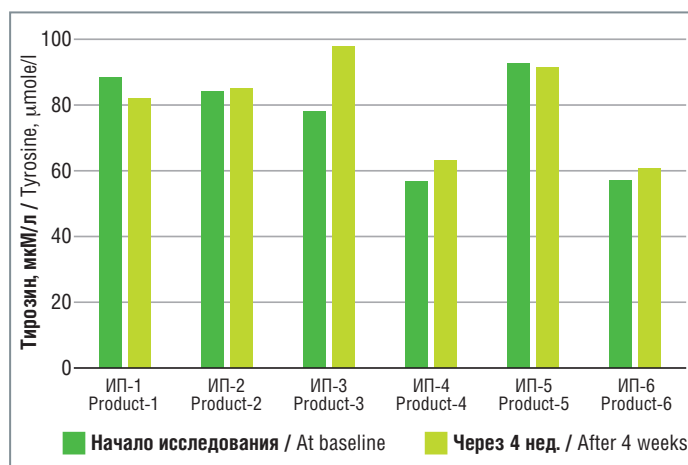


Рис. 2. График среднего уровня тирозина в начале исследования и через 4 нед. приема ИП

Fig. 2. Mean levels of tyrosine at baseline and after 4 weeks of the treatment

ло высокую клиническую эффективность и переносимость исследуемых СДЛП, что выражалось в снижении уровня ФА после употребления ИП уже в течение 4 нед. (включая детей первого года жизни) на 25–35%. Таким образом, ИП полностью соответствуют требованиям к питанию больных, страдающих наследственными нарушениями обмена ФА.

Литература/References

- Blau N., van Spronsen F.J., Levy H.L. Phenylketonuria. *Lancet*. 2010;376(9750):1417-1427. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60961-0.
- De Groot M.J., Hoeksma M., Blau N. et al. Pathogenesis of cognitive dysfunction in phenylketonuria: review of hypotheses. *Mol Genet Metab*. 2010;99(Suppl 1): S86-S89. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.016.
- Wasim M., Awan F.R., Khan H.N. et al. Aminoacidopathies: Prevalence, Etiology, Screening, and Treatment Options. *Biochemical Genetics*. 2017;56(1-2):7-21. DOI: 10.1007/s10528-017-9825-6.
- Новиков П.В., Ходунова А.А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ в Российской Федерации. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2012;5:5-12. [Novikov P.V., Hodunova A.A. The first results of expanded neonatal screening for hereditary metabolic diseases in the Russian Federation. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2012;5:5-12 (in Russ.).]
- Фенилкетонурия и нарушения обмена тетрагидриоптерина у детей. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. М.; 2017. [Phenylketonuria and disorders of tetrahydropterin metabolism in children. Clinical recommendations. Ministry of health of the Russian Federation. М.;2017 (in Russ.).]
- Van Wegberg, MacDonald A., Ahring K. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J of Rare Diseases*. 2017;12:162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- Cazzorla C., Bensi G., Biasucci G. et al. Living with phenylketonuria in adulthood: The PKU ATTITUDE study. *Mol Genet Metab Rep*. 2018;16:39-45. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2018.06.007.
- Peat J., Garg U. Determination of Phenylalanine and Tyrosine by High Performance Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry. *Methods in Molecular Biology*. 2016;1378:219-225. DOI: 10.1007/978-1-4939-3182-8_23.
- Singh R., Rohr F., Frazier D. et al. Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency. *Genet Med*. 2014;16(2):121-131. DOI: 10.1038/gim.2013.179.
- Vockley J., Andersson H.C., Antshel K.M. et al. Phenylalanine hydroxylase deficiency: diagnosis and management guideline. *Genet Med*. 2014;16(2):188-200. DOI: 10.1038/gim.2013.157.
- Bóka J., Kiss E., Simon E., Szónyi L. Maternal phenylketonuria. *Orv Hetil*. 2013;154(18):683-687. DOI: 10.1556/OH.2013.29595.
- Кустова Т.В., Таранушенко Т.Е., Демьянова И.М. Оценка психомоторного развития ребенка раннего возраста: что должен знать врач-педиатр. *Медицинский совет*. 2018;11:104-109. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-104-109. [Kustova T.V., Taranushenko T.E., Demyanova I.M. Assessment of psychomotor development of an early age child: what a pediatrician should know. *Meditsinskiy sovet*. 2018;11:104-109 (in Russ.).] DOI: 10.21518/2079-701X-2018-11-104-109.
- Van Wegberg A.M.J., MacDonald A., Ahring K. et al. The complete European guidelines on phenylketonuria: diagnosis and treatment. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):162. DOI: 10.1186/s13023-017-0685-2.
- Sharman R., Sullivan K., Young R.M., McGill J. Depressive symptoms in adolescents with early and continuously treated phenylketonuria: associations with phenylalanine and tyrosine levels. *Gene*. 2012;504(2):288-291. DOI: 10.1016/j.gene.2012.05.007.

