

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. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

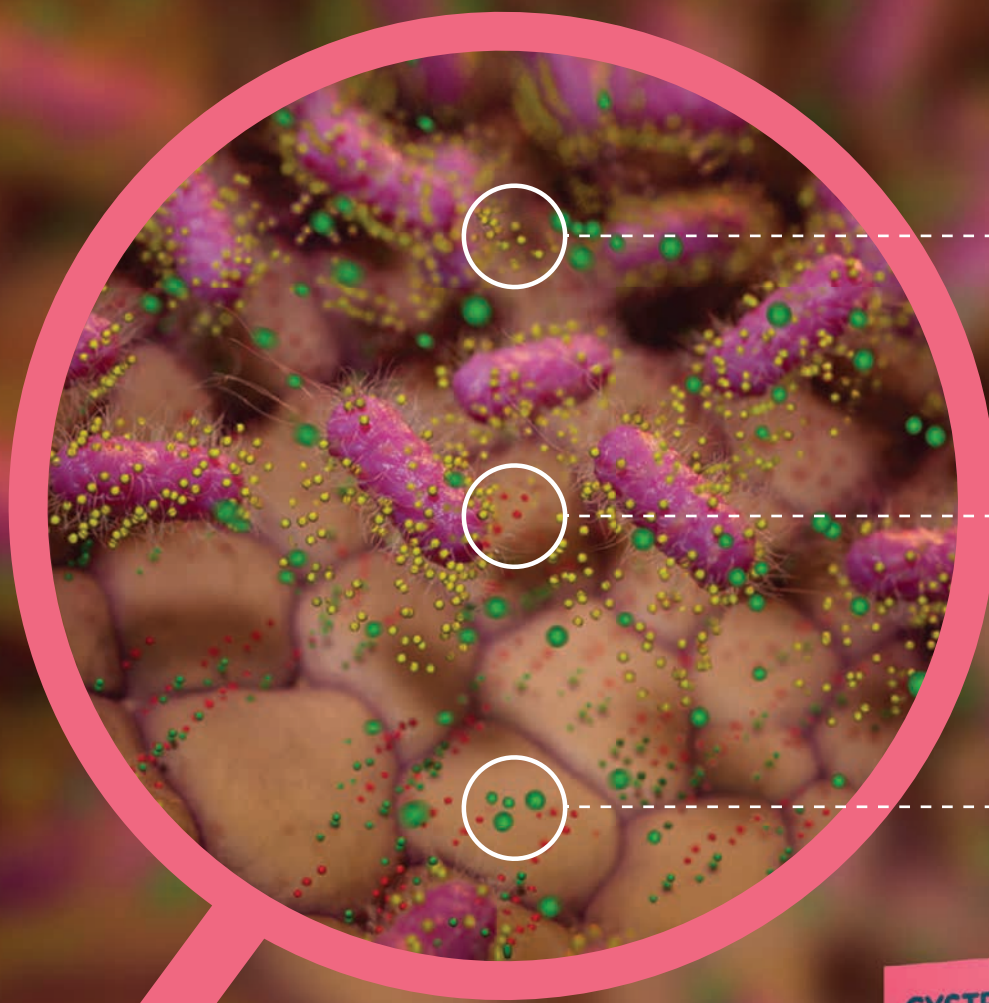
...беременности, характеризующую...
...полости матки. Доля неразвиваю...
...одно возрастает на 7%. Бережное о...
...ленности. Для эвакуации плодного яйц...
...полости матки и консервативный – меди...
...ри всех видах хирургического метода в боли...
...ментозной. В последние годы с этой целью ист...
...тате представлен клинический случай успешного...
...тании с использованием антагонистов прогестерона с про...
...дуры прерывания беременности. Существует бе...
...ние риска травматизации шейки матки при обр...
...уктивных потерях, выкидышах, истмико-цервикальной недостаточности.
...ева Д.А. Безопасное опорожнение мат...
...death of an...
...pregnan...
...ity of...



Т. 4, №2
2021



Тройная защита от цистита



D-манноза блокирует прикрепление бактерий к стенке мочевого пузыря

Проантоцианидины клюквы создают защитный слой на стенке мочевого пузыря

Витамин С поддерживает кислую среду, неблагоприятную для размножения бактерий

ЦИСТЕНИУМ®

>>> cystenium.ru



СГР № RU.77.99.11.003.R.003791.10.19 от 16.10.2019 г. Реклама.

НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна

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

EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

EDITORIAL BOARD

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

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

Блюсс Олег, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

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

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

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

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

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

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

Мунблит Даниил, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

Павлова 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

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

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

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

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

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

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. Uрманчеева, 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

Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 4, N 2, 2021

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Inform»

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

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

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>**Editor-in-chief**

Yulia E. Dobrokhotova

Executive Editor

Janna G. Oganezova

Scientific Editor

Marina V. Chelyukanova

Proof-reader

Vita N. Kalinina

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Vladimir V. Rochev

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Elektrozavodskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation

The circulation of 50,000 copies. Order № 294700

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 Authorsof "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:

May 31, 2021

Contents

Professor Andrey L. Zaplatnikov Jubilee 109

OBSTETRICS

Adenomyosis and infertility. Management strategies
A.E. Esedova, A.M. Medzhidova 110

Pharmacotherapy in pregnant women
E.A. Sandakova, I.G. Zhukovskaya, M.V. Semenova, A.F. Vaganova,
A.V. Kuznetsova, T.E. Kazymova, O.A. Belousova, L.P. Makarova 115

**Prevention and treatment of non-complicated
infections of the lower urinary tract
in pregnant women**
N.A. Nashivochnikova, V.N. Krupin, V.E. Leanovich 119

GYNECOLOGY

**Clinical characteristics of women
with endometrial hyperplasia**
K.K. Salamova, L.V. Saprykina, A.M. Ramazanova,
Z.T. Mil'dzikhova, E.B. Stolyarova 124

**Efficacy of complex preventive approach
to postoperative pelvic adhesions**
A.N. Sulima, G.A. Puchkina 130

**Pre-pregnancy preparation in women
with polycystic ovary syndrome and obesity:
state-of-the-art**
I.A. Lapina, T.G. Chirvon, Yu.E. Dobrokhotova, V.V. Taranov 137

**Current therapeutic approach
to mixed vulvovaginal infections**
T.V. Tazina 144

**Novel treatment modalities
for pelvic inflammatory disease using
immunomodulating therapy**
Yu.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova 149

PEDIATRICS

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

**Physical development and of gut microbiota
in infants who experienced bowel resection
within the first year of life**
I.V. Vakhlova, G.V. Fedotova, L.G. Boronina, E.V. Samatova 155

**Renal tumors in children and adolescents
(primary diagnostics based on a pilot study)**
E.A. Karavaeva, T.E. Taranushenko, A.V. Morgun,
M.V. Borisova, T.G. Kadrichева, T.I. Bulava,
N.A. Gonchar, E.A. Guseynova 162

**Rehabilitation of children with post-burn
scars of the distal limbs**
O.V. Filippova, K.A. Afonichev 168

Night sleep in toddlers
M.I. Dubrovskaya, O.V. Ryazanova, O.K. Netrebenko,
A.S. Botkina, V.V. Polunina, A.B. Moiseev,
E.E. Vartapetova 173

**Natural oils for skincare
of newborns and infants**
I.I. Ryumina 178

**Renocardiac syndrome in a child
with non-inherited
connective tissue disease**
N.S. Cherkasov, O.V. Davydova, L.I. Derbeneva, Yu.A. Lutsenko 184

PMЖ. Мать и дитя

Т.4, № 2, 2021

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

М.В. Челюканова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

**техническая поддержка
и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 294700

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

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

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,340

Свободная цена

Дата выхода в свет

31.05.2021



Содержание

К юбилею А.Л. Заплатникова 109

АКУШЕРСТВО

Аденомиоз и бесплодие. Подходы к лечению
А.Э. Эседова, А.М. Меджидова 110

Фармакотерапия беременных
Е.А. Сандакова, И.Г. Жуковская, М.В. Семенова, А.Ф. Ваганова,
А.В. Кузнецова, Т.Е. Казымова, О.А. Белоусова, Л.П. Макарова 115

**Особенности профилактики и лечения
неосложненных инфекций нижних
мочевыводящих путей у беременных**
Н.А. Нашивочникова, В.Н. Крупин, В.Е. Леанович 119

ГИНЕКОЛОГИЯ

**Клинические особенности пациенток
с гиперпластическими процессами эндометрия**
К.К. Саламова, Л.В. Сапрыкина, А.М. Рамазанова,
З.Т. Мильдзихова, Е.В. Столярова 124

**Оценка эффективности комплексного
подхода к профилактике послеоперационного
спаечного процесса в малом тазу**
А.Н. Сулима, Г.А. Пучкина 130

**Современные аспекты прегравидарной подготовки
у пациенток с синдромом поликистозных яичников
и метаболическим синдромом**
И.А. Лапина, Т.Г. Чирвон, Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов 137

**Современный подход к терапии смешанных
вульвовагинальных инфекций**
Т.В. Тазина 144

**Новые возможности в лечении воспалительных
заболеваний органов малого таза с помощью
иммуномодулирующей терапии**
Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова 149

ПЕДИАТРИЯ

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

**Физическое развитие и характеристика
метаболической активности микробиоты
у детей первого года жизни, перенесших
резекцию кишечника**
И.В. Вахлова, Г.В. Федотова, Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова 155

**Ренальные опухоли у детей и подростков
(первичная диагностика по данным
пилотного исследования)**
Е.А. Караваева, Т.Е. Таранушенко, А.В. Моргунов, М.В. Борисова,
Т.Г. Кадричева, Т.И. Булава, Н.А. Гончар, Е.А. Гусейнова 162

**Особенности реабилитации детей с послеожоговыми
рубцами дистальных отделов нижних конечностей**
О.В. Филиппова, К.А. Афоничев 168

Ночной сон у детей раннего возраста
М.И. Дубровская, О.В. Рязанова, О.К. Нетребенко, А.С. Боткина,
В.В. Полунина, А.Б. Моисеев, Е.Е. Вартапетова 173

**Использование натуральных масел
в уходе за кожей новорожденных и младенцев**
И.И. Рюмина 178

**Ренокардиальный синдром у ребенка
с ненаследственной дисплазией
соединительной ткани**
Н.С. Черкасов, О.В. Давыдова, Л.И. Дербенева, Ю.А. Луценко 184

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



XXIII ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

29 сентября – 1 октября 2021



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

Направления научной программы

- Коронавирусная инфекция – COVID-19 в акушерстве, гинекологии и неонатологии
 - Демография и репродуктивное здоровье женщины: планирование семьи; репродуктивное поведение молодежи; контрацепция в современных условиях; профилактика аборт и их осложнений
 - Клинические рекомендации по оказанию акушерской, гинекологической и неонатальной помощи
 - Непрерывное профессиональное медицинское образование
 - Психологические аспекты взаимоотношений врача и пациента
 - Правовые основы защиты профессиональной репутации врача
- Акушерство**
- Неотложные состояния в акушерстве
 - Анестезия и интенсивная терапия в акушерстве
 - Невынашивание беременности и преждевременные роды
 - Актуальные вопросы «больших акушерских синдромов»
 - Экстрагенитальные заболевания и беременность
- Онкологические заболевания и беременность**
- Аутоиммунные заболевания и их влияние на течение и исход родов
 - Эндокринная патология и беременность
 - Фетальная медицина – перспективы развития
 - Инфекции в акушерстве
 - Менеджмент крови пациента в акушерстве
- Гинекология**
- Детская гинекология: нерешенные вопросы
 - Заболевания вульвы, влагалища и шейки матки
 - Доброкачественные опухоли органов репродуктивной системы
 - Миома матки, эндометриоз
 - Неотложная гинекология
 - Гинекологическая эндокринология
 - Бесплодие в браке. Репродуктивное здоровье семьи
 - Онкогинекологические заболевания
 - Патология молочных желез
 - Эстетическая гинекология
 - Контрацепция в современных условиях
- Инфекционно-воспалительные заболевания**
- Актуальные вопросы физиотерапии в гинекологии
- Неонатология**
- Реанимация и интенсивная терапия в неонатологии
 - Инфекционно-воспалительные заболевания новорожденного
 - Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка новорожденных
 - Поражения ЦНС новорожденных
 - Клинический аудит в неонатологическом стационаре
 - Перинатальная кардиология
 - Проблемы неонатальной хирургии
 - Перинатальный консилиум
 - Патология гемостаза у новорожденных
 - Стволовые клетки в комплексной терапии новорожденных
- Медико-генетическое консультирование и исследования для решения актуальных задач акушерства, гинекологии, репродуктивной медицины и неонатологии**
- Лабораторные технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии**

В рамках форума



XXIII Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии



Охрана здоровья матери и ребенка – 2021

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

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

IX Всероссийская конференция «Иммунология репродукции»



М+Э МЕДИ Экспо

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



С юбилеем!

26 мая 2021 г. отмечает 60-летний юбилей А.Л. Заплатников — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе ФГБОУ ДПО РМАНПО, заведующий кафедрой неонатологии им. профессора В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. академика Г.Н. Сперанского.

А.Л. Заплатников в 1984 г. с отличием окончил педиатрический факультет Донецкого медицинского института. В 1984–1991 гг. работал участковым педиатром, врачом детской неотложной помощи, врачом детского стационара, заместителем главного врача детской больницы. В этот период проявляется его интерес к науке, он обобщает практический опыт и публикует первые научные работы.

В 1991–1993 гг. А.Л. Заплатников обучается в клинической ординатуре на кафедре педиатрии Центрального института усовершенствования врачей (ныне — ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России), работает над кандидатской диссертацией («Состояние здоровья и особенности органов кровообращения у детей, постоянно проживающих в регионах радиационного загрязнения», научный руководитель — проф. Н.А. Коровина). После ее успешной защиты в 1994 г. зачисляется ассистентом в штат кафедры педиатрии РМАНПО, с которой неразрывно связана его дальнейшая профессиональная деятельность.

Благодаря работе на кафедре А.Л. Заплатников формируется как высококвалифицированный врач-педиатр, приобретает неоценимый опыт научно-исследовательской и педагогической работы, что, наряду с высокой ответственностью и профессионализмом, является основанием для избрания его по конкурсу на должность доцента кафедры (1997 г.). Становление А.Л. Заплатникова как научного работника, клинициста и педагога проходило под руководством проф. Н.А. Коровиной, доц. С.В. Левицкой, доц. З.Н. Вихиревой, доц. А.В. Чебуркина, доц. Л.П. Гаврюшовой, доц. Т.М. Твороговой, доц. Э.Б. Мумладзе. При этом А.Л. Заплатникову поручают выполнять клиническую работу в отделениях для детей раннего возраста Тушинской детской больницы (ныне — ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»). Это не только ставит перед ним ряд задач, указывающих на необходимость углубления своих знаний по неонатологии, иммунологии, пульмонологии и другим смежным специальностям, но и определяет его дальнейшие научные интересы, результатом которых становится докторская диссертация («Клинико-патогенетическое обоснование иммунотерапии и иммунопрофилактики вирусных и бактериальных заболеваний у детей», научный консультант — проф. Н.А. Коровина, защита — в 2003 г.). Результаты докторской диссертации А.Л. Заплатникова легли в основу нескольких разделов «Протоколов диагностики, лечения и профилактики внутриутробных инфекций у новорожденных детей», разработанных и утвержденных Российской ассоциацией специалистов перинатальной медицины, монографий «Цитомегаловирусная инфекция у детей раннего возраста» и «Иммуноглобулины для внутривенного введения в педиатрической практике», а также глав национального руководства «Неонатология» и руководства «Общая характеристика и классификация препаратов внутривенных иммуноглобулинов». В 2004 г. А.Л. Заплатников избирается по конкурсу на должность профессора кафедры педиатрии. Кроме лечебной и педагогической работы принимает активное участие в общественной деятельности: в 1999–2011 гг. — заместитель председателя комитета по этике Национального органа контроля медицинских иммунобиологических препаратов, с 2018 г. — эксперт ВАК. Являясь членом правления медицинских профессиональных организаций (Ассоциации врачей-педиатров и Ассоциации врачей первичного звена), А.Л. Заплатников способствует их эффективному взаимодействию с РМАНПО для осуществления непрерывного профессионального образования врачей.

В настоящее время А.Л. Заплатников продолжает принимать активное участие в повышении квалификации врачей-педиатров и неонатологов. Проводит практическую подготовку врачей-ординаторов на клинической базе в ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», где курирует отделения педиатрии, неонатологии, реанимации и интенсивной терапии новорожденных. В 2013–2019 гг. А.Л. Заплатников — декан педиатрического факультета РМАНПО, с 2019 г. — проректор по учебной работе РМАНПО и заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова.

А.Л. Заплатников участвует в научных проектах, руководит клиническими исследованиями, под его руководством выполняются и успешно защищаются диссертации. Он автор более 380 научных трудов (из них свыше 80 опубликованы в изданиях, входящих в Web of Science, Scopus), соавтор многочисленных пособий, методических рекомендаций, образовательных программ, монографий и руководств. Только за последние 5 лет А.Л. Заплатниковым опубликовано более 80 научных трудов (из них более 20 — в журналах, индексируемых в Web of Science или Scopus), а также 6 монографий и руководств. Индекс Хирша — 29. Является главным редактором педиатрического раздела «РМЖ. Мать и дитя», членом редакционных коллегий ряда журналов.

Богатый клинический опыт и широта научного кругозора, эрудиция и профессионализм, природное обаяние и порядочность определяют то уважение, которым А.Л. Заплатников заслуженно пользуется среди коллег.

Редколлегия «РМЖ. Мать и дитя», ученики, курсанты и коллеги поздравляют Андрея Леонидовича с юбилеем и желают ему крепкого здоровья, семейного благополучия, дальнейшей плодотворной работы и новых творческих успехов!

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-110-114

Аденомиоз и бесплодие. Подходы к лечению

А.Э. Эседова, А.М. Меджидова

ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: повысить частоту наступления беременности у пациенток с аденомиозом и бесплодием.

Материал и методы: в проспективное сравнительное исследование вошло 150 женщин в возрасте от 24 до 38 лет, из них 120 пациенток с бесплодием и аденомиозом и 30 здоровых женщин, планирующих беременность, за которыми осуществлялось динамическое наблюдение (3-я, контрольная, группа). Пациенткам 1-й группы (n=60) было проведено оперативное лечение аденомиоза, из них 30 женщин после операции находились под наблюдением (подгруппа 1А), 30 — получали диеногест 2 мг в течение 6 мес. (подгруппа 1В). Пациенткам 2-й группы (n=60) операция не выполнялась, из них 30 — находились под наблюдением (подгруппа 2А), а остальные в течение 6 мес. получали диеногест 2 мг (подгруппа 2В). Через 3 мес. и 6 мес. оценивали уровень гормонов в крови, толщину переходной зоны миометрия (по данным УЗИ), частоту и сроки наступления беременности.

Результаты исследования: исходно у пациенток с аденомиозом отмечено повышение уровня эстрадиола ($p < 0,05$ по сравнению с 3-й группой). Через 3 мес. и 6 мес. констатировали последовательное снижение уровня эстрадиола до $432,5 \pm 27,4$ пмоль/л и $364,3 \pm 16,2$ пмоль/л в подгруппе 2А и до $314,3 \pm 22,7$ пмоль/л и $264,7 \pm 18,6$ пмоль/л в подгруппе 2В соответственно ($p < 0,05$). Прием диеногеста в течение 6 мес. сопровождался статистически значимым ($p < 0,05$) уменьшением ширины переходной зоны. В подгруппе 1А беременность наступала в среднем через $6,1 \pm 1,6$ (3–8) мес., в подгруппе 2А — через $5,3 \pm 1,1$ (4–7) мес., в подгруппе 1В — через $4,1 \pm 1,4$ (2–7) мес. ($p \leq 0,05$ по сравнению с пациентками подгруппы 1А и 2-й группы), в подгруппе 2В — через $5,1 \pm 1,2$ (3–7) мес. В 1-й и 2-й группах беременность в 1,5 и 1,4 раза чаще наступала на фоне приема диеногеста.

Заключение: оптимальным методом лечения пациенток с аденомиозом и бесплодием оказалось хирургическое вмешательство и последующее гормональное лечение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: аденомиоз, бесплодие, диеногест, переходная зона, беременность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Эседова А.Э., Меджидова А.М. Аденомиоз и бесплодие. Подходы к лечению. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):110–114. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-110-114.

Adenomyosis and infertility. Management strategies

A.E. Esedova, A.M. Medzhidova

Dagestan State Medical University, Makhachkala, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to improve the rate of pregnancy in women with adenomyosis and infertility.

Patients and Methods: this prospective comparative study included 150 women aged 24–38 years. Among them, 120 women were diagnosed with infertility and adenomyosis, and 30 healthy women planned pregnancy (control group). 60 women (study group 1) underwent surgery for adenomyosis, 30 women were followed up only (study subgroup 1A) and 30 women received Dienogest 2 mg for 6 months (study subgroup 1B). Women of study group 2 (n = 60) underwent no surgery, 30 women were followed up only (study subgroup 2A) and 30 women received Dienogest 2 mg for 6 months (study subgroup 2B). After 3 and 6 months, blood levels of hormones, junctional zone thickness (measured by ultrasound), and the rate and time of pregnancy were assessed.

Results: at baseline, women with adenomyosis were reported to have high levels of estradiol ($p < 0.05$ compared to the control group). After 3 and 6 months, the level of estradiol gradually reduced to 432.5 ± 27.4 pmole/l and 364.3 ± 16.2 pmole/l in study subgroup 2A and 314.3 ± 22.7 pmole/l and 264.7 ± 18.6 pmole/l in study subgroup 2B ($p < 0.05$). Pregnancy occurred, on average, after 6.1 ± 1.6 (3–8) months in study subgroup 1A, 5.3 ± 1.1 (4–7) months in study subgroup 2A, 4.1 ± 1.4 (2–7) months in study subgroup 1B ($p \leq 0.05$ compared to study subgroup 1A and study group 2), and 5.1 ± 1.2 (3–7) months in study subgroup 2B. In study groups 1 and 2, pregnancy occurred 1.5- and 1.4-times more commonly in women who received Dienogest.

Conclusions: surgery and further hormone therapy is an optimal management strategy for adenomyosis and infertility.

KEYWORDS: adenomyosis, infertility, Dienogest, junctional zone, pregnancy.

FOR CITATION: Esedova A.E., Medzhidova A.M. Adenomyosis and infertility. Management strategies. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):110–114. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-110-114.

ВВЕДЕНИЕ

Бесплодие в браке — одна из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем. Согласно данным эпидемиологических исследований частота бесплодия в браке колеблется от 8% до 29%. По оценкам специалистов, в Европе бесплодны около 10% супруже-

ских пар, в США — 8–15%, в Канаде — около 17%. В России доля бесплодных браков колеблется от 8% до 21%, и в настоящее время эти показатели не имеют тенденции к снижению [1, 2]. При этом более 55% случаев бесплодия обусловлены нарушениями репродуктивной функции [3].

Одной из основных причин развития бесплодия является наружный генитальный эндометриоз. Известно, что наружный генитальный эндометриоз встречается у 5–10% женщин репродуктивного возраста. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, в т. ч. проводимой с целью уточнения причины бесплодия, составляет 20–55% [1].

До сих пор в вопросе возникновения бесплодия при эндометриозе нет единого мнения. Известные на современном этапе причины развития бесплодия при генитальном эндометриозе отличаются многофакторностью и порой носят крайне противоречивый характер, особенно при сохраненном двухфазном менструальном цикле и проходимых маточных трубах [4]. Аденомиоз также представляет собой одну из наиболее острых проблем современной гинекологии, занимая третье место после воспалительных процессов и миомы матки и являясь в т. ч. одной из причин развития бесплодия [5–8].

Многие исследователи считают ключевым патогенетическим звеном аденомиоза механическое повреждение переходной зоны. G. Kunz et al. [9] установили значительную корреляцию между повышением толщины переходной зоны по данным МРТ и перитонеальной формой наружного генитального эндометриоза.

В проспективном исследовании A. Maubon et al. обнаружили, что повышение толщины переходной зоны миометрия достоверно коррелирует с результатами ЭКО: частота неудач имплантации независимо от возраста у женщин со средней толщиной переходной зоны >7 мм составляла 95,8%, тогда как у пациенток с другими причинами бесплодия (трубный или мужской фактор, нарушение овуляции и др.) — лишь 37,5% [10, 11].

Цель исследования: повысить частоту наступления беременности у пациенток с аденомиозом и бесплодием.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено проспективное сравнительное исследование, в которое вошло 150 пациенток репродуктивного возраста, из них 120 пациенток с первичным или вторичным бесплодием и аденомиозом 1–2-й степени и 30 здоровых женщин, планирующих беременность в ближайшее время, за которыми осуществлялось динамическое наблюдение (3-я, контрольная, группа). Все женщины подписывали информированное согласие на участие в исследовании [12].

Из исследования исключались те, у кого были обнаружены отклонения по результатам скринингового обследования супружеской пары. Так, критериями исключения из исследования были: возраст пациенток моложе 18 лет и старше 40 лет, наличие других причин бесплодия, таких как грубые пороки развития матки, хромосомные патологии у супругов, HLA-несовместимость супругов, эндокринное бесплодие, мужской фактор бесплодия, соматические и психические заболевания, являющиеся противопоказанием для планирования беременности, нежелание принимать участие в исследовании [12].

Первую группу составили 60 (40%) женщин с аденомиозом и бесплодием, которым было выполнено оперативное вмешательство: лапароскопия, коагуляция очагов наружного генитального эндометриоза, ставших интраоперационной находкой, хромосальпингоскопия, гистероскопия, цуг-биопсия эндометрия по поводу бесплодия с целью исключения трубно-перитонеального фактора. Данная группа была разделена на 2 подгруппы по 30 человек.

Подгруппу 1А составили пациентки, которые после оперативного лечения находились под динамическим наблюдением в ожидании реализации репродуктивной функции в течение 1 года. Пациентки подгруппы 1В после операции получали медикаментозное лечение прогестином (диеногестом 2 мг) в течение 6 мес., после чего еще в течение 6 мес. находились под наблюдением.

Во 2-ю группу (группу сравнения) вошло 60 пациенток с аденомиозом и бесплодием, которым не проводилось оперативное вмешательство (по причине отсутствия показаний или отказа пациенток от хирургического вмешательства). Данная группа также была разделена на 2 подгруппы по 30 человек. Пациентки подгруппы 2А находились под динамическим наблюдением в ожидании наступления беременности в течение 1 года. Пациентки подгруппы 2В в течение 6 мес. получали консервативное лечение прогестином (диеногестом), а затем еще в течение 6 мес. были под наблюдением в ожидании реализации репродуктивной функции.

В 1-й группе к моменту начала исследования у 45 (75%) пациенток было первичное бесплодие, у 15 (25%) — вторичное бесплодие, во 2-й группе — у 48 (80%) и 2 (20%) соответственно. У пациенток 1-й группы длительность бесплодия составила $4,7 \pm 1,1$ года (от 3 до 7 лет), у пациенток 2-й группы — $3,7 \pm 1,0$ года (от 2 до 5 лет).

При сборе анамнеза было выявлено, что у 5 (8,3%) пациенток 1-й группы (3 (10%) — из подгруппы 1А, и 2 (6,7%) — из подгруппы 1В) были в анамнезе по 1 беременности, которые закончились родами. Во время беременности 2 (40%) пациентки из 5 были госпитализированы в I и II триместрах в связи с угрозой прерывания беременности, и у 1 пациентки из указанных двух роды осложнились слабостью родовой деятельности, по поводу чего было произведено оперативное родоразрешение (2 пациентки из подгруппы 2А).

У 7 (11,7%) пациенток 1-й группы (4 (13,3%) — из подгруппы 1А и 3 (10%) — из подгруппы 1В) в анамнезе беременности закончились неразвивающейся беременностью на малом сроке. Этим пациенткам проводилось индуцированное медикаментозное прерывание данной беременности (5 (71,4%) пациенткам из 7) или вакуумная аспирация содержимого полости матки без осложнений (2 (28,6%) пациенткам). Причем в подгруппе 1А медикаментозное прерывание проводилось 3 (75%) пациенткам из 4, в подгруппе 1В — 2 (66,7%) пациенткам из 3. У 3 (5%) пациенток 1-й группы (2 — из подгруппы 1А) в анамнезе был проведен медикаментозный аборт по их желанию на малом сроке беременности, без осложнений.

Во 2-й группе у 4 (6,7%) пациенток (3 (10%) — из подгруппы 2А и 1 (3,3%) — из подгруппы 2В) были в анамнезе по 1 беременности, которые закончились родами. Во время беременности 2 из 4 пациенток (по 1 из каждой подгруппы) были госпитализированы в I и II триместрах в связи с угрозой прерывания беременности, и у этих 2 пациенток роды осложнились слабостью родовой деятельности, по поводу чего было проведено оперативное родоразрешение. У 6 (10%) пациенток 2-й группы (4 (13,3%) — из подгруппы 2А и 2 (6,7%) — из подгруппы 2В) в анамнезе беременности закончились неразвивающейся беременностью на малом сроке. Во всех случаях проводилось индуцированное медикаментозное прерывание данной беременности (4 (66,7%) пациенткам из 6) или вакуумная аспирация содержимого полости матки (2 (33,3%) пациенткам из 6),

Таблица 1. Показатели уровня гормонов в динамике наблюдения

Table 1. Changes in hormone levels

Гормон Hormone	1-я группа / Study group 1		2-я группа / Study group 2		3-я группа Control group
	Подгруппа А Subgroup A	Подгруппа В Subgroup B	Подгруппа А Subgroup A	Подгруппа В Subgroup B	
Пролактин, мМЕ/мл / Prolactin, mIU/ml	499,7±26,8*	465,4±22,6*	387,9±31,2	402,5±25,3	398,3±17,6
Тестостерон свободный, пг/мл / Free testosterone, pg/ml	1,4±0,4	1,5±0,3	0,8±0,5	1,2±0,4	0,7±0,3
17-гидроксипрогестерон, нг/мл / 17-hydroxyprogesterone, ng/ml	0,5±0,2	0,6±0,3	0,5±0,3	0,7±0,2	0,6±0,2
Прогестерон, нмоль/л / Progesterone, nmole/l	18,2±1,3*	23,1±3,1*	25,3±2,8*	21,5±1,7*	37,6±3,4
ЛГ, мМЕ/мл / LH, mIU/ml					
исходно / at baseline	7,6±1,4	7,1±1,2	6,1±1,4	5,7±1,5	5,0±1,1
через 3 мес. / after 3 months	7,2±1,1	6,6±1,1	5,4±1,2	5,3±1,2	5,0±1,1
через 6 мес. / after 6 months	-	6,7±1,4	-	5,3±0,8	-
ФСГ, мМЕ/мл / FSH, mIU/ml					
исходно / at baseline	7,3±1,2	8,0±1,2	5,5±1,2	5,6±0,9	5,3±0,8
через 3 мес. / after 3 months	6,7±0,9	6,8±0,9	5,4±0,9	5,3±0,7	5,1±0,7
через 6 мес. / after 6 months	-	6,5±1,1	-	5,5±0,9	-
АМГ, нг/мл / AMH, ng/ml					
исходно / at baseline	4,4±1,2	4,2±1,1	5,2±1,0	5,1±1,1	5,5±0,8
через 3 мес. / after 3 months	4,1±1,1	4,3±1,0	5,2±0,7	5,5±1,0	5,4±0,7
через 6 мес. / after 6 months	-	4,4±1,1	-	5,6±1,2	-
Эстрадиол, пмоль/л / Estradiol, pmole/l					
исходно / at baseline	546,2±27,6*	527,4±30,4*	449,3±24,5*	424,6±18,2*	226,8±32,7
через 3 мес. / after 3 months	521,6±23,7*	432,5±27,4***	454,8±26,6*	314,3±22,7***	214,6±27,1
через 6 мес. / after 6 months	-	364,3±16,2***	-	264,7±18,6**	-

Примечание. * $p < 0,05$ по сравнению с 3-й группой, ** $p < 0,05$ по сравнению с исходным показателем, *** $p < 0,05$ по сравнению с показателем через 3 мес.

Note. *, $p < 0,05$ compared to the control group; **, $p < 0,05$ compared to baseline; ***, $p < 0,05$ compared to the values after 3 months.

без осложнений. Причем в подгруппе 2А индуцированное медикаментозное прерывание беременности проводилось 3 (75%) пациенткам из 4, в подгруппе 2В — 1 (50%) пациентке из 2. У 2 (3,3%) пациенток 2-й группы (обе из подгруппы 2А) в анамнезе был проведен медикаментозный аборт по желанию женщин на малом сроке беременности, без осложнений.

У 6 (20%) пациенток 3-й группы были в анамнезе по 1 беременности, которые закончились родами. Причем 2 (33,3%) пациентки из 6 были госпитализированы в I триместре в связи с угрозой прерывания беременности.

Проводили гормональные исследования: на 2–3-й день менструального цикла определяли содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), эстрадиола, антимюллерова гормона (АМГ), пролактина, тестостерона, 17-гидроксипрогестерона, на 22–23-й день менструального цикла — уровень прогестерона. Через 3 мес. и 6 мес. повторно оценивали содержание ЛГ, ФСГ, эстрадиола и АМГ. В динамике проводили УЗИ органов малого таза, определяли размер матки, ширину переходной зоны матки. Кроме того, оценивали частоту и сроки наступления беременности.

Для статистической обработки результатов использовали статистические пакеты Statistica, версия 13.3. При обработке соблюдали общие рекомендации для медицинских и биологических исследований, применяли параметрические и непараметрические критерии оценки. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная характеристика пациенток представлена в опубликованной нами ранее работе [12], результаты лабораторного обследования пациенток — в таблице 1.

Некоторые пациентки через 3 мес. лечения отказывались от дальнейшего приема гормональной терапии, ссылаясь на значительное уменьшение клинических проявлений, исчезновение симптомов и желание реализовать репродуктивную функцию. Остальные женщины продолжали прием диеногеста. Таким образом, препарат в течение 6 мес. принимали 11 (36,7%) пациенток из подгруппы 1В и 9 (30%) пациенток из подгруппы 2В.

Анализ выявил более высокие цифры ФСГ и ЛГ у пациенток с эндометриозом по сравнению с группой контроля, однако без статистически значимых различий ($p > 0,05$). Уровень эстрадиола у пациенток с аденомиозом был статистически значимо выше по сравнению с 3-й группой. Также отмечено статистически значимое повышение уровня пролактина у пациенток 1-й группы по сравнению с группой контроля, несмотря на то, что все показатели были в пределах нормативных значений. Более низкий уровень прогестерона у пациенток с аденомиозом косвенно указывает на недостаточность второй фазы менструального цикла, при этом нарушений процесса овуляции выявлено не было (по данным тестов функциональной диагностики и мониторинга фолликулогенеза). Уровни тестостерона, 17-гидроксипрогестерона в группах были сопоставимы.

Значимые изменения отмечались в отношении эстрадиола на фоне гормонального лечения (см. табл. 1). У пациенток подгруппы 1В уровень эстрадиола статистически значимо снизился через 3 мес. и через 6 мес. приема препарата по сравнению с предыдущими результатами. У пациенток подгруппы 2В через 3 мес. приема диеногеста отмечалось статистически значимое снижение уровня эстрадиола, через 6 мес. приема препарата отмечалось повторное снижение, но по сравнению с предыдущими результатами — недостоверно. Возможно, это связано с тем, что у пациенток подгруппы 2В изначально уровень эстрадиола был ниже и наиболее выраженные изменения отмечались через 3 мес. лечения. Также надо отметить, что через 6 мес. приема препарата содержание эстрадиола у пациенток подгруппы 2В не отличалось от показателей контрольной группы.

Оценка исходного объема матки в группах наблюдения выявила статистически значимое увеличение объема матки у пациенток с аденомиозом по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,05$) [12]. При проведении сравнительного анализа между длительностью бесплодия, объемом матки по данным УЗИ и степенью выраженности аденомиоза была выявлена слабая корреляционная связь или ее отсутствие. Как было показано нами ранее [12], в подгруппах 1В и 2В у тех пациенток, которые принимали диеногест в течение 6 мес., имело место статистически значимое уменьшение объема матки через 3 мес. и через 6 мес. по сравнению с предыдущими и исходными показателями ($p < 0,05$). Также выявлена высокая и очень высокая корреляционная связь между интенсивностью боли при менструации по шкале ВАШ, степенью распространения аденомиоза и объемом матки [12].

При измерении размеров переходной зоны при УЗИ органов малого таза было выявлено, что у пациенток подгруппы 1В, которые получали диеногест в течение 3 мес., средний размер переходной зоны равен $7,4 \pm 1,2$ (5,4–9,7) мм, у пациенток подгруппы 2В — $6,8 \pm 1,3$ (4,8–9,6) мм ($p \leq 0,05$ по сравнению с показателем до лечения). У 11 (36,7%) пациенток подгруппы 1В, которые получали диеногест в течение 6 мес., переходная зона была равна $6,8 \pm 1,3$ (4,8–8,7) мм, у 9 (30%) пациенток подгруппы 2В, которые также получали диеногест в течение 6 мес., — $6,8 \pm 1,7$ (4,6–9,2) мм. То есть у пациенток подгруппы 1В отмечалось статистически значимое уменьшение размеров переходной зоны через 3 мес. и 6 мес. по сравнению с результатами до лечения, у пациенток подгруппы 2В через 3 мес. лечения также отмечалось уменьшение размеров переходной зоны ($p > 0,05$), а через 6 мес. — незначительное повышение ($p > 0,05$).

При проведении сравнительного анализа исключительно у пациенток, принимающих в течение 6 мес. диеногест, было отмечено, что также статистически значимо был уменьшен размер переходной зоны. То есть у 11 (36,7%) пациенток подгруппы 1В через 3 мес. приема диеногеста переходная зона была равна $7,7 \pm 1,2$ (5,6–9,2) мм, через 6 мес. — $6,8 \pm 1,3$ (4,8–8,7) мм ($p \leq 0,05$ по сравнению с предыдущими результатами, критерий Вилкоксона). У 9 (30%) пациенток подгруппы 2В переходная зона через 3 мес. лечения была равна $7,7 \pm 1,4$ (5,6–9,6) мм ($p > 0,05$), через 6 мес. лечения — $6,8 \pm 1,7$ (4,6–9,2) мм ($p \leq 0,05$ по сравнению с предыдущими результатами, критерий Вилкоксона).

Так как одной из задач проводимого лечения было повышение частоты наступления беременностей у женщин с бесплодием и аденомиозом, то мы определяли частоту и время наступления беременности у пациенток разных групп в зависимости от методов лечения.

Оказалось, что в подгруппе 1А беременность наступала в среднем через $6,1 \pm 1,6$ (3–8) мес., у пациенток подгруппы 2А — через $5,3 \pm 1,1$ (4–7) мес. У пациенток подгрупп 1В и 2В частоту наступления беременности оценивали с момента прекращения приема диеногеста. У пациенток подгруппы 1В этот срок в среднем был равен $4,1 \pm 1,4$ (2–7) мес. ($p \leq 0,05$ по сравнению с пациентками подгруппы 1А и 2-й группы), у пациенток подгруппы 2В — $5,1 \pm 1,2$ (3–7) мес. В контрольной группе беременность наступала через $4,6 \pm 1,5$ (2–8) мес.

В ходе исследования было выявлено, что в 1,9 раза чаще беременность наступала у пациенток 1-й группы после хирургического вмешательства по сравнению с пациентками 2-й группы. При сравнительном анализе данных пациенток одной группы в разных подгруппах обнаружено, что чаще беременность наступала у тех, кто перед планируемой беременностью получал гормональное лечение. Так, у пациенток подгруппы 1В беременность наступала в 1,5 раза чаще по сравнению с пациентками подгруппы 1А, а у пациенток подгруппы 2В беременность наступила в 1,4 раза чаще по сравнению с пациентками подгруппы 2А. То есть наилучшие результаты по частоте наступления беременности были получены в подгруппе 1В, где проводилось оперативное лечение и в последующем — лечение диеногестом. Интересно, что у пациенток, которым проводилось только оперативное лечение без последующего гормонального лечения, частота наступления беременности также была выше, чем у пациенток 2-й группы, получавших гормональное лечение.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показало настоящее исследование, оптимальным методом лечения пациенток с аденомиозом и бесплодием оказалось комбинированное лечение, включающее в себя хирургическое вмешательство с последующим гормональным лечением. Длительность гормонального лечения должна определяться результатами дообследования пациентки на фоне лечения. Согласно полученным нами данным мы можем рекомендовать продолжать гормональное лечение до тех пор, пока объем матки не будет меньше 70 см^3 и толщина переходной зоны будет не более 7 мм. После этого можно рассматривать вопрос о реализации детородной функции.

Литература

1. Авраменко Н.В. Эндометриоз: патогенез, классификация, диагностика, современные аспекты терапии. Патология. 2014;2(31):4–11.
2. Адамян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза. Проблемы репродукции. 2011;17(6):66–77.
3. Адамян Л.В., Андреева Е.Н., Аполихина И.А. и др. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации. М., 2013.
4. Ярмолинская М.И., Флорова М.С. Возможности терапии диеногестом 2 мг у больных наружным генитальным эндометриозом. Проблемы репродукции. 2017;23(1):70–79. DOI: 10.17116/repro201723170-79.

5. Abbott J., Hawe J., Hunter D. et al. Laparoscopic excision of endometriosis a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2014;82:878–884. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.046.
6. Garcia-Velasco J.A., Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod.* 2009;24(3):496–501. DOI: 10.1093/humrep/den398.
7. Parazzini F., Mais V., Cipriani S. et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Result from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(2):103–106. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
8. Доброхотова Ю.Э., Капранов С.А., Кнышева И.Г. и др. Эмболизация маточных артерий в акушерстве и гинекологии. *Российский медицинский журнал.* 2014;20(1):42–47.
9. Kunz G., Beil D., Huppert P. et al. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2005;20:2309–2316. DOI: 10.1093/humrep/dei021.
10. Maubon A., Faury A., Kapella M. et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:611–618. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01189.x.
11. Огородников Д.В., Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Влияние фолликулярной гиперпрогестеронемии на эффективность циклов экстракорпорального оплодотворения в протоколах с антагонистами гонадотропин-рилизинг-гормона. *Проблемы репродукции.* 2019;25(2):67–77. DOI: 10.17116/repro20192502167.
12. Эседова А.Э., Меджидова А.М. Хроническая тазовая боль при аденомиозе. Методы лечения. *РМЖ.* 2021;4:44–47.

References

1. Avramenko N.V. Endometriosis: etiology, pathogenesis, diagnostics, modern aspects of treatment. *Pathologia.* 2014;2(31):4–11 (in Russ.).
2. Adamian L.V., Andreeva E.N. The role of hormone modulating therapy in the treatment of genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2011;17(6):66–77 (in Russ.).

3. Adamyan L.V., Andreeva E.N., Apolikhina I.A. and other Endometriosis: diagnosis, treatment and rehabilitation. Federal clinical guidelines for the management of patients. M.; 2013 (in Russ.).
4. Iarmolinskaia M.I., Florova M.S. The possibility of treatment with dienogest 2 mg in patients with genital endometriosis. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2017;23(1):70–79 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201723170-79.
5. Abbott J., Hawe J., Hunter D. et al. Laparoscopic excision of endometriosis a randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril.* 2014;82:878–884. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2004.03.046.
6. Garcia-Velasco J.A., Somigliana E. Management of endometriomas in women requiring IVF: to touch or not to touch. *Hum Reprod.* 2009;24(3):496–501. DOI: 10.1093/humrep/den398.
7. Parazzini F., Mais V., Cipriani S. et al. Determinants of adenomyosis in women who underwent hysterectomy for benign gynecological conditions: Result from a prospective multicentric study in Italy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;143(2):103–106. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2008.12.010.
8. Dobrokhotova Yu.E., Kapranov S.A., Knysheva I.G. et al. The embolization of uterine arteries in obstetrics and gynecology. *Medical Journal of the Russian Federation.* 2014;20(1):42–47 (in Russ.).
9. Kunz G., Beil D., Huppert P. et al. Adenomyosis in endometriosis prevalence and impact on fertility. Evidence from magnetic resonance imaging. *Hum Reprod.* 2005;20:2309–2316. DOI: 10.1093/humrep/dei021.
10. Maubon A., Faury A., Kapella M. et al. Uterine junctional zone at magnetic resonance imaging: a predictor of in vitro fertilization implantation failure. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010;36:611–618. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2010.01189.x.
11. Ogorodnikov D.V., Ilyina I.Yu., Dobrokhotova Iu.E. The effect of follicular high level progesterone on cycles of in vitro fertilization in protocols with antagonists of gonadotropin-releasing hormone. *Russian Journal of Human Reproduction.* 2019;25(2):67–77 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20192502167.
12. Esedova A.E., Medzhidova A.M. Chronic pelvic pain with adenomyosis. Treatment methods. *RMJ.* 2021;4:44–47 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Эседова Асият Эседовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО ДГМУ; 367012, Россия, г. Махачкала, площадь В.И. Ленина, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9311-1791.