Сведения об авторах:

¹Семенова Наталья Александровна — к.м.н., врач-генетик, старший научный сотрудник, ORCID iD 0000-0001-7041-045X;

¹Байдакова Галина Викторовна — к.б.н., ведущий научный сотрудник, ORCID iD 0000-0001-8806-5287;

²Никитина Наталья Викторовна — врач-генетик, заведующая отделением, ORCID iD 0000-0002-2811-4718;

²Подолкина Валентина Константиновна — врач-педиатр, ORCID iD 0000-0003-1854-0040;

³Беляшова Елена Юрьевна — врач-генетик, заведующая отделением, ORCID iD 0000-0002-7289-9532;

³Кузнецова Вера Николаевна — к.м.н., врач-генетик, ORCID iD 0000-0002-7624-0639;

⁴Кочегурова Елена Михайловна — к.м.н., врач-генетик, заведующая отделением, ORCID iD 0000-0003-4473-528X;

⁵Андреева Лилия Петровна — к.м.н., врач-генетик, ORCID iD 0000-0001-8700-7325;

⁵Хайлова Ольга Николаевна — врач-генетик, ORCID iD 0000-0002-7428-1488;

¹Куцев Сергей Иванович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор, ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

¹ФГБНУ «МГНЦ». 115478, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1.

²ГБУЗ СО «КДЦ «ОЗМР». 620041, Россия, г. Екатеринбург, ул. Флотская, д. 52.

³ГАУЗ «ОКБ № 2». 460000, Россия, г. Оренбург, ул. Невельская, д. 24.

⁴ГБУЗ ТО «ОКПЦ им. Е.М. Бакуниной». 170036, Россия, г. Тверь, Санкт-Петербургское ш., д. 115, к. 3.

⁵ГУЗ «СОДКБ». 410028, Россия, г. Саратов, ул. Вольская, д. 6.

Контактная информация: Семенова Наталья Александровна, e-mail: semenova@med-gen.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 31.06.2019.

About the authors:

¹Nataliya A. Semenova — MD, PhD, geneticist, Senior Researcher, ORCID iD 0000-0001-7041-045X;

¹Galina V. Baydakova — PhD (biology), Leading Researcher, ORCID iD 0000-0001-8806-5287;

²Nataliya V. Nikitina — MD, geneticist, Head of the Department, ORCID iD 0000-0002-2811-4718;

²Valentina K. Podolina — MD, pediatrician, ORCID iD 0000-0003-1854-0040;

³Elena Yu. Belyashova — MD, Head of the Department, ORCID iD 0000-0002-7289-9532;

³Vera N. Kuznetsova — MD, PhD, geneticist, ORCID iD 0000-0002-7624-0639;

⁴Elena M. Kochegurova — MD, PhD, geneticist, Head of the Department, ORCID iD 0000-0003-4473-528X;

⁵Liliya P. Andreeva — MD, PhD, geneticist, ORCID iD 0000-0001-8700-7325;

⁵Olga N. Khaylova — MD, geneticist, ORCID iD 0000-0002-7428-1488;

¹Sergey I. Kutsev — MD, PhD, Professor, Corresponding Member of RAS, Director, ORCID iD 0000-0002-3133-8018.

¹Research Centre for Medical Genetics. 1, Moskvorechie str., Moscow, 115522, Russian Federation.

²Clinical and Diagnostic Center "Protection of Health of Mother and Child". 52, Flotskaya str., Yekaterinburg, 620041, Russian Federation.

³Orenburg Regional Clinical Hospital No. 2. 24, Nevelskaya str., Orenburg, 460000, Russian Federation.

⁴E.M. Bakunina Regional Clinical Perinatal Center. 115 build. 3, St. Petersburg highway, Tver, 170036, Russian Federation.

⁵Saratov Regional Children's Clinical Hospital. 6, Vol'skaya str., Saratov, 410028, Russian Federation.

Contact information: Nataliya A. Semenova, e-mail: semenova@med-gen.ru. **Financial Disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 31.06.2019.

21–24 января, 2020



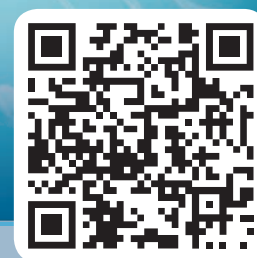
XIV Международный конгресс ПО РЕПРОДУКТИВНОЙ МЕДИЦИНЕ

ОРГАНИЗАТОРЫ КОНГРЕССА:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Общество по репродуктивной медицине и хирургии (ОРМХ)
- Российская ассоциация эндометриоза (РАЭ)
- Кафедра репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова
- Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

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



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

С 21 по 24 января 2020 года в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации пройдет XIV Международный конгресс по репродуктивной медицине.

Для работы в конгрессе приглашены как ведущие российские ученые и специалисты, так и зарубежные эксперты из авторитетных университетов, клиник, медицинских центров Бельгии, Франции, Италии, Испании, Великобритании, Германии, Израиля, США, Канады, Японии, Индии и других стран.

В фокусе научной программы конгресса – наиболее актуальные вопросы современной репродуктивной медицины – профилактика репродуктивных потерь; сохранение репродуктивного здоровья и качества жизни при различных заболеваниях; научные, клинические, этические и социальные аспекты вспомогательных репродуктивных технологий; ведение беременности высокого риска.

В рамках конгресса пройдут интерактивные прямые трансляции репродуктивной хирургии из операционных Центра; конкурс молодых ученых.

Будет проведено совещание главных специалистов акушеров-гинекологов Минздрава России из всех федеральных округов и регионов.

Во время конгресса будет работать выставочная экспозиция ведущих российских и зарубежных производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования.

Будет подана заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.

РУКОВОДИТЕЛИ КОНГРЕССА:

- **Г.Т. Сухих**, академик РАН, профессор
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России
- **Л.В. Адамян**, 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

ONLINE РЕГИСТРАЦИЯ НА САЙТАХ:
MEDIEXPO.RU, REPRODUCTIVE-CONGRESS.RU

РЕГИСТРАЦИЯ ДЕЛЕГАТОВ

Скибин Николай
тел.: +7 (495) 721-88-66 (доб. 111),
моб.: +7 (929) 646-51-66
e-mail: reg@mediexpo.ru

ПО ВОПРОСАМ НАУЧНОЙ ПРОГРАММЫ И УЧАСТИЯ В КОНГРЕССЕ С ДОКЛАДОМ

Оргкомитет конгресса
тел.: +7 (495) 438-40-68, +7 (495) 545-89-91
e-mail: congrepromed@mail.ru

Тезисы принимаются по e-mail: I_Kondratovich@oparina4.ru
до 07 декабря 2019 года



Инновации
для качества жизни

ФОСФОМИЦИН ЭСПАРМА

При остром неосложненном цистите

- Короткий курс лечения: всего 1 пакетик
- Детям с 12 лет



КЛОТРИМАЗОЛ 2%

Крем для лечения
вульвовагинального кандидоза

- Не оказывает влияния на лактобактерии
- Гигиенические аппликаторы для введения в комплекте



www.esparma-gmbh.ru

Представительство фирмы «Эспарма ГмбХ» в России:

115114, г. Москва, ул. Летниковская, д. 16, оф. 706
тел.: +7 (499) 579-33-70

Рег. уд. № ЛП-003099 от 20.07.2015
Рег. уд. № ЛП-004092 от 23.01.2017

Реклама