Меджидова Айшат Меджидовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии педиатрического, стоматологического и медико-профилактического факультетов ФГБОУ ВО ДГМУ; 367012, Россия, г. Махачкала, площадь В.И. Ленина, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4977-1183.

Контактная информация: Меджидова Айшат Меджидовна, e-mail: asholya2012@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 22.09.2020, поступила после рецензирования 05.10.2020, принята в печать 09.11.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Asiyat E. Esedova — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Pediatric, Dental, and Medical Preventive Faculties, Dagestan State Medical University; 1, Vi.I. Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9311-1791.

Aishat M. Medzhidova — postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Pediatric, Dental, and Medical Preventive Faculties, Dagestan State Medical University; 1, Vi.I. Lenin sq., Makhachkala, 367012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4977-1183.

Contact information: e-mail: asholya2012@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 22.09.2020, revised 15.10.2020, accepted 09.11.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-115-118

Фармакотерапия беременных

Е.А. Сандакова¹, И.Г. Жуковская², М.В. Семенова², А.Ф. Ваганова³, А.В. Кузнецова¹,
Т.Е. Казымова¹, О.А. Белоусова², Л.П. Макарова²

¹ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия

²ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск, Россия

³ГБУЗ «ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля», Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ назначений лекарственных средств беременным по данным амбулаторных карт женских консультаций.

Материал и методы: проведено ретроспективное когортное исследование на базе трех женских консультаций Перми и двух женских консультаций Ижевска. Методом выкопировки из индивидуальных карт 361 беременной и родильницы получены данные о назначаемых лекарственных препаратах в течение беременности за 2017 и 2018 гг. Также проведено сравнение с результатами Российского фармакоэпидемиологического исследования 2007 г.

Результаты исследования: установлено, что фармакотерапия беременных проводилась в 100% случаев; за период гестации назначалось в среднем 12,6 лекарственного средства. Наибольшее количество препаратов одновременно применялось во II триместре (в среднем 5,5); в I и III триместрах это число составило в среднем 2,4 и 4,7 соответственно. В структуре назначений лидировали витаминно-минеральные комплексы (70,4%), средства для местной санации влагалища (37,1%), гестагены (33,1%), растительные уросептики (29,8%), антибиотики системного действия (14,2%). Дефекты фармакотерапии включали: назначение препаратов, не соответствующих диагнозу, — 48,6% случаев, сочетание нескольких препаратов однонаправленного фармакологического действия — 16,5%, полипрагмазию — одновременное назначение 5 и более препаратов — 25,8%. По сравнению с 2007 г. отмечено снижение лекарственной агрессии почти в 2 раза, рост частоты дотации витаминно-минеральных комплексов.

Заключение: полученные результаты, с одной стороны, свидетельствуют о позитивных тенденциях в лечении беременных в последние 9–10 лет и повышении безопасности проводимой терапии (отсутствие препаратов с возможным тератогенным или эмбриотоксическим действием), с другой стороны, указывают на необходимость постоянного аудита и коррекции назначений в соответствии с клиническими протоколами. Перспективным путем снижения интенсивности лекарственной терапии во время беременности является прегравидарная подготовка, при которой медикаментозная нагрузка смещается на догестационный период и обеспечивает благоприятные условия для развития эмбриона и плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фармакотерапия, беременность, полипрагмазия, микронутриенты, местная санация влагалища, гестагены, уросептики.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сандакова Е.А., Жуковская И.Г., Семенова М.В. и др. Фармакотерапия беременных. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):115–118. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-115-118.

Pharmacotherapy in pregnant women

E.A. Sandakova¹, I.G. Zhukovskaya², M.V. Semenova², A.F. Vaganova³, A.V. Kuznetsova¹,
T.E. Kazymova¹, O.A. Belousova², L.P. Makarova²

¹Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation

²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

³F.Kh. Gral City Clinical Hospital No. 2, Perm, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze the prescription of medications in pregnant women based on outpatient charts of women's clinics.

Patients and Methods: retrospective cohort study was conducted in three women's clinics of Perm and two women's clinics of Izhevsk. Data on the prescription of medications in 361 pregnant and postpartum women during pregnancy (2017–2018) were obtained by copying individual medical charts. Additionally, we compared our findings with the results of the Russian Pharmacoepidemiologic Study (2007).

Results: pharmacotherapy was prescribed in 100% of women. On average, 12.6 medications were prescribed during gestation. Most medications were prescribed in the second trimester (on average, 5.5 medications). In the first and third trimesters, 2.4 and 4.7 medications were prescribed, respectively. The most prescribed drugs were vitamins and minerals (70.4%), feminine hygiene products (37.1%), progestogens (33.1%), herbal urinary antiseptics (29.8%), and systemic antibiotics (14.2%). Pharmacotherapy defects included medications inconsistent with diagnosis (48.6%), a combination of several drugs with similar pharmacological effects (16.5%), and polypharmacy defined as the use of five or more medications (25.8%). A two-fold reduction in drug aggression as well as an increase in the dotation of vitamin-mineral complexes compared to 2007 were reported.

Conclusions: our findings illustrate positive trends for treating pregnant women in the last 9–10 years and increased safety of treatment (the lack of drugs with potential teratogenic or embryotoxic effects) but also indicate the need in the permanent audit and adjustment of prescriptions based on clinical guidelines. Pre-pregnancy preparation is a perspective way to reduce the intensity of drug therapy during pregnancy. As a result, drug burden shifts to a pre-gestational period. Pre-pregnancy preparation provides favorable conditions for developing an embryo and fetus.

KEYWORDS: pharmacotherapy, pregnancy, polypharmacy, micronutrients, vaginal hygiene, progestogens, urinary antiseptics.

FOR CITATION: Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G., Semenova M.V. et al. Pharmacotherapy in pregnant women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):115–118. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-115-118.

ВВЕДЕНИЕ

Фармакотерапия беременных является одним из малоизученных разделов перинатальной медицины [1]. Сложность оценки влияния лекарственных средств на беременных и плод предопределена ограниченными знаниями фармакокинетики и фармакодинамики большинства из препаратов в системе мать — плацента — плод и отсутствием рандомизированных клинических исследований по изучению действия лекарственных препаратов при беременности [2, 3]. Необходимость широкого использования лекарственных средств при беременности — объективная реальность, определяемая увеличением возраста беременных и их высокой соматической отягощенностью: более 82,0% имеют ту или иную патологию (42% — анемию, 21% — инфекции мочевыводящих путей, 11% — гипертоническую болезнь), а также осложнения гестации [4–6]. Назначение лекарственных средств беременной является трудной задачей, поскольку, с одной стороны, медикаменты могут нарушать хрупкий процесс онтогенеза и провоцировать нарушения развития ребенка, нести значительные риски для самой женщины, с другой стороны, отсутствие или недостаточное лечение могут привести к прогрессированию имеющейся патологии и осложнениям гестации [7].

По данным ранее проведенных исследований, в частности российского фармакоэпидемиологического исследования 2007 г., фармакотерапия применялась у 100% женщин, при этом даже во время физиологической беременности количество препаратов в среднем достигало 11, общее количество колебалось от 1 до 26, а дотация только микронутриентов имела место лишь у 1,5% [8]. Результаты другого отечественного исследования (2013 г.) указывали на применение лекарственных препаратов у 93% беременных, при этом исключительно витамины и минералы назначались лишь 7% пациенток, только 28% средств были безопасными для плода, 36% обладали тератогенным или эмбриотоксическим действием, для остальных 36% не было доказательств эффективности [9, 10].

В настоящее время лечебная акушерская практика перестраивается на работу в рамках клинических протоколов, где четко обозначены ситуации, при которых должно проводиться то или иное лечение [11]. Возможность воспрепятствовать отрицательным эффектам лекарственной агрессии или существенно ослабить их заключается в понимании каждым врачом основ фармакотерапии, строгом соответствии применения лекарственных средств современному уровню знаний, а также в грамотной интерпретации данных клинического мониторинга беременных [12]. Все это позволяет избегать врачебных ошибок при назначении лекарственных препаратов беременным, в т. ч. полипрагмазии [13].

За последние годы в доступной литературе нам не встретились многоцентровые исследования, характеризующие особенности современного лекарственного лечения беременных.

Цель исследования: провести анализ назначения лекарственных средств беременным по данным амбулаторных карт женских консультаций.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное когортное исследование на базе трех женских консультаций города Перми

и двух женских консультаций города Ижевска. Методом выкопировки из индивидуальных карт беременных и родильниц получены данные о назначаемых лекарственных препаратах в течение беременности за 2017 и 2018 гг. у 176 женщин из Перми и 185 — из Ижевска. Подходы к назначению лекарственной терапии беременным этих двух регионов мало отличались друг от друга, что позволило выявить общие тенденции в проведении фармакотерапии беременных. Средний возраст беременных составил 29 ± 1 год.

В ходе исследования проводили: подсчет количества лекарственных препаратов, назначаемых в течение всей беременности и по триместрам; оценку соответствия назначаемого лечения диагнозу; выявление дефектов фармакотерапии (назначение препаратов однонаправленного фармакологического действия) и определение частоты полипрагмазии.

Статистическую обработку данных проводили с применением интегральной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных Microsoft Excel 2010 и Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Фармакотерапия беременных, включающая дотацию микронутриентов, проводилась в 100% случаев, при этом назначалось от 1 до 18 препаратов. Наибольшее количество препаратов назначалось во II триместре — от 2 до 7 (в среднем 5,6), наименьшее — в I триместре, от 2 до 4 (в среднем 2,4), в III триместре беременные получали от 2 до 6 (в среднем 4,7) препаратов. Фармпрепараты беременным назначались с целью дотации микронутриентов, коррекции соматической патологии, лечения осложнений гестации. Основными показаниями были: угроза выкидыша и преждевременные роды, инфекционно-воспалительные заболевания влагалища, болевой синдром, анемия, плацентарная недостаточность, инфекции мочевыводящих путей, профилактика пороков развития плода.

Как видно из таблицы 1, среди используемых препаратов лидировали три группы: 1) витамины и минералы; 2) антимикробные препараты, включающие антибиотики и антисептики системного и локального действия, а также растительные уросептики; 3) гестагены.

Анализ фармакотерапии беременных позволил выделить несколько наиболее характерных дефектов. Обращает на себя внимание одновременное назначение лекарственных препаратов однонаправленного действия в 16,5% случаев (гестагенов; двух антиагрегантов — курантила и кардиомагнила, двух противовирусных препаратов — виферона и гриппферона, гриппферона и оциллококцидума, двух антибактериальных средств — вильпрафена солиутаба и азитромицина); дублирование в различных комплексах витаминов и микроэлементов с превышением физиологических доз (7,4%). В ряде случаев (48,6%) лекарственная терапия не соответствовала диагнозу: имело место сочетание установленного диагноза с отсутствием лечения, отсутствия диагноза с назначением лечения. Более чем в четверти (25,8%) случаев одновременно было назначено 5 и более препаратов, что следует расценивать как полипрагмазию [14]. В некоторых наблюдениях полипрагмазия объяснялась сочетанной патологией. Например, пациенткам с угрожающим выкидышем, хроническим вагинитом, отеками, хроническими инфекциями мочевыводящих пу-

Таблица 1. Наиболее используемые во время беременности фармпрепараты**Table 1.** The most prescribed pharmacotherapeutics during pregnancy

Фармакологическая группа Pharmacological class	Частота назначения, % Rate of prescription, %
Препараты для дотации микронутриентов Micronutrients	
витамино-минеральные комплексы vitamins and minerals	70,4±2,4
препараты йода iodine preparations	49,1±2,6
препараты железа iron preparations	43,3±2,6
препараты фолиевой кислоты folic acid preparations	27,6±2,4
препараты кальция calcium preparations	19,4±2,1
препараты магния magnesium preparations	24,8±2,3
Антимикробные препараты и растительные уросептики Antimicrobials and herbal urinary antiseptics	
препараты для санации влагалища feminine hygiene products	37,1±2,5
растительные уросептики herbal urinary antiseptics	29,8±2,4
антибиотики antibiotics	14,2±1,8
Гестагены / Progestogens	33,1±2,5

тей, анемией, варикозной болезнью одновременно назначались гестагены, антимикробные средства для локального применения, растительные уросептики, препараты железа, венотоники.

Сравнение полученных нами результатов с данными российского фармакоэпидемиологического исследования 2007 г. показало, что применение лекарственных средств, включая витаминно-минеральные комплексы, во время гестации также имело место у 100% женщин. При этом за 11 лет возросла частота дотации микронутриентов, в частности витаминно-минеральных комплексов: если в 2007 г. они назначались 1,5% беременных, в 2013 г. — 7,0%, то в нашем исследовании этот показатель вырос до 70,0%. В структуре назначений в настоящее время, помимо витаминно-минеральных комплексов, лидируют препараты для санации влагалища (37,1%), гестагены (33,1%), а также растительные уросептики (29,8%). Положительной тенденцией при назначении лекарственных средств беременным является существенное уменьшение лекарственной агрессии — в среднем за период гестации 12,6 препарата против 26 препаратов в 2007 г. Проведенный в настоящей работе анализ показал, что все используемые во время гестации препараты зарегистрированы в Государственном реестре лекарственных средств и назначались в соответствии с утвержденными инструкциями, в которых можно найти информацию о допустимости применения медикаментов во время гестации, — это обусловлено введением в практику клинических протоколов и рекомендаций. Важно отметить, что при проведении исследования не было зарегистрировано ни одного назначения препаратов с возможным тератогенным или эмбриотоксическим действием,

что свидетельствует об увеличении безопасности проводимой фармакотерапии. В то же время ранее (в 2007 г.) 28% назначаемых средств были относительно безопасными для плода, еще 36% обладали тератогенным и эмбриотоксическим действием, для остальных 36% не было доказательств эффективности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о позитивных тенденциях в лечении беременных и повышении безопасности проводимой терапии. В то же время имеется необходимость постоянного аудита и коррекции назначений в соответствии с клиническими протоколами. Перспективный путь снижения интенсивности лекарственной терапии во время беременности — прегравидарная подготовка, при которой медикаментозная нагрузка сместится на догестационный период и обеспечит благоприятные условия для развития эмбриона и плода. Актуальной задачей фармакотерапии во время гестации является увеличение дотации микронутриентов, а именно фолатов, йода и железа.

Литература

1. Панкратова В.В. Проблемы фармакотерапии беременных. Кубанский научный медицинский вестник. 2012;130(1):130–132.
2. Сокова Е.А., Бунятян Н.Д., Мазеркина И.А. и др. Клинические исследования лекарственных средств у беременных: отношение ожидаемой пользы к возможному риску? Вестник НЦЭСМП. 2015;(4):26–31.
3. Сокова Е.А. Мониторинг безопасности зарегистрированных лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015;(3):30–35.
4. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. В.Е. Радзинский, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
5. Жуковская И.Г., Сандакова Е.А., Семенова М.В. Оценка эффективности пренатальной подготовки женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов на основе углубленного изучения состояния здоровья супружеских пар. Лечение и профилактика. 2017;22(2):36–41.
6. Радзинский В.Е., Пустотина О.А., Верижников Е.В. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. М.: StatusPraesens; 2016.
7. Радзинский В.Е., Соловьев А.В., Ипастов И.Д. Концепция минимального вмешательства. Рационализация подхода к назначению лекарственных средств беременным. М.: StatusPraesens; 2018.
8. Стриженов Е.А. Применение лекарственных средств при беременности: результаты многоцентрового фармакоэпидемиологического исследования. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2007;9(2):162–167.
9. Арчегова Э.Г., Болиева Л.З., Цогоев А.С. Анализ применения лекарственных средств у беременных в РСО-Алания: фармакоэпидемиологическое исследование. Вестник новых медицинских технологий. 2017;(1):141–145.
10. Елисеева Е.В., Феоктистова Ю.В., Поддубный Е.А. и др. Фармакоэпидемиология и фармаконадзор у беременных: опыт региональной службы клинической фармакологии. Гинекология. 2013;15(4):52–55.
11. Радзинский В.Е., ред. Лекарственное обеспечение клинических протоколов. Акушерство и гинекология. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
12. Радзинский В.Е., Тотчиев В.Е., Панов А.Е. Фармакотерапия беременных: простые правила современности. Фарматека. 2013;(3):77–79.
13. Артымук Н.В. Азбучные истины. StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак. 2016;4(33):17–21.
14. Радзинский В.Е. Акушерская агрессия. М.: StatusPraesens; 2011.

References

1. Pankratova V.V. Problems of pregnant women therapy. Kuban Scientific Medical Annals. 2012;130(1):130–132 (in Russ.).

2. Sokova E.A., Bunyatyan N.D., Mazerkina I.A. et al. Clinical studies of medicinal drugs in pregnant women: expected benefit-possible risk ratio? Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. 2015;(4):26–31 (in Russ.).
3. Sokova E.A. Safety monitoring of licensed medicinal drugs in pregnant women: pharmagenetic aspects. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015;(3):30–35 (in Russ.).
4. Apresyan S.V. Pregnancy and partum in extragenital diseases. Radzinsky V.E., ed. M.: GEOTAR-Media; 2015 (in Russ.).
5. Zhukovskaya I.G., Sandakova E.A., Semenova M.V. Assessment of periconceptional supplementation of women with chronic inflammatory genital diseases based on in-depth study of wedded couple's health. Treatment and Prevention. 2017;22(2):36–41 (in Russ.).
6. Radzinsky V.E., Pustotina O.A., Verizhnikova E.V. et al. Periconceptional care: clinical protocol. M.: StatusPraesens, 2016 (in Russ.).
7. Radzinsky V.E., Solovyev A.V., Ipastov I.D. Conception of minimal intervention. Rationalizing of the approach to medical drug prescription to the pregnant women. M.: StatusPraesens, 2018 (in Russ.).
8. Strizhenok E.A. Use of medicinal drugs in pregnancy: the results of multicenter pharmacological epidemiological study. Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy. 2007;9(2):162–167 (in Russ.).
9. Archegova E.G., Bolieva L.Z., Tsogoev A.S. Assessment of medicinal drugs use in pregnant women in the Republic of North Ossetia-Alania: pharmacological epidemiological study. Journal of New Medical Technologies. 2017;(1):141–145 (in Russ.).
10. Eliseeva E.V., Pheoktistova Y.V., Poddubny E.A. et al. Pharmacoeconomics and pharmacovigilance: experience of regional clinical pharmacology service. Gynecology. 2013;15(4):52–55 (in Russ.).
11. Radzinsky V.E., ed. Pharmaceutical benefits of clinical protocols, Obstetrics and Gynecology. M.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).
12. Radzinsky V.E., Totchiev V.E., Panov A.E. Pharmacotherapy of pregnant women: simple rules of the present. Pharmateka. 2013;(3):77–79 (in Russ.).
13. Artyukov N.V. Alphabet truths. StatusPraesens. Gynecology, Obstetrics, Sterile marriage. 2016;4(33):17–21 (in Russ.).
14. Radzinsky V.E. Obstetrics aggression. M.: StatusPraesens; 2011 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сандакова Елена Анатольевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

Жуковская Инна Геннадиевна — д.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России; 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281; ORCID iD 0000-0002-7943-1115.

Семенова Маргарита Витальевна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России; 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.

Ваганова Анна Фидайевна — врач акушер-гинеколог ГБУЗ «ГКБ № 2 им. Ф.Х. Граля»; 614068, Россия, г. Пермь, ул. Пермская, д. 230.

Кузнецова Анна Владимировна — ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

Казымова Турана Елчу кызы — ординатор кафедры акушерства и гинекологии № 2 ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России; 614990, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26.

Белоусова Ольга Александровна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России; 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.

Макарова Линда Петровна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России; 426034, Россия, г. Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281.

Контактная информация: Жуковская Инна Геннадиевна, e-mail: zhoukovskaya@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 09.11.2020, поступила после рецензирования 02.12.2020, принята в печать 25.12.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena A. Sandakova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology No. 2, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation.*

Inna G. Zhukovskaya — *Doct. of Sci. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7943-1115.*

Margarita V. Semenova — *Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation.*

Anna F. Vaganova — *obstetrician & gynecologist, F. Kh. Gral City Clinical Hospital No. 2; 230, Permskaya str., Perm, 614068, Russian Federation.*

Anna V. Kuznetsova — *postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology No. 2, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation.*

Turana Elchu k. Kazymova — *postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology No. 2, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation.*

Olga A. Belousova — *student of the 6th course of the Medical Faculty, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation.*

Linda P. Makarova — *student of the 6th course of the Medical Faculty, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation.*

Contact information: Inna G. Zhukovskaya, e-mail: zhoukovskaya@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 09.11.2020, revised 02.12.2020, accepted 25.12.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-119-123

Особенности профилактики и лечения неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных

Н.А. Нашивочникова¹, В.Н. Крупин¹, В.Е. Леанович²¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия²АО «Аквирон», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность биологической активной добавки (БАД) Цистениум II в комплексной противомикробной терапии острого цистита или рецидивирующего цистита в стадии обострения и бессимптомной бактериурии (ББ) у беременных.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 65 беременных с инфекцией мочевыводящих путей (ИМП). Первую группу составили 22 пациентки с острым циститом и обострением хронического рецидивирующего цистита, 2-ю группу — 20 беременных с ББ. Пациентки 1-й и 2-й групп, кроме стандартной антимикробной терапии (фосфомицина трометамол 3 г), принимали БАД Цистениум II по 1 таблетке 2 р/сут во время еды в течение 14 дней. Контрольную группу составили 23 беременные с острым циститом или обострением хронического цистита, а также ББ, которые получали только стандартную антибактериальную терапию. Результаты лечения фиксировали через 14 дней и через 2 мес. после начала лечения.

Результаты исследования: полное исчезновение симптомов цистита у пациенток 1-й группы наступало на 2-е и 3-и сутки, во 2-й группе — на 4–5-е сутки от начала приема препарата. Эрадикацию возбудителя по результатам микробиологического посева мочи через 14 дней констатировали у 77,3, 70 и 61% пациенток 1, 2 и 3-й группы соответственно. В целом терапевтическая эффективность комплексного лечения в 1-й группе составила 81,9% (обострения хронического цистита диагностированы у 3 (13,6%) пациенток, развитие острого пиелонефрита — у 1 (4,5%)) и 90% у беременных с ББ (2 (10%) рецидива ББ). Контрольная группа показала эффективность лечения 56,5%: у 6 (26%) пациенток клинически констатировали обострение цистита, а в 4 (17,4%) наблюдениях течение болезни осложнилось острым пиелонефритом.

Заключение: использование БАД Цистениум II в терапии острого цистита и обострения хронического рецидивирующего цистита, а также ББ у беременных не только повысило успешность лечения, но и способствовало поддержанию достигнутого эффекта.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цистит, бессимптомная бактериурия, беременность, лечение, клюква, профилактика рецидивов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Нашивочникова Н.А., Крупин В.Н., Леанович В.Е. Особенности профилактики и лечения неосложненных инфекций нижних мочевыводящих путей у беременных. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):119–123. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-119-123.

Prevention and treatment of non-complicated infections of the lower urinary tract in pregnant women

N.A. Nashivochnikova¹, V.N. Krupin¹, V.E. Leanovich²¹Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation²JSC "Akvion", Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy of biologically active additive Cystenium II as a component of combined antimicrobial treatment of acute cystitis or exacerbation of chronic cystitis and asymptomatic bacteriuria (ASB) in pregnant women.

Patients and Methods: 65 pregnant women with urinary tract infections were enrolled. Group 1 included 22 women with acute cystitis or exacerbation of chronic cystitis and group 2 included 20 women with ASB. These women received standard antimicrobial therapy (fosfomycin trometamol 3 g) and Cystenium II (1 tablet twice daily with food for 14 days). The control group included 23 women with acute cystitis or exacerbation of chronic cystitis or ASB who received standard antimicrobial therapy only. Treatment results were evaluated after 14 days and 2 months.

Results: complete resolution of cystitis occurred on days 2 and 3 in group 1 and days 4 and 5 in group 2. Eradication of causative agent as demonstrated by inoculation of urine samples after 14 days was reported in 77.3% of women in group 1, 70% of women in group 2, and 61% of women in group 3. Total treatment efficacy in group 1 was 81.9%, i.e., exacerbations of chronic cystitis were diagnosed in 3 women (13.6%), acute pyelonephritis in 1 woman (4.5%). Total treatment efficacy in group 2 was 90%, i.e., recurrence of ASB was diagnosed in 2 women (10%). Meanwhile, treatment efficacy in the control group was 56.5%, i.e., clinical exacerbation of chronic cystitis was diagnosed in 6 women (26%). Moreover, in 4 women (17.4%), the disease was complicated by acute pyelonephritis.

Conclusions: Cystenium II for acute cystitis or exacerbation of chronic cystitis and ASB in pregnant women improves treatment success and also maintains the effect.

KEYWORDS: cystitis, asymptomatic bacteriuria, pregnancy, treatment, cranberry, prevention of recurrences.

FOR CITATION: Nashivochnikova N.A., Krupin V.N., Leanovich V.E. Prevention and treatment of non-complicated infections of the lower urinary tract in pregnant women. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):119–123. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-119-123.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) — одно из самых часто встречающихся заболеваний и требующих особого внимания при ведении беременных. Распространенность ИМП у беременных достигает 10%: бессимптомной бактериурии (ББ) — 2–10% [1], острого цистита — 1–2% [2], острого пиелонефрита — 1% [3]. При этом в 80% наблюдений ИМП регистрируют во II триместре беременности (на сроке 22–28 нед.), реже — в III и I триместрах [4].

При беременности существенно возрастает риск развития заболеваний почек, что обусловлено нарушениями уродинамики в верхних мочевыводящих путях по мере увеличения размеров матки и снижения тонуса и амплитуды сокращений мочеточников начиная со II триместра беременности вследствие воздействия прогестерона и простагландинов на их рецепторы [5].

Таким образом, нарушения уродинамики могут иметь место в течение всего гестационного периода, родов и послеродового течения. И хотя адаптивные изменения мочевыделительной системы начинаются в ранние сроки беременности и продолжают на протяжении всего гестационного периода, достигая максимума перед родами, ряд факторов могут способствовать возникновению ИМП:

- ♦ повышение почечного кровотока (50–80%) и клубочковой фильтрации до 30–50%;
- ♦ задержка выделения натрия, воды, солей;
- ♦ снижение тонуса и перистальтики мышц мочевыводящих путей;
- ♦ повышение нагрузки (обеспечивается выведение продуктов обмена и матери и плода);
- ♦ механическое сдавление мочевыводящих путей, снижение скорости продвижения мочи;
- ♦ увеличение рН мочи, глюкозурия, протеинурия (до 0,3 г/л);
- ♦ увеличение мочеточника в диаметре, преимущественно в верхней и средней трети, чаще справа;
- ♦ удлинение мочеточника, приобретение извилистой формы;
- ♦ тенденция к неполному опорожнению мочевого пузыря;
- ♦ развитие цистоуретрального рефлюкса;
- ♦ повышение экскреции кальция и скорости клубочковой фильтрации [6].

«Инфекция мочевыводящих путей» — общий термин, связанный с инфекцией мочевого тракта, начиная с мочеиспускательного канала и заканчивая почками.

Риск развития цистита увеличивается в период беременности, и его пик приходится на II триместр. Циститы во время беременности часто ассоциируются с различными осложнениями, влияющими на течение беременности. Преэклампсия возникает в 35–42% случаев, отслойка плаценты — в 5% случаев, часто (до 66% случаев) развивается анемия беременных, риск преждевременных родов возрастает в 1,5–2 раза [5, 7, 8]. Отдельные авторы считают, что ИМП, вызвавшие развитие указанных осложнений, не всегда сопровождаются выраженными клиническими симптомами [9]. В отечественных клинических рекомендациях ББ рассматривается, наряду с острым циститом и пиелонефритом, в числе основных нозологических форм ИМП у беременных [10]. Согласно результатам ряда исследований, проведенных в разных странах, частота ББ у беременных варьирует от 2% до 10% [9, 11].

В связи с этим лечению цистита во время беременности в современном акушерстве уделяется особое внимание. Общепринятым лечением ИМП, в т. ч. и ББ, у беременных является антибактериальная терапия [10]. А с учетом патогенетических факторов на протяжении беременности возможны рецидивы, которые требуют многократного использования антибактериальной терапии. Потому актуален поиск альтернативных путей терапии и профилактики циститов во время беременности. На сегодняшний день безопасность фитотерапии делает привлекательным ее применение в акушерстве, где приоритетом является безвредность препарата для плода и матери [12].

В настоящее время в комплексной терапии и профилактике ИМП широко применяются препараты, содержащие в своем составе экстракт клюквы. В плодах клюквы содержатся фруктоза и проантоцианидины, которые связываются с белками на фимбриях *E. coli*, препятствуя адгезии бактерий на эпителиальной выстилке мочевыводящих путей [13, 14].

Биологически активная добавка (БАД) к пище Цистениум II («Аквион», Россия) в форме таблеток, содержащая экстракт плодов клюквы (*Vaccinium oxycoccos*), D-маннозу и витамин С, оказывает противомикробное, противовоспалительное, спазмолитическое и диуретическое действие, снижает риск обострений хронического цистита, улучшает функциональное состояние почек и мочевыводящих путей, способствует нормализации мочеиспускания и уменьшению почечных отеков. Входящий в состав Цистениума II моносахарид D-манноза препятствует адгезии бактерий к уротелию мочевого пузыря за счет увеличения клиренса бактерий с мочой [15, 16]. БАД Цистениум II разрешена беременным и детям старше 7 лет [17].

Цель исследования: оценить эффективность БАД Цистениум II в комплексной противомикробной терапии острого и рецидивирующего цистита в стадии обострения и ББ у беременных.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 65 беременных с ИМП, 5 из которых были в I триместре, 22 и 38 соответственно во II и III триместрах, в возрасте от 21 до 43 лет (средний возраст $24,5 \pm 4,3$ года). Из них было сформировано 3 группы. Первую группу составили 22 пациентки с острым циститом и обострением хронического цистита, 2-ю группу — 20 беременных с ББ (диагностически значимый титр для острой, рецидивирующей ИМП и ББ — более 10^3 КОЕ/мл). Контрольную группу составили 23 беременные (средний возраст $22,8 \pm 3,2$ года) с острым циститом и обострением хронического рецидивирующего цистита, а также с ББ.

Критерии включения: беременность; верифицированный диагноз острого цистита или хронического рецидивирующего цистита в стадии обострения, ББ; подписанное информированное согласие на участие в программе.

Критерии исключения: тяжелая сопутствующая соматическая патология; злокачественные новообразования; тяжелые аллергические реакции или указание на развитие тяжелых нежелательных реакций на лекарственные препараты в анамнезе; злоупотребление алкоголем; гиперчувствительность к компонентам БАД; противопоказания к применению БАД Цистениум II.

Пациентки 1-й и 2-й групп получали комплексное лечение, которое включало антимикробную терапию фосфомицином треметамолом в дозе 3 г, а также БАД Цистениум II по 1 таблетке 2 р/сут во время еды в течение 14 дней. Все беременные контрольной группы получали только стандартную терапию (фосфомицином треметамолом в дозе 3 г однократно). Всем пациенткам на первом визите выполняли УЗИ почек для исключения обструкции верхних мочевыводящих путей и выраженного гидронефроза.

Общее соматическое состояние пациенток, данные общего анализа мочи и бактериологическое исследование мочи оценивали через 14 дней и через 2 мес. после начала лечения.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0. Различия между показателями считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациентки с клиникой ИМП отметили положительную динамику на фоне проводимого лечения. Однако у получавших монотерапию фосфомицином треметамолом полное исчезновение симптомов цистита наступало на 4–5-е сутки от начала приема препарата. В то же время у женщин, получавших комплексную терапию с включением Цистениума II, клиническое улучшение (исчезновение симптомов) отмечено на 2-е и 3-и сутки.

Через 14 дней после начала лечения количество лейкоцитов в общем анализе мочи снизилось до нормы у пациенток всех трех групп. Эрадикацию возбудителя констатировали у 77,3% пациенток 1-й группы, 70% пациенток 2-й группы и 61% пациенток 3-й группы ($p < 0,05$; табл. 1).

В основных группах (1-й и 2-й) в 2-месячный срок наблюдения (у некоторых женщин до полного вынашивания беременности, включая послеродовой период) при-

знаки обострения хронического цистита были выявлены у 3 (13,6%) из 22 пациенток, ББ — у 2 (10%) из 20 пациенток, и лишь у 1 (4,5%) пациентки из 1-й группы развился острый пиелонефрит ($p < 0,05$; см. табл. 1).

Несмотря на достигнутый ранее положительный эффект лечения, у 6 (26%) пациенток 3-й, контрольной, группы клинически констатировали обострение цистита в 2-месячный срок наблюдения, а у 4 (17,4%) пациенток течение болезни осложнилось острым пиелонефритом. При этом показатели содержания лейкоцитов и микроорганизмов в моче у пациенток 3-й группы также статистически значимо ($p < 0,05$) превышали аналогичные данные у первых двух групп.

Переносимость Цистениума II все пациентки оценили как хорошую. Побочных реакций на фоне приема не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

Подготовка женщины с рецидивирующей ИМП к беременности предусматривает тщательное урологическое и гинекологическое обследование с целью выявления риска рецидивов во время беременности [9]. Профилактика развития и лечение ИМП занимают важное место в медицинской программе наблюдения за беременными и требуют комплексного подхода. В комплекс мер по профилактике ИМП у беременных могут быть включены:

- ♦ прием жидкости не менее 1,2–1,5 л/сут (при нормальном диурезе);
- ♦ обеспечение ежедневного опорожнения кишечника;
- ♦ клюквенный, брусничный морсы;
- ♦ применение про- и пребиотиков, например лактулозы, для нормализации биоценоза кишечника [18].

В настоящее время в научной литературе имеется множество публикаций, посвященных лечению ИМП у женщин с использованием фитопрепаратов, про- и пребиотиков [19–24]. При этом отмечается их высокая эффек-

Таблица 1. Частота выделения возбудителей по результатам бактериологического посева мочи у пациенток групп наблюдения

Table 1. The rate of isolation of causative agents by urine culture test in the groups

Возбудитель Causative agent	До лечения Before treatment			Через 14 дней лечения After 14 days of treatment			Через 2 мес. после начала лечения 2 months after treatment		
	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3	1-я группа Group 1	2-я группа Group 2	3-я группа Group 3
<i>Escherichia coli</i>	18 (81,8%)	16 (80%)	19 (82,6%)	2 (9,1%)	2 (10%)	3 (13%)	3 (13,6%)	1 (5%)	4 (17,4%)
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	6 (27,3%)	2 (10%)	1 (4,3%)	0	0	0	0	2 (10%)	2 (8,7%)
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	5 (22,7%)	4 (20%)	5 (21,7%)	2 (9,1%)	2 (10%)	2 (8,7%)	0	0	2 (8,7%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	3 (13,6%)	3 (15%)	3 (13%)	0	0	1 (4,3%)	1	0	0
<i>Streptococcus faecalis</i>	4 (18,2%)	2 (10%)	3 (13%)	0	1 (5%)	2 (8,7%)	0	1 (5%)	3 (13%)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (9,1%)	1 (5%)	1 (4,3%)	1 (4,5%)	1 (5%)	1 (4,3%)	1 (4,5%)	1 (5%)	1 (4,3%)
Всего / Total	22 (100%)	20 (100%)	23 (100%)	5 (22,7%)	6 (30%)	9 (39%)	4 (18,2%)	5 (25%)	12 (52,2%)

тивность, сопоставимая с эффективностью антибиотикотерапии. С учетом того, что при беременности, особенно в ранние сроки, применение антибиотиков крайне нежелательно, использование фитопрепаратов с сопоставимым противомикробным эффектом является вполне обоснованной альтернативой при лечении ИМП.

Согласно результатам нашего исследования использование Цистениума II в терапии цистита, а также ББ у беременных не только повысило успешность лечения, но и способствовало поддержанию достигнутого эффекта.

Целесообразность включения Цистениума II в комплекс мер по профилактике и лечению ИМП в период беременности обусловлена его воздействием на основные звенья патогенеза за счет активных компонентов, обладающих противовоспалительным, спазмолитическим и диуретическим действием. Проантоцианидины, содержащиеся в экстракте плодов клюквы, препятствуют адгезии микробов на поверхности уротелия мочевого пузыря, моносахарид D-манноза увеличивает клиренс бактерий с мочой. Положительные результаты применения Цистениума II в отношении эрадикации возбудителя подкреплены данными проведенных бактериологических исследований мочи на флору (см. табл. 1).

Таким образом, применение Цистениума II позволило уменьшить количество повторных курсов антибактериальной терапии в период беременности за счет снижения частоты рецидивов мочевой инфекции, а также снижения числа случаев осложненного течения ИМП.

Удобство применения Цистениума II (таблетки допустимо разжевывать), отсутствие побочных эффектов, принадлежность к фитотерапевтическим средствам — эти характеристики способствуют повышению комплаентности беременных.

Выводы

1. Отмечена высокая терапевтическая эффективность БАД Цистениум II, которая составила 81,9% у беременных с острым циститом и обострением рецидивирующего цистита и 90% у беременных с ББ (контрольная группа показала эффективность 56,5%).
2. Полученные данные о клинической и бактериологической эффективности препарата, а также отсутствие побочных эффектов указывают на целесообразность широкого клинического применения БАД Цистениум II в комплексной терапии острого и рецидивирующего цистита, а также ББ у беременных.
3. Результаты исследования позволяют рекомендовать Цистениум II в комплексном лечении беременных с ИМП как средство, способствующее снижению бактериальной обсемененности мочи. За счет поддержания микробной чистоты мочевыводящих путей повышается эффективность профилактики рецидивов ИМП.

Литература

1. Nicolle L., Bradley S., Colgan R. et al. 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.

2. Gilstrap L.C., Ramin S.M. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2001;28(3):581–591. DOI: 10.1016/s0889-8545 (05) 70219-9.

3. Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;210(3):219.e1–e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.006.

4. Серов В.Н., Тютюнник В.Л. Гестационный пиелонефрит: диагностика, профилактика, лечение. *РМЖ. Мать и дитя*. 2008;16(1):10–13.

5. Капительный В.А. Течение и исходы беременности у пациенток с бессимптомной бактериурией: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2008.

6. Вартанова А.О., Кирущенко А.П., Довлатян А.А. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом. *Акушерство и гинекология*. 2006;2:8–11.

7. Белокрыницкая Т.Е., Суворова Т.В. Инфекции мочевыводящих путей у беременных. Клинические рекомендации (протокол лечения). Чита; 2018.

8. Балущкина А.А., Кан Н.Е., Тютюнник В.Л. Современный взгляд на терапию инфекций мочевыводящих путей у беременных. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;8(1):37–40.

9. Ветчинникова О.Н., Никольская И.Г., Бычкова Н.В. Инфекция мочевыводящих путей при беременности: учебное пособие. М.; 2016.

10. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации. М.; 2018.

11. Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2019;68(10): e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121.

12. Архипов Е.В., Сигитова О.Н. Инфекции мочевых путей у беременных: современные рекомендации по диагностике и лечению. *Вестник современной клинической медицины*. 2016;9(6):10–19. DOI: 10.20969/VSKM.2016.9 (6).109-114.

13. Карпов Е.И. Инфекции мочевых путей в амбулаторной практике. *Терапия*. 2017;3913:89–95.

14. Dugoua J.J., Seely D., Perri D. et al. Safety and efficacy of cranberry (*vaccinium macrocarpon*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol*. Winter 2008;15(1):e80–86. PMID: 18204103.

15. Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–2925. PMID: 27424995.

16. Kim J., Ahn Y., Park K.M. et al. Glyco-pseudopolyrotaxanes: carbohydrate wheels threaded on a polymer string and their inhibition of bacterial adhesion. *Chemistry*. 2010;16:12168–12173. DOI: 10.1002/chem.201001538.

17. Цистениум II. Инструкция к использованию. (Электронный ресурс.) URL: <https://cystenium.ru/pdf/cystenium.pdf> (дата обращения: 18.02.2021).

18. Гордовская Н.Б., Коротчаева Ю.В. Инфекция мочевыводящих путей у беременных — фокус на бессимптомную бактериурию. *Нефрология*. 2018;22(2):81–87. DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87.

19. Гамидов С.И., Шатылко Т.В., Гасанов Н.Г. Подходы к профилактике рецидивов инфекций мочевыводящих путей у небеременных женщин. *РМЖ*. 2019;4:72–75.

20. Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women — a pilot study. *Planta Medica*. 2013;79(13):1079–1288. DOI: 10.1055/s-0033-1351946.

21. Амдий Р.Э., Аль-Шукри С.Х., Кузьмин И.В. и др. Опыт применения Канефрона при лечении острого неосложненного цистита у женщин. *Урологические ведомости*. 2016;6(2):16–22. DOI: 10.17816/uroved6216-22.

22. Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов. *РМЖ*. 2009;12:841–846.

23. Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016;20(13):2920–2925. PMID: 27424995.

24. Мартов А.Г., Ермаков Д.В. Возможности применения препарата Канефрон Н в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций. Эффективная фармакотерапия. *Урология*. 2012;4:16–23.

References

- Nicolle L., Bradley S., Colgan R. et al. 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.
- Gilstrap L.C., Ramin S.M. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001;28(3):581–591. DOI: 10.1016/s0889-8545(05)70219-9.
- Wing D.A., Fassett M.J., Getahun D. Acute pyelonephritis in pregnancy: an 18-year retrospective analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(3):219.e1–e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2013.10.006.
- Serov V.N., Tyutyunnik V.L. Gestational pyelonephritis: diagnosis, prevention, treatment. *RMJ. Mother and child.* 2008;16(1):10–13 (in Russ.).
- Kaptilny V.A. The course and outcomes of pregnancy in patients with asymptomatic bacteriuria: dis. ... cand. med. sci. M.; 2008 (in Russ.).
- Vartanova A.O., Kiryushchenkov A.P., Dovlatyan A.A. Features of the course of pregnancy, childbirth and perinatal outcomes in patients with acute gestational pyelonephritis. *Obstetrics and gynecology.* 2006;2:8–11 (in Russ.).
- Belokrinitskaya T.E., Suvorova T.V. Urinary tract infections in pregnant women. *Clinical guidelines (treatment protocol).* Chita; 2018 (in Russ.).
- Balushkina A.A., Kan N.E., Tutunnik V.L. Modern view on the treatment of urinary tract infections in pregnant women. *RMJ. Medical Review.* 2018;8(1):37–40 (in Russ.).
- Vetchinnikova O.N., Nikolskaya I.G., Bychkova N.V. Urinary tract infection during pregnancy: a study guide. M.; 2016 (in Russ.).
- Antimicrobial therapy and prevention of infections of the kidneys, urinary tract and male genital organs. *Federal clinical guidelines.* M.; 2018 (in Russ.).
- Nicolle L.E., Gupta K., Bradley S.F. et al. Clinical practice guideline for the management of asymptomatic bacteriuria: 2019 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2019;68(10):e83–e110. DOI: 10.1093/cid/ciy1121.
- Arkhipov E.V., Sigitova O.N. Urinary tract infections in pregnancy: current recommendations for diagnosis and treatment. *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine.* 2016;9(6):109–114 (in Russ.). DOI: 10.20969/VSKM.2016.9(6).109-114.
- Karpov Ye.I. Urinary tract infections in outpatient practice. *Therapy.* 2017;3913:89–95 (in Russ.).
- Dugoua J.J., Seely D., Perri D. et al. Safety and efficacy of cranberry (vaccinium macrocarpon) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol.* Winter 2008;15(1): e80–86. PMID: 18204103.
- Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(13):2920–2925. PMID: 27424995.
- Kim J., Ahn Y., Park K.M. et al. Glyco-pseudopolymyxans: carbohydrate wheels threaded on a polymer string and their inhibition of bacterial adhesion. *Chemistry.* 2010;16:12168–12173. DOI: 10.1002/chem.201001538.
- Cystenium II. Instructions for use. (Electronic resource.) URL: <https://cystenium.ru/pdf/cystenium.pdf> (access date: 02.18.2021) (in Russ.).
- Gordovskaya N.B., Korotchaeva Y.V. Urinary tract infection in pregnant women — focus on asymptomatic bacteriuria. *Nephrology (Saint-Petersburg).* 2018;22(2):81–87 (in Russ.). DOI: 10.24884/1561-6274-2018-22-2-81-87.
- Gamidov S.I., Shatylko T.V., Gasanov N.G. Preventive measures for the urinary tract infections recurrence in non-pregnant women. *RMJ.* 2019;4:72–75 (in Russ.).
- Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women — a pilot study. *Planta Medica.* 2013;79(13):1079–1288. DOI: 10.1055/s-0033-1351946.
- Amdiy R.E., Al-Shukri S. Kh., Kuz'min I.V. et al. Use of Kanefron in treatment of acute uncomplicated cystitis in women. *Urologicheskie vedomosti.* 2016;6(2):16–22 (in Russ.). DOI: 10.17816/uroved6216-22.
- Perepanova T.S. Difficulties in treating recurrent urinary tract infections. Possibilities of phytopreparations. *RMJ.* 2009;12:841–846 (in Russ.).
- Domenici L., Monti M., Bracchi C. et al. D-mannose: a promising support for acute urinary tract infections in women. A pilot study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(13):2920–2925. PMID: 27424995.
- Martov A.G., Ergakov D.V. Possibilities of using the drug Kanefron N in the rehabilitation of patients after performing endoscopic operations. *Effective pharmacotherapy. Urology.* 2012;4:16–23 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Нашивочникова Наталья Алексеевна — к.м.н., доцент кафедры урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1; ORCID iD 0000-0002-1138-1174.

Крупин Валентин Николаевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой урологии им. Е.В. Шахова ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603950, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д.10/1; ORCID iD 0000-0002-4887-4888.

Леанович Виктория Егурбиевна — медицинский директор АО «Аквон»; 123112, Россия, г. Москва, Пресненская наб., д. 8, стр. 1; ORCID iD 0000-0001-7653-797X.

Контактная информация: Нашивочникова Наталья Алексеевна, e-mail: dom17.doctor@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** исследование выполнено при поддержке АО «Аквон». **Конфликт интересов:** Леанович Виктория Егурбиевна является сотрудником АО «Аквон». **Статья поступила 17.03.2021, поступила после рецензирования 08.04.2021, принята в печать 23.04.2021.**

ABOUT THE AUTHORS:

Natal'ya A. Nashivochnikova — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of E.V. Shakhov Department of Urology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1138-1174.

Valentin N. Krupin — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of E.V. Shakhov Department of Urology, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603950, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4887-4888.

Viktoriya E. Leanovich — *medical director of JSC "Akvion"; 8 build. 1, Prechistenskaya emb., Moscow, 123112, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7653-797X.*

Contact information: Natal'ya A. Nashivochnikova, e-mail: dom17.doctor@mail.ru. **Financial Disclosure:** the study was supported by JSC "Akvion". **Conflict of interest:** Viktoriya E. Leanovich is an employee of JSC "Akvion". **Received 17.03.2021, revised 08.04.2021, accepted 23.04.2021.**

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129

Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия

К.К. Саламова¹, Л.В. Сапрыкина¹, А.М. Рамазанова¹, З.Т. Мильдзихова², Е.В. Столярова¹¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: описать клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.**Материал и методы:** в ретроспективное одноцентровое исследование вошли 86 пациенток, которым на основании жалоб и результатов УЗИ было выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскобов. В зависимости от результатов исследования пациентки были разделены на три группы: в 1-ю группу вошли 30 пациенток с гиперплазией эндометрия (ГЭ), во 2-ю группу — 30 пациенток с полипом эндометрия (ПЭ), 3-ю группу составили 26 условно здоровых пациенток, у которых после патоморфологического исследования была исключена патология эндометрия (контрольная группа). Анализировали особенности соматического статуса, акушерско-гинекологического анамнеза, сопутствующую патологию.**Результаты исследования:** обильные менструации у пациенток с ГЭ были чаще в 2,37 и 2,6 раза, чем у пациенток 2-й и 3-й групп ($p<0,05$), а частота других аномальных маточных кровотечений — в 7,06 и 6,06 раза выше ($p<0,05$). Анемию у пациенток 1-й группы регистрировали в 4 и 5,2 раза чаще, чем у больных 2-й ($p<0,05$) и 3-й ($p<0,05$) групп соответственно. Воспалительные заболевания шейки и влагалища у пациенток 2-й группы встречались в 3,98 и 3,46 раза чаще, чем у пациенток 1-й ($p<0,05$) и 3-й ($p>0,05$) групп. Показатель встречаемости эндокринных заболеваний у пациенток 1-й группы был в 4,49 и 3,9 раза выше, чем у больных 2-й и 3-й групп соответственно ($p<0,05$). Тромбозы в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, мигрень наблюдались только у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия.**Заключение:** профилактика патологии эндометрия складывается не только из своевременного выявления и контроля ановуляции, коррекции эндокринных нарушений, но и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. При наблюдении пациенток с миомой матки и аденомиозом, с тромбозами в анамнезе следует проявлять настороженность по отношению к ГЭ.**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** гиперплазия эндометрия, полип эндометрия, воспаление, гиперпластические процессы, матка, тромбоз.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Саламова К.К., Сапрыкина Л.В., Рамазанова А.М. и др. Клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):124–129. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129.

Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia

K.K. Salamova¹, L.V. Saprykina¹, A.M. Ramazanova¹, Z.T. Mil'dzikhova², E.B. Stolyarova¹¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to describe clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia.**Patients and Methods:** this retrospective single-center study enrolled 86 women who underwent hysteroscopic curettage (with subsequent histology) on the basis of complaints and ultrasound. All women were divided into three groups. Group 1 included 30 women with endometrial hyperplasia (EH). Group 2 included 30 women with endometrial polyps (EP). Group 3 included 26 healthy women without any endometrium conditions (control group). Somatic status, obstetric gynecologic anamnesis, and comorbidities were evaluated.**Results:** in women with EH, heavy periods were 2.37- and 2.6-times more common than in groups 2 and 3 ($p<0.05$) while the rate of other abnormal uterine bleedings was 7.06- and 6.06-times higher, respectively ($p<0.05$). In women with EH, anemia was diagnosed 4- and 5.2-times more common than in groups 2 ($p<0.05$) and 3 ($p<0.05$), respectively. In group 2, inflammatory cervical and vaginal conditions were 3.98- and 3.46-times more common than in group 1 ($p<0.05$) and group 3 ($p>0.05$). The occurrence of endocrine disorders in group 1 was 4.49- and 3.9-times higher than in group 2 and 3, respectively ($p<0.05$). Anamnestic thrombosis, strokes, and migraines were reported only in women with EH.**Conclusions:** prevention of endometrium conditions entails both early detection and control over ovulation and management of endocrine disorders and treatment of genital tract inflammation. When managing women with uterine fibroids and adenomyosis and anamnestic thrombosis, a doctor should be vigilant about EH.**KEYWORDS:** endometrial hyperplasia, endometrial polyp, inflammation, hyperplastic conditions, uterus, thrombosis.**FOR CITATION:** Salamova K.K., Saprykina L.V., Ramazanova A.M. et al. Clinical characteristics of women with endometrial hyperplasia. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):124–129. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-124-129.

ВВЕДЕНИЕ

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) — это нефизиологическая пролиферация эндометрия, приводящая к увеличению объема эндометриальной ткани, характеризующаяся морфологическими изменениями желез и стромы эндометрия и соотношением объема эндометриальных желез к объему стромы, превышающим 1:1 [1–3]. В большинстве случаев ГЭ возникает при относительной или абсолютной гиперэстрогении: при применении эстрогенов в качестве менопаузальной гормонотерапии, при ожирении и синдроме поликистозных яичников (СПКЯ).

Полипсы эндометрия (ПЭ) представляют собой новообразования, которые развиваются в результате очаговой гиперплазии базального слоя эндометрия. В отличие от ГЭ эстрогензависимость ПЭ подвергается сомнению, и в этиологическом аспекте на первый план выходит воспалительная теория. Однако при оценке экспрессии VEGF и TGF β в эпителии и стромальных клетках ПЭ у женщин с признаками хронического эндометрита и без признаков воспаления было сделано предположение, что возможно существование двух различных видов ПЭ — гормонозависимого и воспалительного происхождения [4].

Помимо индуцирования пролиферативных изменений в матке, эстрогены приводят к морфометрическим изменениям, которые включают изменения типа стромального и железистого эпителия, количества и формы желез, соотношения желез к строме и морфологии эпителиальных клеток [5]. Результаты многих исследований доказывают сложность патогенеза как ГЭ, так и ПЭ, развитие которых происходит на фоне нарушения соотношения пролиферации клеток эндометрия и механизмов регуляции их запрограммированной гибели (апоптоза) [6]. В данном процессе участвуют как нарушения в гормональном статусе, так и изменения иммунной системы, факторов окружающей среды и т. д. [7].

Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, отмечается увеличение частоты встречаемости ГЭ и ПЭ, рецидивов заболевания [8]. При этом до 40% женщин репродуктивного возраста подвергаются хирургическому лечению, что зачастую приводит к потере репродуктивной функции.

Цель исследования: описать клинические особенности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия (ГПЭ).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование. В исследование были последовательно включены 86 пациенток репродуктивного и перименопаузального возраста, поступившие в гинекологическое отделение ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова с 2018 по 2019 г. **Критерии включения:** наличие жалоб на кровянистые выделения из половых путей, увеличение М-эхо при ультразвуковом исследовании (УЗИ), добровольное информированное согласие. **Критерии исключения:** наличие злокачественного поражения эндометрия, доказанное при патоморфологическом исследовании.

Проводили сбор жалоб, оценивали данные анамнеза. У всех пациенток уточняли возраст менархе, особенности менструальной функции, репродуктивный анамнез, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии. Всем больным выполняли физикальное обследование,

включающее определение индекса массы тела (ИМТ). УЗИ органов малого таза выполняли на аппаратах ULTRAMARC-8 (ATL, США), снабженных секторным механическим датчиком с частотой 5,0 МГц, и ACUSON 128/XP (ACUSON, США) с мультисекторным секторным датчиком 2,5–4,0 МГц, мультисекторным конвексным датчиком 2,5–3,5 МГц и линейным датчиком 5,0 МГц и 7,0 МГц.

Учитывая жалобы и результаты УЗИ, всем пациенткам было выполнено раздельное лечебно-диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии с последующим гистологическим исследованием соскобов. В дальнейшем в зависимости от результатов исследования пациентки были разделены на 3 группы: 1-ю группу составили 30 пациенток с ГЭ; 2-ю группу — 30 пациенток с ПЭ; 3-ю группу — 26 условно здоровых пациенток, у которых после патоморфологического исследования была исключена патология эндометрия (контрольная группа).

Для анализа полученных данных применяли методы описательной статистики. Вариационные ряды проверяли на нормальность распределения с использованием критериев Колмогорова — Смирнова и Шапиро — Уилка. При нормальном распределении вычисляли среднюю арифметическую (M) и ее стандартную ошибку (m). При распределении, отличающемся от нормального, вычисляли медиану (Me) и интерквартильный размах [Q1–Q3]. Для сопоставления двух выборок по частоте встречаемости интересующего исследователя эффекта использовали критерий Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для сопоставления двух групп по количественным признакам использован U-критерий Манна — Уитни, предназначенный для сравнения двух независимых выборок. Для выявления взаимосвязи переменных проводили расчет коэффициента ранговой корреляции по Спирмену.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе обследования пациенток были получены данные, представленные в таблице 1.

По данным ряда авторов, ранний возраст менархе относится к факторам риска развития ГЭ и рака эндометрия [9]. При этом авторы, как правило, рассматривают раннее менархе не как изолированный провоцирующий фактор развития ГЭ, а в связи с его предиктивной ролью в увеличении ИМТ (и метаболического синдрома) и формированием в дальнейшем ановуляции. В нашем исследовании не было получено достоверных различий по возрасту менархе как между группами пациенток с патологией эндометрия, так и при сравнении их с группой контроля ($p > 0,05$). Полученные результаты соответствуют данным о том, что риск развития патологии эндометрия коррелирует не столько с возрастом менархе, сколько с недостаточностью гормонов желтого тела (при ановуляции, характерной для СПКЯ, для перименопаузального возраста; при повышенном ИМТ и т. д.), т. е. с относительной или абсолютной гиперэстрогенией.

Пациентки не различались по продолжительности менструации и длительности менструального цикла ($p > 0,05$). Несмотря на то, что медиана длительности менструального цикла на момент их поступления в стационар составила 28 дней во всех трех группах, следует отметить, что длительность менструального цикла варьировала от 21 до 60 дней, от 24 до 62 дней и от 24 до 34 дней в 1, 2, и 3-й груп-

Таблица 1. Характеристика пациенток

Table 1. Patient characteristics

Характеристика / Parameter	1-я группа / Group 1	2-я группа / Group 2	3-я группа / Controls
Возраст, лет / Age, years	43 [33–45]	41 [32–45]	42 [32–47]
Возраст менархе, лет / Menarche, years	13,3±1,2	13,2±1,6	13,4±1,3
Длительность менструального цикла, дней / Length of menstrual cycle, days	28 [27–28]	28 [28–29]	28 [28–30]
Обильные менструации / Heavy periods	19 (63,33%)*.**	8 (26,67%)	8 (30,77%)
Альгодисменорея / Algomenorrhea	5 (16,67%)	4 (13,33%)	4 (15,38%)
Возраст коитархе / Coitarche, years	18 [15–35]	18 [15–23]	18 [15–23]
Количество беременностей / Pregnancies	1 [1–4]	1 [0–3]	2 [0–4]
Количество аборт / Abortions	0 [0–1]	0 [0–1]	0 [0–1]
Количество родов / Childbirth	1 [0–2]	1 [0–2]	1 [0–2]
Эктопическая беременность / Ectopic pregnancy	-	-	2 (7,69%)
Отсутствие родов в анамнезе / No childbirth	10 (33,33%)	13 (43,33%)	9 (34,62%)
ГЭ в анамнезе / Anamnestic EH	5 (16,7%)	1 (3,33%)	1 (3,85%)
ПЭ в анамнезе / Anamnestic EP	5 (16,67%)	3 (10%)	5 (19,23%)
АМК в анамнезе / Anamnestic AUB	7 (23,33%)**	1 (3,33%)	1 (3,85%)
Миома матки / Uterine fibroids	10 (33,33%)	5 (16,7%)	9 (23,08%)
Аденомиоз / Adenomyosis	5 (16,7%)	1 (3,33%)	3 (11,54%)
Параовариальная киста / Paraovarian cyst	3 (10%)	1 (3,33%)	-
Опухоль яичников / Ovarian tumor	2 (6,67%)	-	-
СПКЯ / Polycystic ovarian syndrome	4 (13,33%)*.**	-	-
Бесплодие / Infertility	4 (13,33%)	3 (10%)	3 (11,54%)
Хронический сальпингоофорит / Chronic salpingoophoritis	1 (3,3%)	2 (6,67%)	3 (11,54%)
Цервициты, вагиниты / Cervicitis, vaginitis	2 (6,7%)	8 (26,67%)*.**	2 (7,69%)
Анемия легкой и средней степени / Mild to moderate anemia	12 (40%)*.**	3 (10%)	2 (7,69%)
Артериальная гипертензия / Hypertension	3 (10%)	4 (13,33%)	4 (15,38%)
Тромбозы в анамнезе (в т. ч. острое нарушение мозгового кровообращения), мигрень / Anamnestic thrombosis (incl. stroke), migraine	7 (23,33%)*	2 (6,67%)	-
Варикозное расширение вен нижних конечностей / Lower limb varicose vein disease	3 (10%)	1 (3,33%)	3 (11,54%)
Заболевания дыхательной системы / Respiratory disorders	4 (13,33%)	2 (6,67%)	5 (19,23%)
Заболевания ЖКТ / GI disorders	4 (13,33%)	2 (6,67%)	2 (7,69%)
Заболевания мочевыделительной системы / Urinary disorders	3 (10%)	2 (2,67%)	4 (15,38%)
Сахарный диабет 2 типа, гипотиреоз, микроаденома гипофиза Type 2 diabetes, hypothyroidism, hypophysis microadenoma	9 (30%)*.**	2 (6,67%)	2 (7,69%)
Объем матки, см ³ / Uterine volume, cm ³	44,3 [40,8–63,09]	52,7 [36,7–64,9]	50,8 [42,7–62,3]
М-эхо, мм / Endometrial echo, mm	7,95 [5,8–12]	8,0 [5,2–11]	7,9 [5–11]

Примечание. Статистическая значимость различий при $p < 0,05$: * по сравнению с 3-й группой, ** при сравнении исследуемых групп между собой.

Note. Significant differences at $p < 0.05$ when comparing with the control group (*) or when comparing group 1 and group 2 (**).

пах соответственно ($p > 0,05$). Нерегулярный менструальный цикл отмечался у 4 (13,33%) пациенток 1-й группы, у 7 (23,33%) — 2-й и у 8 (30,76%) — 3-й группы ($p > 0,05$).

При выяснении особенностей менструального цикла было выявлено, что обильные менструации (меноррагия) у пациенток с ГЭ были чаще в 2,37 и 2,6 раза, чем у паци-

енток 2-й и 3-й групп ($p < 0,05$), а частота других аномальных маточных кровотечений (АМК) — в 7,06 и 6,06 раза чаще ($p < 0,05$), что можно объяснить предполагаемым наличием абсолютной и/или относительной гиперэстрогемии, т. е. патогенезом развития данной патологии.

При нормальном овуляторном цикле прогестерон, секретируемый в лютеиновую фазу, стабилизирует стромальный и сосудистый поддерживающий матрикс, а также стимулирует выработку стромальными клетками тканевого фактора (ТФ) (белка клеточной поверхности, который участвует во внешнем пути коагуляции посредством связывания активированного фактора VII), ингибитора активатора пламиногена 1 (PAI-1). PAI-1 блокирует фибринолиз, тем самым стабилизируя сгустки. В условиях ановуляторных циклов при абсолютном или относительном дефиците прогестерона снижается содержание этих прокоагулянтных факторов, отмечается повышенная фибринолитическая активность, что приводит к возникновению обильных менструаций [10].

Безусловно, количество родов и реализация репродуктивной функции влияют на риск развития внутриматочной патологии. Достоверных различий в количестве беременностей и родов у женщин с патологией эндометрия и контрольной группы выявлено не было ($p > 0,05$). Учитывая данный факт, можно сделать вывод, что ановуляция как причина развития ГЭ и ПЭ у обследованных пациенток возникла уже после реализации репродуктивной функции, в позднем репродуктивном возрасте или непосредственно в менопаузе, что в дальнейшем может привести к состоянию абсолютной или относительной гиперэстрогемии.

При анализе гинекологической патологии было выявлено, что у пациенток 1-й группы общая частота встречаемости ГЭ (ПЭ и ГЭ) в анамнезе была выше в 2,5 раза, чем у пациенток 2-й группы ($p > 0,05$), и на 44,45% — чем у пациенток 3-й группы ($p > 0,05$). На основании этого у пациенток 1-й группы можно предположить либо неэффективность проведенного лечения, либо персистенцию факторов риска развития ГЭ.

Несмотря на отсутствие достоверных различий при анализе частоты миомы матки и аденомиоза в группах, общая частота данных заболеваний у пациенток 1-й группы (50%; $n=15$) была в 2,5 раза выше, чем у пациенток 2-й группы (20%; $n=6$; $p < 0,05$), и на 40,43% выше, чем в группе контроля (34,62%; $n=9$; $p > 0,05$). Необходимо отметить, что миома матки и аденомиоз были независимыми факторами риска наличия у пациенток ГЭ (отношение рисков 4, 95% доверительный интервал 1,27–12,58).

Обращает на себя внимание то, что СПКЯ был только у пациенток с ГЭ, что связано с особенностями патогенеза данного заболевания ($p < 0,05$ по сравнению со 2-й и 3-й группами).

Воспалительные заболевания шейки и влагалища у пациенток 2-й группы встречались в 3,98 и 3,46 раза чаще, чем у пациенток 1-й ($p < 0,05$) и 3-й ($p > 0,05$) групп, что можно объяснить теорией происхождения ПЭ. Достоверных различий в частоте встречаемости другой гинекологической патологии не выявлено.

Экстрагенитальная патология наблюдалась у 19 (63,33%) пациенток 1-й группы, 18 (60%) — 2-й группы и 20 (76,92%) — 3-й группы ($p > 0,05$). В ряде случаев наблюдалось сочетание нескольких нозологических единиц у одной пациентки. Чаще всего выявлялась анемия различной степени тяжести. Учиты-

вая большую частоту АМК, закономерной была большая частота анемии у пациенток 1-й группы — в 4 и 5,2 раза больше, чем у больных 2-й ($p < 0,05$) и 3-й ($p < 0,05$) групп соответственно. Необходимо отметить, что анемии тяжелой степени ни у одной пациентки выявлено не было.

Проблема широкой распространенности тромботических осложнений в современной гинекологии остается актуальной ввиду возможности наличия у пациенток врожденной или приобретенной тромбофилии [11]. Этиология тромбоэмболических нарушений до конца не изучена, считается, что этот механизм обусловлен гиперкоагуляционным состоянием, связанным с гемостазом и тромбофилией [12]. Предрасполагающими факторами, по-видимому, являются гиперэстрогения, синдром гиперстимуляции яичников, наследственное состояние гиперкоагуляции, многоплодная беременность и т. д. Эстрогены способствуют тромбозу путем повышения количества тромбоцитов, увеличения концентрации факторов свертывания, фибриногена и фактора Виллебранда, снижения антитромбина и путем прямого влияния на стенку сосуда [13].

В нашем исследовании тромбозы в анамнезе, острое нарушение мозгового кровообращения, мигрень наблюдались только у пациенток с ГЭ, что можно объяснить наличием нарушений со стороны гемостаза при ГЭ и что соответствует данным литературы [14].

Общая частота встречаемости эндокринных заболеваний у пациенток 1-й группы была в 4,49 и 3,9 раза выше, чем у больных 2-й и 3-й групп соответственно ($p < 0,05$), что подтверждает эндокринную теорию развития ГЭ.

Достоверных различий в частоте встречаемости другой экстрагенитальной патологии выявлено не было. В том числе отсутствовали различия в частоте таких составляющих метаболического синдрома, как артериальная гипертензия и ожирение.

Все пациентки имели телосложение по женскому типу. Массо-ростовые показатели варьировали в довольно широких пределах. В 1-й группе ИМТ варьировал от 20,2 до 37,2 кг/м², во 2-й — от 19,1 до 40,6 кг/м², в 3-й — от 19,6 до 35,6 кг/м².

По данным УЗИ органов малого таза неоднородное М-эхо было выявлено у 23 (76,67%) пациенток 1-й группы, у 30 (100%) — 2-й и у 11 (42,31%) — 3-й группы. Данное различие было статистически значимым ($p < 0,05$). При изучении величины М-эхо не было выявлено достоверных различий между тремя группами пациенток ($p > 0,05$). Однако следует отметить наличие статистически значимой отрицательной корреляции ($R = -0,41$) между показателем М-эхо и днем менструального цикла у пациенток 3-й группы ($p = 0,04$), в то время как у пациенток 1-й и 2-й групп данная корреляция отсутствовала. Возможно, корреляция у пациенток 3-й группы связана с наличием так называемой переходной зоны (junctional zone). В норме толщина этой зоны у женщин репродуктивного возраста не превышает 2–8 мм [15]. Установлено [15], что в период менопаузы при отсутствии гормонов сигнал с зоны наружного миометрия также может быть гипозоногенным по типу сигнала с переходной зоны и, следовательно, давать эффект ее утолщения. Было также выявлено, что ультраструктура миоцитов переходной зоны претерпевает характерные циклические изменения в зависимости от фазы менструального цикла. Диаметры миоцитов и их ядер в пролиферативной фазе значительно больше, чем в секреторной, а ядерно-цитоплазматический коэффициент в пролиферативной фазе — суще-

ственно меньше, чем в секреторной. Следовательно, линейное увеличение М-эхо, характерное для пролиферативной фазы, отсутствует в секреторной фазе. Отсутствие корреляции у пациенток 1-й и 2-й групп свидетельствует о нарушении в цепи гипоталамус — гипофиз — яичники — матка.

Исходя из полученных данных, можно сказать, что значение М-эхо не всегда является показателем патологии эндометрия, и следует искать дополнительные молекулярно-генетические предикторы, которые в совокупности с другими показателями могли бы предсказать необходимость внутриматочного вмешательства.

На основании патоморфологического исследования биоптатов эндометрия после раздельного лечебно-диагностического выскабливания было выявлено, что у 12 (40%) пациенток 1-й группы была простая ГЭ без атипии, у 11 (36,67%) — сложная ГЭ без атипии, у 7 (23,33%) — атипичная ГЭ. При гистологическом исследовании материала во 2-й группе у 2 (6,67%) пациенток был обнаружен железистый ПЭ, у 28 (93,33%) — железисто-фиброзный ПЭ. В 3-й группе в 10 (38,6%) наблюдениях был выявлен эндометрий в фазе пролиферации, в 16 (61,54%) — в фазе неполноценной секреции. При этом воспалительная инфильтрация у пациенток 2-й группы (63,33%; n=19) выявлялась достоверно чаще — в 3,16 и 3,29 раза, чем у пациенток 1-й (20%; n=6) и 3-й (19,23%; n=5) групп соответственно (p<0,05).

Выводы

1. Больные с ГЭ имеют следующие клинические особенности: статистически значимо высокую частоту аномальных маточных кровотечений, обменно-эндокринных соматических заболеваний, нарушений в системе гемостаза по сравнению с пациентками с ПЭ и пациентками группы контроля.
2. Пациентки с ПЭ имеют следующие клинические особенности: статистически значимо большую частоту цервицита и вагинит в анамнезе по сравнению с пациентками с ГЭ и пациентками группы контроля.
3. Профилактика патологии эндометрия должна складываться не только из своевременного выявления и контроля ановуляции, коррекции эндокринных нарушений, но и коррекции воспалительных заболеваний женских половых органов. При наблюдении пациенток с миомой матки и аденомиозом, с тромбозами в анамнезе следует проявлять настороженность по отношению к ГЭ, в т. ч. проводя первичную и вторичную профилактику ГЭ.

Литература

1. Daud S., Jalil S.S., Griffin M., Ewies A.A. Endometrial hyperplasia — the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(1):172–175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.023.
2. Horn L.C., Schnurrbusch U., Bilek K. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progesterone treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(2):348–353. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.014220.x.
3. Ngeow J., He X., Mester J.L. et al. Utility of PTEN protein dosage in predicting for underlying germline PTEN mutations among patients presenting with thyroid cancer and Cowden-like phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):E2320–2327. DOI: 10.1210/jc.2012-2944.
4. Resta L., Cicinelli E., Lettini T. et al. Possible Inflammatory Origin of Endometrial Polyps. *Arch Reprod Med Sexual Health.* 2018;1:8–16.

5. Vishal C., Jong J.K., Doris M.B. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
6. Доброхотова Ю.Э., Литвинова Н.А., Задонская Ю.Н. и др. Показатели иммуногистохимии как критерий эффективности применения препарата на основе дидрогестерона в лечении гиперплазии эндометрия у больных миомой матки в постэмболизационном периоде. *Проблемы репродукции.* 2011;17(6):32–36.
7. Pecorino B., Rubino C., Guardala V. et al. Genetic screening in young women diagnosed with endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1):e4. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e4.
8. Доброхотова Ю.Э., Сапрыкина Л.В. Лечение рецидивирующей гиперплазии эндометрия у пациенток перименопаузального возраста. *Фарматека.* 2012;12:81–85.
9. Zucchetto A., Serraino D., Polesel J. et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:316–321. DOI: 10.1097/cej.0b013e328329d830.
10. Nordengren J., Pilka R., Noskova V. et al. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(9):655–663. DOI: 10.1093/molehr/gah081.
11. Озолия Л.А., Лапина И.А. Рациональные подходы к профилактике сосудистых осложнений у пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. *Гинекология.* 2014;16:53–56.
12. Mancuso A., De Vivo A., Fanara G. et al. Upper body venous thrombosis associated with ovarian stimulation: case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(3):149–154. PMID: 16433151.
13. Allahbadia G.N., ed. *Intrauterine Insemination.* Taylor & Francis; 2005.
14. Karateke A., Kaplanoglu M., Baloglu A. Relations of platelet indices with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(12):4905–4908. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4905.
15. Novellas S., Chassang M., Delotte J. et al. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5):1206–1213. DOI: 10.2214/AJR.10.4877.

References

1. Daud S., Jalil S.S., Griffin M., Ewies A.A. Endometrial hyperplasia — the dilemma of management remains: a retrospective observational study of 280 women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;159(1):172–175. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2011.06.023.
2. Horn L.C., Schnurrbusch U., Bilek K. et al. Risk of progression in complex and atypical endometrial hyperplasia: clinicopathologic analysis in cases with and without progesterone treatment. *Int J Gynecol Cancer.* 2004;14(2):348–353. DOI: 10.1111/j.1048-891x.2004.014220.x.
3. Ngeow J., He X., Mester J.L. et al. Utility of PTEN protein dosage in predicting for underlying germline PTEN mutations among patients presenting with thyroid cancer and Cowden-like phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(12):E2320–2327. DOI: 10.1210/jc.2012-2944.
4. Resta L., Cicinelli E., Lettini T. et al. Possible Inflammatory Origin of Endometrial Polyps. *Arch Reprod Med Sexual Health.* 2018;1:8–16.
5. Vishal C., Jong J.K., Doris M.B. et al. Therapeutic options for management of endometrial hyperplasia. *J Gynecol Oncol.* 2016;27(1):e8. DOI: 10.3802/jgo.2016.27.e8.
6. Dobrokhotova Yu.E., Litvinova N.A., Zadonskaya Yu.N. et al. The immunohistochemical characteristics as a criterion of efficiency of dydrogesterone therapy in patients with endometrial hyperplasia and uterine fibroid after uterine arteries embolization. *Problems of reproduction.* 2011;17(6):32–36 (in Russ.).
7. Pecorino B., Rubino C., Guardala V. et al. Genetic screening in young women diagnosed with endometrial cancer. *J Gynecol Oncol.* 2017;28(1):e4. DOI: 10.3802/jgo.2017.28.e4.
8. Dobrokhotova Yu.E., Saprykina L.V. Treatment of recurrent endometrial hyperplasia in patients of premenopausal age. *Farmateka.* 2012;12:81–85 (in Russ.).
9. Zucchetto A., Serraino D., Polesel J. et al. Hormone-related factors and gynecological conditions in relation to endometrial cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 2009;18:316–321. DOI: 10.1097/cej.0b013e328329d830.
10. Nordengren J., Pilka R., Noskova V. et al. Differential localization and expression of urokinase plasminogen activator (uPA), its receptor (uPAR), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the menstrual cycle. *Mol Hum Reprod.* 2004;10(9):655–663. DOI: 10.1093/molehr/gah081.

11. Ozolinja L.A., Lapina I.A. Rational approaches to the prevention of vascular complications in patients with endometrial hyperplastic processes. *Gynecology*. 2014;16:53–56 (in Russ.).
12. Mancuso A., De Vivo A., Fanara G. et al. Upper body venous thrombosis associated with ovarian stimulation: case report and review of the literature. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2005;32(3):149–154. PMID: 16433151.
13. Allahbadia G.N., ed. *Intrauterine Insemination*. Taylor & Francis; 2005.
14. Karateke A., Kaplanoglu M., Baloglu A. Relations of platelet indices with endometrial hyperplasia and endometrial cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(12):4905–4908. DOI: 10.7314/apjcp.2015.16.12.4905.
15. Novellas S., Chassang M., Delotte J. et al. MRI characteristics of the uterine junctional zone: from normal to the diagnosis of adenomyosis. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(5):1206–1213. DOI: 10.2214/AJR.10.4877.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Саламова Камилла Курбановна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0003-1137-5492.

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

Рамазанова Алена Магомедовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0003-0927-8562.

Мильдзихова Зарина Таймуразовна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-4328-4843.

Столярова Елизавета Валерьевна — студентка 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Контактная информация: Саламова Камилла Курбановна, e-mail: kami_812@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 04.02.2021, поступила после рецензирования 03.03.2021, принята в печать 29.03.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Kamilla K. Salamova — postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1137-5492.

Lyudmila V. Saprykina — Cand. of Sci. (Med.), assistant of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2931-0956.

Alena M. Ramazanova — postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0927-8562.

Zarina T. Mildzikhova — student of the 6th course of the Medical Faculty, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4328-4843.

Elizaveta V. Stolyarova — student of the 6th course of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Contact information: Kamilla K. Salamova, e-mail: kami_812@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 04.02.2021, revised 03.03.2021, accepted 29.03.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-130-136

Оценка эффективности комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса в малом тазу

А.Н. Сулима, Г.А. Пучкина

Медицинская академия им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность комплексной профилактики послеоперационного спаечного процесса в малом тазу.

Материал и методы: проведено простое открытое сравнительное проспективное исследование с участием 222 пациенток репродуктивного возраста с гинекологической патологией, трубно-перитонеальным бесплодием и 1–2-й степенью распространенности спаечного процесса в малом тазу, диагностированного при проведении лапароскопии (согласно классификации R-AFS). В основной группе (n=112) пациенткам проводили профилактику послеоперационного спаечного процесса согласно предложенной авторами схеме, которая включала: разделение спаек с использованием ультразвуковой энергии Harmonic, интраабдоминальное введение противоспаечного средства на основе природного полимера карбоксиметилцеллюлозы, в раннем послеоперационном периоде с 1-х суток внутримышечное введение иммуностимулирующего препарата дезоксирибонуклеата натрия с интервалом 24 ч на протяжении 10 дней. В группе сравнения (n=110) пациенткам выполняли разделение спаек с использованием биполярной энергии и проводили общепринятые профилактические мероприятия. Оценивали: частоту и выраженность послеоперационного спаечного процесса — по данным second-look лапароскопии, восстановление репродуктивной функции — по факту наступления маточной беременности, качество жизни — с помощью опросников MOS SF-36 и WHQ. Анализировали концентрацию CD20⁺-, CD4⁺-, CD8⁺-, CD56⁺-лимфоцитов в периферической крови до операции и спустя 3 сут и 14 сут после операции. Продолжительность наблюдения составила 12 мес.

Результаты исследования: предложенная схема профилактики способствовала активации иммунорегуляторных механизмов клеточно-гуморального иммунитета, снижению частоты формирования (в 4,5 раза, $p<0,001$) и распространенности спаечного процесса ($p=0,047$), повышению частоты наступления беременности в 1,6 раза ($p=0,013$) и обеспечивала максимальное повышение качества жизни в физическом и психическом аспектах.

Заключение: применение предложенной схемы профилактики послеоперационного спаечного процесса в малом тазу у пациенток с гинекологической патологией и трубно-перитонеальным бесплодием продемонстрировало достоверную клиническую эффективность, что подтверждалось улучшением непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: послеоперационный спаечный процесс, малый таз, профилактика, клеточно-гуморальный иммунитет, бесплодие, репродуктивная функция, качество жизни.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сулима А.Н., Пучкина Г.А. Оценка эффективности комплексного подхода к профилактике послеоперационного спаечного процесса в малом тазу. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):130–136. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-130-136.

Efficacy of complex preventive approach to postoperative pelvic adhesions

A.N. Sulima, G.A. Puchkina

S.I. Georgievskiy Medical Academy of V.I. Vernadskiy Crimean State University, Simferopol, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy of complex prevention of postoperative pelvic adhesions.

Patients and Methods: this open-label comparative prospective study involved 222 women of reproductive age with gynecological diseases, tuboperitoneal infertility, and pelvic adhesions stage 1–2 diagnosed laparoscopically (according to the R-AFS classification). In the study group (n=112), the prevention of postoperative adhesions was performed using the authors' algorithm that included separation of adhesions using HARMONIC ultrasonic energy, intra-abdominal injection of anti-adhesive agent based on a natural polymer of carboxymethyl cellulose, and IM sodium deoxyribonucleate from post-op day 1 with a 24-hour interval for 10 days. In the comparison group (n=110), separation of adhesions was performed using bipolar energy, and standard preventive measures were applied. The rate and severity of postoperative adhesions (via second-look laparoscopy), the recovery of reproductive function (by the fact of intrauterine pregnancy), and the quality of life (using MOS SF-36 and WHQ questionnaires) were evaluated. The levels of CD20⁺, CD4⁺, CD8⁺, and CD56⁺ lymphocytes cells were measured preoperatively and on postoperative days 3 and 14. Follow-up was 12 months.

Results: authors' preventive algorithm activates immunoregulatory mechanisms of cellular humoral immunity, reduces the rate (by 4.5 times, $p<0.001$) and severity of adhesions ($p = 0.047$), increases the rate of pregnancy by 1.6 times, and provides maximum physical and psychological quality of life.

Conclusions: authors' algorithm of the prevention of postoperative pelvic adhesions in women with gynecological diseases and tuboperitoneal infertility is characterized by reliable clinical efficacy as demonstrated by the improvement of both early and long-term surgical outcomes.

KEYWORDS: postoperative pelvic adhesions, small pelvis, prevention, cellular humoral immunity, infertility, reproductive function, quality of life.

FOR CITATION: Sulima A.N., Puchkina G.A. Efficacy of complex preventive approach to postoperative pelvic adhesions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):130–136. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-130-136.

ВВЕДЕНИЕ

Спаечный процесс в малом тазу по-прежнему остается актуальным вопросом оперативной гинекологии. Доказано, что спаечным процессом осложняется до 90% гинекологических операций [1]. Послеоперационные спайки резко снижают качество жизни (КЖ) пациенток [2], приводят к хроническим тазовым болям [3] и бесплодию [4, 5]. Несмотря на то, что проблеме профилактики послеоперационного спаечного процесса (ПСП) в малом тазу посвящено большое количество работ [6–9], вопрос остается открытым и требует дальнейшего изучения.

За последние годы многие исследователи, изучая патогенез спаечного процесса, пришли к заключению, что одним из патогенетических звеньев спайкообразования является измененная иммунобиологическая реактивность организма [10, 11]. В отдельных экспериментальных [12] и клинических [13] исследованиях приводятся данные о развитии иммуносупрессии, сопровождающей ПСП.

Накоплен достаточный пул исследований [13–17], свидетельствующих о преимуществах прецизионной лапароскопической техники оперативного вмешательства с использованием ультразвуковой энергии в предупреждении риска формирования ПСП благодаря минимизации угнетения клеточно-гуморального иммунитета в раннем послеоперационном периоде. В то же время некоторые исследователи не выявили разницы в частоте возникновения спаечного процесса в малом тазу в зависимости от доступа (лапаротомия или лапароскопия) [18].

Одним из адъювантов с доказанной высокой противоспаечной активностью, широко применяемым в клинической практике, является гель на основе природного полимера карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ), антиадгезивные свойства которого обусловлены барьерным механизмом действия [19]. Однако в экспериментальных исследованиях установлено, что одним из побочных эффектов данного средства является стойкая супрессия специфического и неспецифического иммунитета в послеоперационном периоде [12].

Перспективным компонентом комплексной профилактики стали препараты, обладающие иммуномодулирующей активностью [20]. К числу таких фармакологических средств относится дезоксирибонуклеат натрия [21]. Между тем имеются лишь единичные данные о возможностях его применения с целью профилактики развития ПСП [12, 22].

Цель исследования: оценка эффективности комплексной профилактики ПСП в малом тазу.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено простое открытое сравнительное проспективное исследование с участием 222 пациенток. **Критерии включения:** возраст от 23 до 40 лет; верифицированная гинекологическая патология или труб-

но-перитонеальное бесплодие; спаечный процесс органов малого таза 1–2-й степени (согласно критериям R-AFS); плановый характер вмешательства; информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии не включения:** отказ от участия в исследовании; спаечный процесс органов малого таза 3–4-й степени; острые гинекологические заболевания; онкологические заболевания органов репродуктивной системы; применение заместительной гормональной терапии в течение предыдущих 3 мес.; сопутствующая соматическая патология в стадии декомпенсации; тяжелые иммунодефицитные состояния; острые инфекционные заболевания.

Рандомизация пациенток в две группы в зависимости от особенностей профилактических мероприятий ПСП в малом тазу выполнялась с использованием соответствующего программного обеспечения. В основную группу (ОГ) вошли 112 пациенток, которым профилактика ПСП проводилась согласно предложенной нами схеме, в группу сравнения (ГС) — 110 пациенток, которым проводили общепринятые профилактические мероприятия. Контрольную группу (КГ) составили 50 женщин в возрасте от 23 до 40 лет, относящихся к I группе здоровья.

Пациенткам ОГ и КГ проводили лапароскопические оперативные вмешательства (ЛОВ) на оборудовании KARL STORZ (Германия). Объем оперативного лечения определялся интраоперационно в зависимости от хирургического диагноза. При оценке выраженности спаечного процесса использовали классификацию R-AFS [23].

В ОГ схема профилактики ПСП в малом тазу включала: разделение спаек с использованием ультразвукового скальпеля Harmonic (Ethicon Endo-Surgery, США); интраабдоминальное введение противоспаечного средства КМЦ (объем рассчитывали в зависимости от массы тела); в раннем послеоперационном периоде с 1-х суток внутримышечное введение иммуностропного препарата дезоксирибонуклеата натрия в дозе 5 мл раствора (15 мг/мл — 75 мг) с интервалом 24 ч на протяжении 10 дней.

В ГС выполняли разделение спаек с использованием биполярной энергии на оборудовании фирмы KARL STORZ (Германия) и проводили общепринятые профилактические мероприятия согласно приказу Минздрава России от 12.11.2012 № 572н [24].

Оценку эффективности предложенной схемы профилактики спаечного процесса в малом тазу в раннем послеоперационном периоде проводили на основании данных динамики показателей CD20⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺-лимфоцитов в периферической крови. В отдаленном послеоперационном периоде анализировали: частоту и выраженность ПСП по результатам second-look-лапароскопии; восстановление репродуктивной функции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием; динамику оценки пациентками КЖ.

Содержание иммунокомпетентных клеток (CD20⁺ CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺) в периферической крови изучали с помощью иммуноклональных антител (иммунодиагностические системы компании Elabpcitnce Biotechnology Inc, Китай) на аппарате Particle Analysing System-III. Полученные результаты сопоставляли с показателями в КГ. Контрольные точки: до операции, 3-и и 14-е послеоперационные сутки.

Оценку восстановления репродуктивной функции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием проводили по факту наступления беременности в течение периода наблюдения (12 мес.).

Динамику оценки пациентками КЖ оценивали, используя неспецифический (MOS SF-36) и специфический (WHQ) опросники (контрольные точки: до операции и спустя 12 мес. после операции).

Статистическая обработка полученных данных была выполнена с помощью пакета прикладных программ Statistica 8.0. Для оценки нормальности распределения значений показателей использовали метод Колмогорова — Смирнова. При проверке на нормальность распределения вариационных рядов выявлено их нормальное распределение, в связи с чем в работе использовали параметрические методы статистики. Количественные данные представлены как среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка (m). Достоверность различий определяли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Пациентки групп наблюдения были сопоставимы по клиническим характеристикам ($p > 0,05$; табл. 1).

В ходе изучения периоперационной динамики показателей клеточно-гуморального иммунитета в периферической крови установлены следующие особенности (табл. 2): в предоперационном периоде уровни CD20⁺ В-лимфоцитов и CD4⁺ Т-лимфоцитов были статистически значимо ниже, чем в КГ ($p < 0,001$, $p < 0,001$); несколько снижен был и пул CD56⁺ NK-клеток, однако данные изменения были статистически незначимы. Спустя 3 мес. после операции в обеих группах наблюдался пик снижения показателей клеточного и гуморального иммунитета в системном кровотоке. При этом в ОГ показатели CD20⁺- и CD4⁺-лимфоцитов статистически значимо превышали эти же показатели в ГС ($p = 0,034$ и $p = 0,042$ соответственно). По прошествии 14 сут после оперативных вмешательств в ОГ по сравнению с ГС наблюдалась более выраженная статистически значимая динамика восстановления показателей CD20⁺ ($p < 0,001$), CD4⁺ ($p < 0,001$), CD56⁺ ($p = 0,046$).

Second-look-лапароскопия выполнена 32 пациенткам, из них 17 — в ОГ и 15 — в ГС. Согласно полученным данным в ОГ по сравнению с ГС число пациенток без спаечного процесса в малом тазу было в 4,5 раза больше: 14 (82,4%) и 4 (26,6%) соответственно ($p < 0,001$). В остальных случаях у 3 (17,6%) пациенток ОГ и у 11 (73,4%) пациенток ГС наблюдался послеоперационный спаечный процесс. Необходимо отметить, что у пациенток ОГ средний балл распространенности спаечного процесса, согласно классификации R-AFS, составил $4,3 \pm 0,2$ и был статистически значимо ниже по сравнению с результатами первой лапароскопии — $7,8 \pm 0,5$ балла ($p = 0,004$) и по сравнению с результатами в ГС — $6,6 \pm 0,3$ балла ($p = 0,047$).

Таблица 1. Клиническая характеристика пациенток

Table 1. Clinical characteristics of women

Характеристика Characteristics	ОГ Study group	ГС Comparison group
Возраст, лет / Age, years	30,1±3,5	31,2±2,9
Синдром поликистозных яичников Polycystic ovary syndrome	74 (66,1%)	68 (61,8%)
Синдром хронической тазовой боли Chronic pelvic pain	38 (33,9%)	42 (38,2%)
Бесплодие I / Infertility I	18 (16,1%)	20 (18,2%)
Бесплодие II / Infertility II	36 (32,1%)	36 (32,7%)
Спаечный процесс 1-й степени Adhesions stage 1	43 (38,4%)	40 (36,4%)
Спаечный процесс 2-й степени Adhesions stage 2	69 (61,6%)	70 (63,6%)
Заболевания сердечно-сосудистой системы Cardiovascular disorders	27 (24,2%)	23 (21,0%)
Заболевания эндокринной системы Endocrine disorders	21 (18,7%)	19 (17,4%)
Заболевания дыхательной системы Respiratory disorders	11 (9,7%)	9 (8,3%)
Гастроэнтерологические заболевания Gastroenterological disorders	19 (17,1%)	17 (15,6%)
Урологические заболевания Urological disorders	15 (13,4%)	13 (11,7%)
Гематологические заболевания Hematological disorders	9 (8,1%)	6 (5,6%)
Цистэктомия / Cystectomy	26 (23,2%)	31 (28,2%)
Электродрилинг яичников Ovarian electrodrilling	86 (76,8%)	79 (71,8%)

Анализ восстановления репродуктивной функции выполнен у 110 пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием, планировавших беременность: в ОГ — у 54 и в ГС — у 56. Наступление маточной беременности констатировали у 35 (64,8%) пациенток ОГ и 23 (41,1%) — ГС ($p = 0,013$). На момент обследования в ОГ у 10 (28,6%) пациенток беременность завершилась родами в срок, у 25 (71,4%) — беременность развивалась. В ГС у 6 (26,1%) пациенток — роды в срок, у 2 (8,7%) — самопроизвольный выкидыш в ранние сроки беременности, и 15 (65,2%) пациенток находились на разных сроках беременности.

В ходе анализа динамики оценки пациентками КЖ по опроснику MOS SF-36 установлено, что через 12 мес. после выполненных ЛОВ, несмотря на улучшение показателей КЖ относительно предоперационных в обеих группах обследованных, значения КЖ в ОГ свидетельствовали о более выраженных изменениях. Так, уровень КЖ в ОГ статистически значимо превосходил уровень КЖ в ГС по всем шкалам опросника, кроме ролевой деятельности, обусловленной физическим ($p = 0,297$) и эмоциональным ($p = 0,097$) состоянием: оценка физического функционирования выше на 9,4% ($p = 0,033$), болевого синдрома — на 9,6% ($p = 0,013$),

Таблица 2. Периоперационная динамика уровней (в %) иммунокомпетентных клеток

Table 2. Perioperative changes in the levels of immunocompetent cells (%)

Группа / Group	CD20 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD56 ⁺
КГ / Control group	11,3±0,7	39,1±2,2	25,2±1,3	12,5±0,6
До операции / Pre-op				
ОГ / Study group	7,1±0,5 ^{ooo}	26,0±2,4 ^{ooo}	27,4±1,2	11,4±0,4
ГС / Comparison group	7,3±0,5 ^{ooo}	25,8±2,3 ^{ooo}	27,5±1,3	11,8±0,5
3-и сутки после операции / Post-op day 3				
ОГ / Study group	5,9±0,3 [*]	23,8±2,3	28,1±1,7	8,7±0,7
ГС / Comparison group	4,1±0,4 ^{****}	19,5± 2,1 [*]	28,4±1,6	6,9±0,6 ^{***}
14-е сутки после операции / Post-op day 14				
ОГ / Study group	9,6±0,7 [*]	28,2±2,6 ^{oo}	26,1±1,4	10,6±0,7 ^o
ГС / Comparison group	6,2±0,3 ^{##**}	23,9±2,4 ^{ooo}	27,0±1,4	8,9±0,5 ^{*,ooo}

Примечание. Статистическая значимость различий: по сравнению с исходным уровнем: • — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$; по сравнению с показателем ГС: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; по сравнению с показателем КГ: ° — $p < 0,05$, oo — $p < 0,01$, ooo — $p < 0,001$.

Note. Significant differences: compared to baseline: • — $p < 0,05$, *** — $p < 0,001$; compared to the comparison group * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$; compared to the control group: ° — $p < 0,05$, oo — $p < 0,01$, ooo — $p < 0,001$.

общего здоровья — на 12,5% ($p=0,003$), жизненной активности — на 12,6% ($p=0,001$), социального функционирования — на 14,9% ($p < 0,001$), психологического состояния — на 11,9% ($p=0,001$).

Суммарные показатели физического компонента КЖ в ОГ улучшились на 28,8% ($p < 0,001$), в ГС — на 13,5% ($p=0,033$), психологического компонента КЖ — на 28,1% ($p < 0,001$) и на 15,1% ($p=0,016$) соответственно (рис. 1А, 1В). При этом в ОГ по сравнению с ГС показатели физического и психологического компонентов были статистически значимо выше ($p=0,021$, $p=0,023$) и не отличались от значений в КГ ($p=0,389$ и $p=0,210$ соответственно).

В ОГ итоговый показатель КЖ статистически значимо превышал тот же показатель в ГС ($p=0,043$) и не имел статистически значимых отличий от показателей в КГ ($p=0,251$) (рис. 1С).

Аналогичные результаты получены и при изучении динамики оценки пациентками КЖ по специфическому опроснику WHQ, включающему показатели субъективного и объективного состояния (клинически значимые изменения). До операции в обеих группах обследованных наблюдалось статистически значимое ухудшение КЖ по всем шкалам опросника, за исключением оценки памяти/внимания. Сни-

жение КЖ преимущественно было обусловлено наличием соматических и менструальных симптомов, нарушением сексуального поведения. Через 12 мес. после выполненных ЛОВ в обеих группах наблюдалась позитивная динамика, при этом в ОГ по сравнению с ГС регистрировались более существенные статистически значимые изменения по выраженности депрессивных и соматических симптомов — на 40,6% ($p=0,001$) и на 46,1% ($p < 0,001$) соответственно; симптомов тревоги/страха — на 24,2% ($p=0,034$); уровня сексуального поведения и выраженности менструальных симптомов — на 49,1% ($p < 0,001$) и на 58,1% ($p < 0,001$) соответственно (рис. 2). В ОГ по сравнению с ГС итоговый показатель КЖ по опроснику WHQ был статистически значимо выше на 35,6% ($p=0,039$).

Обсуждение

Проблема спаечного процесса в малом тазу до настоящего времени является актуальной в гинекологии [25]. Мультифакторный генез формирования спаек и ограниченность понимания патогенетических основ их формирования обусловили то, что на сегодняшний день остается нерешенным вопрос полноценной профилактики после-

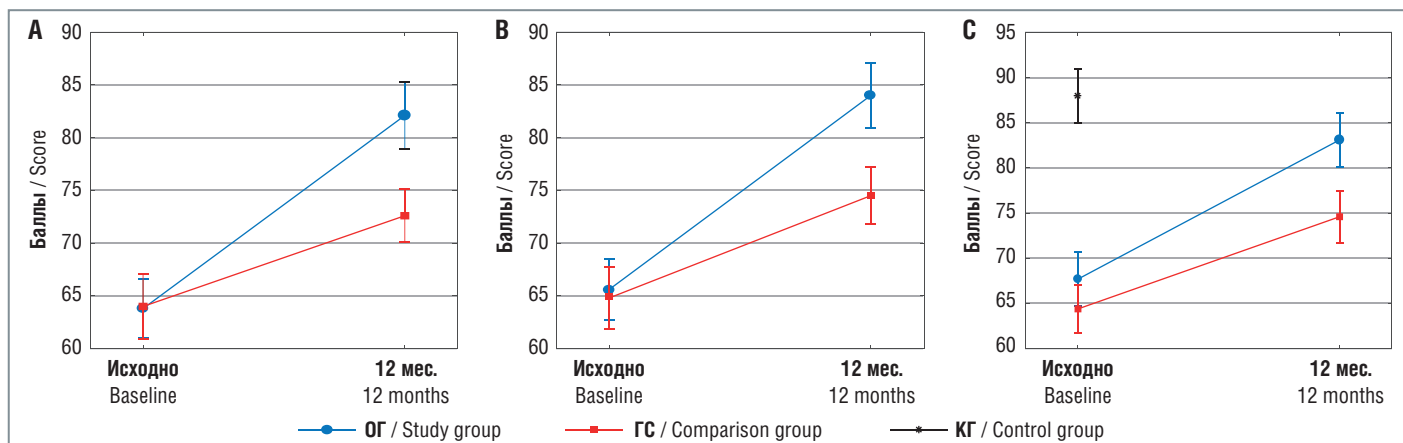


Рис. 1. Динамика физического (А), психологического (В) компонентов КЖ и итогового показателя КЖ (С) согласно опроснику MOS SF-36

Fig. 1. Changes in physical (A), psychological (B) and Total (C) quality of life (MOS SF-36 questionnaire)

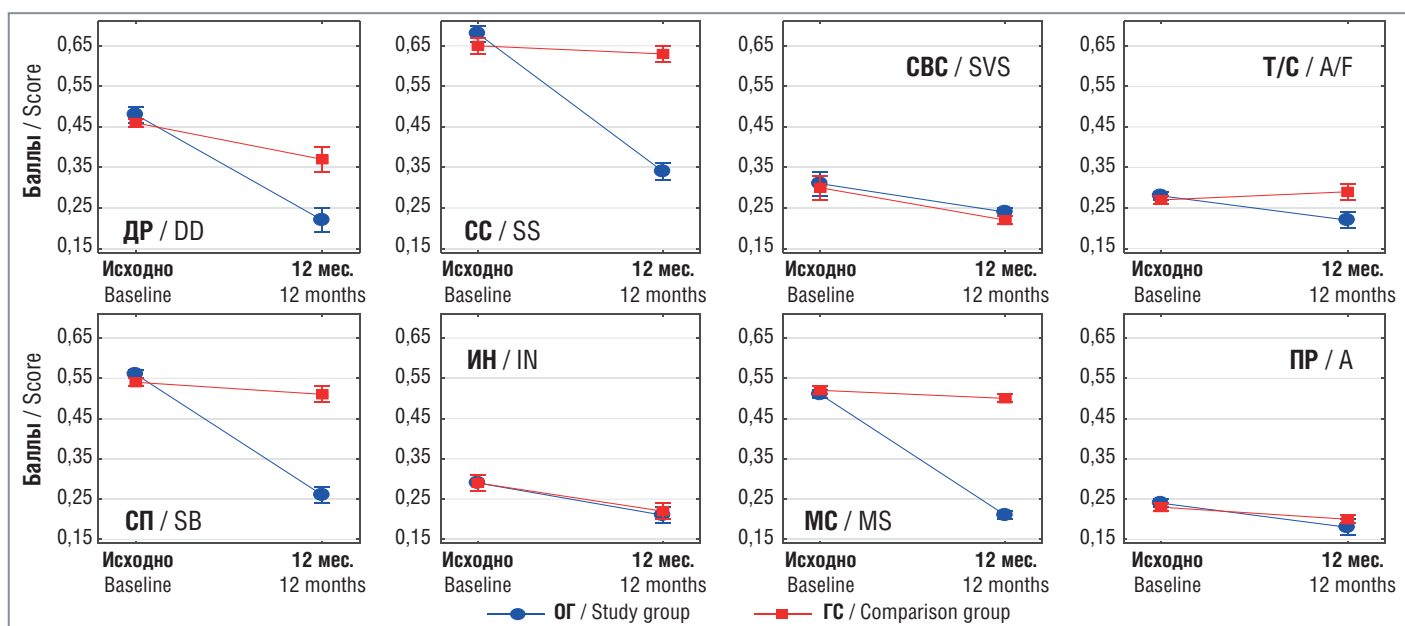


Рис. 2. Динамика показателей КЖ у пациенток согласно опроснику WHQ

DP — депрессивные расстройства, CC — соматические симптомы, CBC — соматовегетативные симптомы, T/C — тревога/страх, СП — сексуальное поведение, ИН — инсомния, MC — менструальные симптомы, ПР — привлекательность.

Fig. 2. Changes in the quality of life (WHQ questionnaire)

DD — depressive disorders; SS — somatic symptoms, SVS — somato-vegetative symptoms, A/F — anxiety/fear, SB — sexual behavior; IN — insomnia, MS — menstrual symptoms A — attractiveness.

операционного спаечного процесса [25]. Настоящее исследование посвящено оценке эффективности предложенной схемы профилактики послеоперационного спаечного процесса в малом тазу, включающей: разделение спаек с использованием ультразвуковой энергии, интраабдоминальное введение противовоспалительного средства КМЦ и с 1-х послеоперационных суток введение иммуностимулирующего препарата. В качестве критериев эффективности предложенной схемы в раннем послеоперационном периоде нами рассматривались данные динамики показателей CD20⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD56⁺-лимфоцитов в периферической крови, а в отдаленном послеоперационном периоде — частота и выраженность послеоперационного спаечного процесса по результатам second-look лапароскопии, восстановление репродуктивной функции, уровень КЖ.

В последнее время появляется все больше доказательств того, что дисбаланс клеточного и гуморального звеньев иммунитета способствует нарушению взаимодействия между ангиогенными, фибринолитическими и фибриногенными факторами и определяет развитие спаечного процесса [12]. Эту гипотезу косвенно подтверждают данные о статистически значимом снижении уровня CD20⁺- и CD4⁺-лимфоцитов в предоперационном периоде у преобладающего числа наших пациенток. Настоящее исследование показало, что предложенная схема профилактики позволяет корректировать показатели иммунной реактивности. Спустя 14 сут после ЛОВ отмечено статистически значимое увеличение показателей CD20⁺, CD4⁺, CD56⁺ в периферической крови, что указывает на активацию иммунорегуляторных механизмов клеточного и гуморального иммунитета. Несмотря на то, что каждый из компонентов предложенной схемы профилактики спаечного процесса обладает определенной иммуномодулирующей активностью, прицельный иммунокорректирующий эффект, на наш взгляд, наиболее

вероятно обусловлен применением ультразвуковой энергии и препарата дезоксирибонуклеата натрия. По данным современных исследователей, использование ультразвуковой энергии посредством поддержания стабильности экспрессии HLA-DR-антигенов моноцитами, ослабления выраженности супрессии лимфоцитов, CD⁺ Т-клеток, CDS⁺ Т-клеток и mHLA-DR на моноцитах [14, 15], снижения паритета CD4⁺/CD8⁺, подавления реакций гиперчувствительности замедленного типа [16] и нормергического становления Th 2-го типа и В-лимфоцитов позволяет минимизировать угнетение клеточно-гуморального иммунитета в раннем послеоперационном периоде [13]. Препарат дезоксирибонуклеата натрия усиливает функциональную активность нейтрофилов в системном кровотоке, что способствует нормализации процесса миграции перитонеальных бластоподобных полипотентных и иммунокомпетентных клеток в очаг воспаления; повышает фагоцитарно-синтетическую активность макрофагов, обуславливая нормализацию синтеза цитокинов и существенный противовоспалительный эффект, и, как следствие, способствует физиологическому протеканию репаративного процесса и блокировке избыточного фиброобразования. Кроме того, дезоксирибонуклеат натрия путем непосредственного влияния на CD4⁺, CD8⁺, CD25⁺ Т-лимфоциты, повышает число и активность В-лимфоцитов и синтез иммуноглобулинов, что способствует индукции клеточно-гуморального звена иммунитета [12]. Полученные нами результаты согласуются с вышеуказанными теориями.

Об эффективности предложенной схемы профилактики свидетельствовали как вышеуказанные результаты динамики показателей клеточно-гуморального звена системного иммунитета, так и результаты повторной лапароскопии: внедрение предложенной нами схемы позволило снизить частоту рецидивов спаечного процесса в малом тазу в 4,5 раза. Минимизация риска формирования спаек в на-

стоящем исследовании может быть следствием интегральной синергии корригирующих эффектов используемых компонентов предложенной схемы профилактики, в частности, за счет влияния на основные звенья адгезиогенеза — процессы воспаления, ангиогенной активности эндотелия, клеточной пролиферации, структурно-функциональной активности клеточно-гуморального звена иммунитета и фибриноген-фибринолитического баланса.

Кроме того, эффективность предложенной схемы профилактики подтверждалась репродуктивными исходами: частота наступления маточной беременности была в 1,6 раза выше, чем в контроле.

Интегральной характеристикой эффективности хирургического лечения, находящейся на стыке научной парадигмы хирургов и субъективного представления пациентки, является оценка КЖ. В настоящем исследовании показано, что применение предложенной схемы профилактики через 12 мес. после оперативного вмешательства обеспечивало максимальное повышение КЖ (его физический и психологический аспекты), что, соответственно, выражалось в статистически значимом улучшении интегрального показателя КЖ относительно исходного и относительно этого же показателя в ГС по опросникам MOS SF-36 и WHQ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение предложенной схемы профилактики ПСП в малом тазу у пациенток с гинекологической патологией и трубно-перитонеальным бесплодием продемонстрировало достоверную клиническую эффективность, что подтверждалось улучшением непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения. С учетом полученных данных применение предложенной схемы профилактики представляется целесообразным и патогенетически обоснованным.

Литература

1. Шатова Е.С. Современный подход к проблеме спаечной болезни у женщин репродуктивного возраста. Журнал акушерства и женских болезней. 2013;1:90–101.
2. Беженарь В.Ф., Айламязян Э.К., Байлюк Е.Н. и др. Этиология, патогенез и профилактика спайкообразования при операциях на органах малого таза. Российский вестник акушера-гинеколога. 2011;11(2):90–101.
3. Беженарь В.Ф., Байлюк Е.Н. Спаечная болезнь у женщин после хирургического лечения гинекологических заболеваний: от патогенеза к профилактике. Вестник Российской военно-медицинской академии. 2010; спецвыпуск: 25–29.
4. Бурлев В.А. Фенотипические особенности недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у пациенток с тазовыми перитонеальными спайками. Проблемы репродуктологии. 2012;(2):8–14.
5. Доброхотова Ю.Э., Гришин И.И., Гришин А.И. и др. Опыт применения противоспаечного барьера у пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия. РМЖ. 2017;15:1141–1143.
6. Фетищева Л.Е., Мозес В.Г., Захаров И.С., Мозес К.Б. Эффективность противоспаечного барьера на основе карбоксиметилцеллюлозы 5 мг и натрия гиалуроната 2,5 мг при различных органосохраняющих методиках хирургического лечения внематочной трубной беременности. Гинекология. 2019;21(2):71–75. DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190360.
7. Филенко Б.П., Земляной В.П., Борсак И.И., Иванов А.С. Спаечная болезнь: профилактика и лечение. (Электронный ресурс.) URL: http://baltzdrav.ru/images/files/borsak_monography.pdf (дата обращения: 27.10.2020).
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. Fertil Steril. 2013;99(6):1550–1555. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.031.

9. Гербали О.Ю., Бутырский А.Г. Способ профилактики внутрибрюшных послеоперационных спаек. Патент РФ № 2673380 от 26.11.2018. Бюллетень № 33.
10. Лазаренко В.А., Конопля А.И., Липатов В.А. и др. К вопросу о роли иммунной системы в развитии спаечного процесса брюшной полости (обзор литературы). Innova. 2016;(4):29–33.
11. Рыбалка А.Н., Сулима А.Н., Давыдова А.А. и др. Особенности экспрессии провоспалительных цитокинов в ткани тазовых спаек у женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза. Juvenis Scientia. 2016;(3):29–31. DOI: 10.15643/jscentia.2016.3.101
12. Лазаренко В.А., Бежин А.И., Липатов В.А. и др. Коррекция нарушений иммунитета при экспериментальном спаечном процессе брюшной полости с использованием дерината и лонгидазы. Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье». 2010;3:37–43.
13. Хатьков И.Е., Барсуков Ю.А., Атрощенко А.О., Гордеев С.С. Иммунологические особенности малоинвазивных лапароскопических операций. Анналы хирургии. 2012;1:15–20.
14. Veenhof A.A., Sietes C., von Blomberg B.M. et al. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. Int J Colorectal Dis. 2011;26(1):53–59. DOI: 10.1007/s00384-010-1056-9.
15. Veenhof A.A., Vlug M.S., van der Pas M.H. et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. Ann Surg. 2012;255(2):216–221. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824336e2.
16. Valina V.L., Velasco J.M. The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient. Surg Endosc. 1996;10:481–484.
17. Кондратович Л.М. Основы понимания формирования спаечного процесса в брюшной полости. Интраоперационная профилактика противоспаечными барьерными препаратами (обзор литературы). Вестник новых медицинских технологий. 2014;21(3):169–173.
18. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Риски спаечного процесса при хирургических вмешательствах в гинекологии и их профилактика. Проблемы репродукции. 2016;22(6):66–73. DOI: 10.17116/repro201622666-73.
19. Суковатых Б.С., Бежин А.И., Липатов В.А. и др. Клиническая эффективность внутрибрюшной имплантации противоспаечного средства «Мезогель». Вестник новых медицинских технологий. 2010;17(3):16–8.
20. Земскова В.А., Корякин А.В., Дорохина Л.Д. Многокомпонентная иммунотерапия воспалительных заболеваний репродуктивных органов у женщин. Вестник новых медицинских технологий. 2010;17(2):197–201.
21. Каплина Э.Н., Чернова В.Н. Применение Дерината в хирургии: пособие для практикующих врачей. Тверь: Триада; 2008.
22. Шумский В.И., Каплин В.Ю., Горенков Р.В. и др. Клинический опыт использования дерината — иммуномодулятора нового поколения. Альманах клинической медицины. 1998;(1):433–444.
23. American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. Fertil Steril. 1988;49:944–955. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)59942-7.
24. Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 572н. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «Акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» (Электронный ресурс.) URL: <http://manskyarb.ru/wp-content/uploads/2018/09/572.pdf> (дата обращения: 27.10.2020).
25. Nadeem I., Rahman M.Z., Ad-Dab'bagh Y. et al. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews. Psychiatry Clin Neurosci. 2019;73(4):154–162. DOI: 10.1111/pcn.12804.

References

1. Shatova Ye.S. The modern approach to the problem of adhesive disease in women of reproductive age. Journal of obstetrics and women's diseases. 2013;1:90–101 (in Russ.).
2. Bezhenar' V.F., Ailamazian E.K., Baiiuk E.N. et al. The etiology, pathogenesis, and prevention of commissure formation during small pelvic surgery. Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2011;11(2):90–101 (in Russ.).
3. Bezhenar' V.F., Baijyuk E.N. Adhesive disease in women after surgical treatment of gynecological diseases: from pathogenesis to prevention. Bulletin of the Russian Military Medical Academy. 2010; special issue: 25–29 (in Russ.).
4. Burlev V.A., Dubinskaia E.D. Phenotypic characteristics of undifferentiated connective tissue dysplasia in patients with pelvic peritoneal adhesions. Russian Journal of Human Reproduction. 2012;(2):8–14 (in Russ.).

5. Dobrokotova Yu.E., Grishin I.I., Grishin A.I. Experience of the use of an adhesion barrier in patients with tubal peritoneal factor infertility. *RMJ*. 2017;15:1141–1143 (in Russ.).
6. Fitisheva L.E., Mozes V.G., Zaharov I.S., Mozes K.B. The effectiveness of anti-adhesive barrier based on carboxymethylcellulose 5 mg and sodium hyaluronate 2.5 mg in various methods of surgical treatment of ectopic tubal pregnancy. *Gynecology*. 2019;21(2):71–75 (in Russ.). DOI: 10.26442/20795696.2019.2.190360.
7. Filenko B.P., Zemljanoi V.P., Borsak I.I., Ivanov A.S. Adhesive disease: prevention and treatment. (Electronic resource.) URL: http://baltzdrav.ru/images/files/borsak_monography.pdf (access date: 27.10.2020) (in Russ.).
8. The Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine in collaboration with the Society of Reproductive Surgeons. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2013;99(6):1550–1555. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.031.
9. Herballi O.Yu., Butyrskiy A.G. Method for the prevention of intra-abdominal postoperative adhesions. RF patent No. 2673380 dated November 26, 2018. *Bulletin No. 33*. (in Russ.).
10. Lazarenko V.A., Konoplia A.I., Lipatov V.A. et al. To the question of role of the immune system in the development of the adhesion process of abdominal cavity (literature review). *Innova*. 2016;(4):29–33 (in Russ.).
11. Rybalka A.N., Sulima A.N., Davydova A.A. et al. Features of proinflammatory cytokines expression in pelvic adhesions tissue at women with pelvic chronic inflammatory diseases. *Juvenis Scientia*. 2016;(3):29–31 (in Russ.). DOI: 10.15643/jscientia.2016.3.101.
12. Lazarenko V.A., Bezhin A.I., Lipatov V.A. et al. Using of derinat and longidasa for correction of immunity infringements in experimental adhesive process of the abdominal cavity. *Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health"*. 2010;3:37–43 (in Russ.).
13. Khatkov I.E., Barsukov Yu.A., Atroschenko A.O., Gordeev S.S. Immunologic features of mini-invasive laparoscopic surgeries. *Annals of Surgery (Russia)*. 2012;1:15–20 (in Russ.).
14. Veenhof A.A., Sietses C., von Blomberg B.M. et al. The surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopic or conventional total mesorectal excision in rectal cancer: a randomized trial. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(1):53–59. DOI: 10.1007/s00384-010-1056-9.
15. Veenhof A.A., Vlug M.S., van der Pas M.H. et al. Surgical stress response and postoperative immune function after laparoscopy or open surgery with fast track or standard perioperative care: a randomized trial. *Ann Surg*. 2012;255(2):216–221. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31824336e2.
16. Valina V.L., Velasco J.M. The influence of laparoscopy on lymphocyte subpopulations in the surgical patient. *Surg Endosc*. 1996;10:481–484.
17. Kondratovich L.M. The basics for comprehension of adhesive process formation in abdominal cavity. perioperative prevention by means of anti-adhesive drugs (review of literature). *Journal of New Medical Technologies*. 2014;21(3):169–173 (in Russ.).
18. Tikhomirov A.L., Gevorkian M.A., Sarsaniia S.I. The risk of postoperative adhesions in gynecology and their prevention. *Russian Journal of Human Reproduction*. 2016;22(6):66–73 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro201622666-73.
19. Lazarenko V.A., Sukovatyh B.S., Bezhin A.I. et al. Clinical efficiency of intraabdominal implantation of antiadhesive agents "Mesogel". *Journal of New Medical Technologies*. 2010;17(3):16–28 (in Russ.).
20. Zemskova V.A., Korjakin A.V., Dorohina L.D. Multicomponent immunotherapy of inflammatory reproductive organs in women. *Journal of New Medical Technologies*. 2010;17(2):197–201 (in Russ.).
21. Kaplina E.N., Chernova V.N. Derinat's use in surgery: a guide for practicing doctors. Tver: Triada; 2008 (in Russ.).
22. Shumsky V.I., Kaplin V.Yu., Gorenkov R.V. et al. Clinical experience of using Derinat — a new generation immunomodulator. *Almanac of Clinical Medicine*. 1998;(1):433–444 (in Russ.).
23. American Fertility Society. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, mullerian anomalies and intrauterine adhesions. *Fertil Steril*. 1988;49:944–955. DOI: 10.1016/s0015-0282(16)59942-7.
24. Order of the Ministry of Health of Russia dated November 12, 2012 No. 572n. "On approval of the Procedure for the provision of medical care in the profile" Obstetrics and gynecology (except for the use of assisted reproductive technologies)". (Electronic resource.) URL: <http://manskyarb.ru/wp-content/uploads/2018/09/572.pdf> (access date: 27.10.2020) (in Russ.).
25. Nadeem I., Rahman M.Z., Ad-Dab'bagh Y. et al. Effect of probiotic interventions on depressive symptoms: A narrative review evaluating systematic reviews. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73(4):154–162. DOI: 10.1111/pcn.12804.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сулима Анна Николаевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295007, Россия, г. Симферополь, просп. Академика Вернадского, д. 4; ORCID iD 0000-0002-2671-6985.

Пучкина Галина Анатольевна — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии №1 Медицинской академии имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»; 295007, Россия, г. Симферополь, просп. Академика Вернадского, д. 4; ORCID iD 0000-0002-8882-8317.

Контактная информация: Галина Анатольевна Пучкина, e-mail: puchkina.g.a@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 11.12.2020, поступила после рецензирования 13.01.2021, принята в печать 05.02.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Anna N. Sulima — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1, S.I. Georgievskiy Medical Academy of V.I. Vernadskiy Crimean State University; 4, Academician Vernadskiy av., Simferopol, 295007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2671-6985.

Galina A. Puchkina — Assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology No. 1, S.I. Georgievskiy Medical Academy of V.I. Vernadskiy Crimean State University; 4, Academician Vernadskiy av., Simferopol, 295007, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8882-8317.

Contact information: Galina A. Puchkina, e-mail: puchkina.g.a@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **Received** 11.12.2020, **revised** 13.01.2021, **accepted** 05.02.2021.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-137-143

Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом

И.А. Лапина, Т.Г. Чирвон, Ю.Э. Доброхотова, В.В. Таранов

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

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия во всем мире наблюдается активный рост количества людей с избыточной массой тела и ожирением, что делает эту проблему актуальной для медицинского сообщества. По некоторым данным, 8% женщин с избыточной массой тела и 18% женщин, страдающих ожирением, имеют проблемы с осуществлением репродуктивной функции. Часто развивающиеся у пациенток с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) нарушения обмена глюкозы, липидов, артериальная гипертензия позволяют отнести его к метаболическим заболеваниям. Комплекс метаболических нарушений, в основе которых лежат инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, обозначается термином «метаболический синдром». СПКЯ также может рассматриваться как одно из его проявлений и считается наиболее распространенной причиной бесплодия у женщин с избыточной массой тела и ожирением. При лечении таких пациенток важно осуществлять комплексную терапию, направленную не только на восстановление репродуктивной функции, но и на коррекцию метаболических нарушений. Коррекция образа жизни, соблюдение диеты и регулярные физические нагрузки не получают широкого распространения, в связи с чем существует необходимость применения и оценки эффективности фармакологических средств прегравидарной подготовки для снижения веса и улучшения репродуктивных исходов у пациенток с СПКЯ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром поликистозных яичников, СПКЯ, ожирение, метаболический синдром, бесплодие, прегравидарная подготовка, лечение, профилактика, овуляция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лапина И.А., Чирвон Т.Г., Доброхотова Ю.Э., Таранов В.В. Современные аспекты прегравидарной подготовки у пациенток с синдромом поликистозных яичников и метаболическим синдромом. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):137–143. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-137-143.

Pre-pregnancy preparation in women with polycystic ovary syndrome and obesity: state-of-the-art

I.A. Lapina, T.G. Chirvon, Yu.E. Dobrokhotova, V.V. Taranov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

In recent decades, extensive growth in the number of overweight or obese individuals is reported thus making this issue important for the medical community. According to some authors, 8% of overweight women and 18% of obese women have troubles with realizing reproductive function. Glucose and lipid metabolism disorders and hypertension that are common in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) allow for referring this condition to metabolic diseases. Metabolic syndrome is an umbrella term for a set of metabolic abnormalities arising from insulin resistance and hyperinsulinemia. PCOS may also be considered as one of its manifestations being regarded as the most common cause of infertility in overweight and obese women. The treatment should be complex to recover reproductive function and to address metabolic disorders. Adherence to lifestyle changes, diet, and regular physical activity is still poor. Therefore, the use and assessment of the efficacy of pharmaceuticals for pre-pregnancy preparation to lose weight and to improve reproductive outcomes in PCOS.

KEYWORDS: polycystic ovary syndrome, PCOS, obesity, metabolic syndrome, infertility, pre-pregnancy preparation, treatment, prevention, ovulation.

FOR CITATION: Lapina I.A., Chirvon T.G., Dobrokhotova Yu.E., Taranov V.V. Pre-pregnancy preparation in women with polycystic ovary syndrome and obesity: state-of-the-art. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):137–143. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-137-143.

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия в связи с глобальной урбанизацией и снижением физической активности во всем мире наблюдается активный рост количества людей с избыточной массой тела и ожирением, что делает эту проблему одной из самых актуальных для медицинского сообщества. Увеличение массы тела связано со множеством ас-

социированных заболеваний, в т.ч. с метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями [1–4]. В репродуктивном возрасте избыточный вес приводит к снижению фертильности. По некоторым данным, 8% женщин с избыточной массой тела и 18% женщин, страдающих ожирением, имеют проблемы с осуществлением репродуктивной функции [1].

Наиболее распространенной причиной бесплодия у таких пациенток является синдром поликистозных яичников (СПКЯ) [5, 6]. Комплекс метаболических нарушений (ИР), в основе которых лежат инсулинорезистентность (ИР) и гиперинсулинемия, обозначается термином «метаболический синдром» (МС). СПКЯ также может рассматриваться как одно из проявлений МС. У многих женщин нарастание массы тела предшествует клиническим проявлениям СПКЯ. До половины случаев МС в мире остаются недиагностированными. Распространенность ожирения при СПКЯ варьирует в зависимости от исследуемой популяции и достигает 61% в США и 76% в Австралии, при этом прослеживается тенденция к увеличению от 45–51% в 1990-е годы до 60–76% в последующие десятилетия. Независимо от индекса массы тела (ИМТ) у 50–70% пациенток с СПКЯ происходит перераспределение жировой ткани по андройдному типу, а избыток висцеральной жировой ткани ассоциирован с увеличением ИР и распространенностью МС [7, 8]. По данным исследования N.K. Stepto et al. [9], при СПКЯ резистентность к инсулину определяется у 75% больных с нормальной массой тела и у 95% — с лишним весом.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СПКЯ И МС

Механизм развития бесплодия таких пациенток включает в себя дерегулирование гонадотропной оси, изменения фолликулярного аппарата яичников с формированием СПКЯ и нарушение восприимчивости эндометрия [3, 10]. Эти дефекты опосредованы повышенной ИР, последующей компенсаторной гиперинсулинемией, снижением концентрации адипонектина, увеличением выработки андрогенов и повышением уровней лептина, интерлейкина (ИЛ) 6 и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) [4, 11].

В связи со значительной клинической гетерогенностью, порождающей ряд фенотипов с нарушением массы тела или без такового, различием и вариабельностью клинических признаков, меняющихся на протяжении всей жизни, а также системным влиянием на организм лечение бесплодия при СПКЯ, несмотря на активное изучение в последнее десятилетие, представляется актуальной проблемой, заслуживающей пристального внимания.

Сложная патофизиология и клиническая неоднородность СПКЯ не способствуют четкому пониманию взаимодействия между СПКЯ, избыточной массой тела и распределением жира в организме. Ожирение с висцеральным распределением жировой ткани увеличивает ИР и компенсаторную гиперинсулиномию. Из-за взаимодействия между ИР и гонадотропным, стимулирующим выработку лютеинизирующего гормона действием инсулина происходит увеличение уровня циркулирующих андрогенов. Гиперинсулинемия играет важную роль в патогенезе СПКЯ, являясь причиной снижения сывороточного глобулина, связывающего половые стероиды, что приводит к увеличению в сыворотке свободных и метаболически активных андрогенов, снижению клиренса андрогенов и активности ароматазы, усилению стероидогенеза. Это усугубляет клинические проявления СПКЯ и ускоряет его манифестацию, поэтому зачастую сложно сказать, что стало первичной патологией: нарушение жирового обмена или СПКЯ [7, 10, 12]. Ожирение влияет на фенотипическую экспрессию СПКЯ, усугубляя метаболические, репродуктивные и психологические нарушения [2, 3].

Частота избыточной массы тела или ожирения выше у женщин с СПКЯ в сравнении с общей популяцией, что может быть связано с генетической предрасположенностью к ожирению у таких пациенток. Если распространенность МС в общей популяции составляет 14–24%, то среди пациенток с СПКЯ она достигает 43%. У женщин с ИМТ > 25 кг/м² диагноз СПКЯ встречается чаще на 9%. При установленном диагнозе СПКЯ в будущем частота ожирения повышается. С течением времени абдоминальное ожирение увеличивается с прогрессирующим увеличением соотношения объема талии и бедер в возрасте между 20–25 и 40–45 годами [1].

Эти данные согласуются с результатами проспективного когортного исследования, проведенного R. Hart et al. [13], в котором показано, что у девушек с симптомами или установленным диагнозом СПКЯ в раннем взрослом возрасте позднее отмечаются более высокие показатели ИМТ и, как следствие, повышен риск кардиоваскулярных и метаболических нарушений.

Согласно данным австралийских ученых при СПКЯ чаще, чем в общей популяции, развиваются такие заболевания, как сахарный диабет, гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, заболевания вен и венозные тромбоэмболические осложнения, а также депрессивные расстройства [14]. Гиперандрогения и низкий уровень глобулинов, связывающих половые гормоны, ассоциированы с увеличением риска кардиометаболических осложнений у женщин всех возрастов [1, 14]. Частота нарушений в свертывающей системе и липидном профиле крови увеличивается при СПКЯ и усугубляется избыточным весом, что также неблагоприятно влияет на репродуктивную функцию [1, 15]. Вследствие ИР и ожирения повышается риск развития эндотелиальной дисфункции, потери эластичности стенок артерий, атеросклероза и кальцификации коронарных сосудов.

Среди патоморфологических механизмов, свойственных ожирению, система гемостаза приобретает выраженную прокоагулянтную активность за счет хронической воспалительной реакции и прямого влияния циркулирующих провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-1 β) на эндотелий [16, 17]. Стимуляция эндотелия сосудистой стенки и активация тромбоцитов ведут к реализации протромботического потенциала крови, при этом снижается антикоагулянтная активность и увеличивается образование тромбина.

В работе L. Carvalho et al. [16] отмечается, что при СПКЯ основным патогенетическим звеном, влияющим на систему гемостаза, является системная воспалительная реакция. Повышение концентрации провоспалительных биомаркеров в плазме крови у пациенток с СПКЯ активирует факторы гемостаза и снижает фибринолитическую активность. По данным ряда авторов, при оценке параметров сосудисто-тромбоцитарного звена обращает на себя внимание значительное увеличение уровня тромбоцитов у пациенток с СПКЯ по сравнению со здоровыми женщинами того же возраста и с такой же массой тела. Кроме того, отмечены значительное повышение объема тромбоцитов, что является маркером тромбоцитарной активности, а также корреляционная взаимосвязь между этим показателем и уровнем андрогенов [18, 19].

Результаты исследований, посвященных изучению роли ингибитора активатора плазминогена (ИАП) в общем ге-

мостазиологическом неблагополучии у больных СПКЯ, показывают, что уровень и активность ИАП-1 значительно выше у пациенток с данным синдромом по сравнению со здоровыми женщинами сходного возраста [20, 21]. Несколько работ с малым количеством наблюдений [22, 23] касались уровня антиплазмина и активируемого тромбином ингибитора фибринолиза (АТИФ). При этом статистической разницы в уровне антиплазмина выявлено не было. В свою очередь, АТИФ плазмы крови был выше у пациенток с СПКЯ, чем в группе контроля, и положительно коррелировал с маркерами ИР. Изучение системы гемостаза у пациенток с ожирением актуально в ракурсе роста количества неблагоприятных репродуктивных исходов, одной из причин которых как раз может быть увеличение прокоагулянтного потенциала.

По данным С. Vañuls et al. [24], оксидативный стресс и эндотелиальная дисфункция связаны с СПКЯ и МС. Авторы выявили, что существует связь между измененным метаболическим статусом, повышенной продукцией активных форм кислорода, маркерами оксидативного стресса и эндотелиальной дисфункции, что может отрицательно влиять на репродуктивные исходы. L.J. Moran et al. [19] в 2009 г. провели ряд исследований, в результате которых была выявлена положительная корреляционная связь между повышенным уровнем асимметричного диметиларгинина, маркерами ИР, а также сниженной продукцией NO, что подтверждает негативное воздействие СПКЯ на баланс медиаторов, способствующих нормальному функционированию эндотелия и повышает риск развития кардиометаболических осложнений.

Согласно исследованию R. Hart et al. [13] по сравнению с общей популяцией женщины с СПКЯ чаще госпитализировались в стационар в связи с маточными кровотечениями и привычным невынашиванием беременности для лечения бесплодия, а также чаще прибегали к экстракорпоральному оплодотворению (ЭКО).

Метаболический синдром в сочетании с СПКЯ усугубляет овуляторную дисфункцию с нарушением менструального цикла, снижает эффективность лечения бесплодия и индукции овуляции и, по данным некоторых авторов, связан с повышенной частотой самопроизвольного прерывания беременности, преэклампсии, макросомии плода и перинатальной заболеваемости. В сочетании с ИР и сахарным диабетом 2 типа неблагоприятные исходы могут быть более выраженными [11, 13].

Многие исследователи указывают на генетически детерминированные метаболические нарушения на фоне СПКЯ, проявление которых усугубляется при избыточной массе тела. Результаты недавних исследований геномных ассоциаций показали, что СПКЯ связан с генами, ассоциированными с развитием ожирения, ИР и различными вариациями фолликулостимулирующего гормона [25].

Также ИМТ влияет на результаты ЭКО у пациенток с СПКЯ. По данным многоцентрового рандомизированного исследования Frego-PCOS 2019, у пациенток с МС лечение бесплодия было более длительным, при стимуляции овуляции требовались значительно более высокие дозы гонадотропина, частота синдрома гиперстимуляции яичников была выше, чем в общей популяции. Однако, несмотря на меньшее количество полученных ооцитов и более низкое качество эмбрионов, совокупный коэффициент рождаемости после лечения не показал значительного различия между группами (57,8% против 62,2%) [26].

По данным А.Р. Bailey et al. [27], при СПКЯ у женщин с ожирением шансы на самопроизвольную беременность на 69% ниже, а частота наступления беременности после ЭКО на 77% меньше по сравнению с женщинами с СПКЯ и нормальной массой тела. В связи с этим для улучшения репродуктивных исходов перед вступлением пациентки в программу ЭКО целесообразно осуществлять коррекцию массы тела. Такой подход увеличивает шанс наступления беременности и уменьшает количество нерезультативных стимуляций яичников при ЭКО, что снижает риск синдрома гиперстимуляции яичников. Однако примечательно, что в ходе данного исследования наблюдалась тенденция к снижению частоты синдрома гиперстимуляции яичников с увеличением ИМТ среди женщин с СПКЯ: 19,6% у женщин с нормальной массой тела, 10,5% — с избыточной массой тела и 3,2% — с ожирением [27, 28].

Метаболический синдром и ожирение являются негативными факторами при лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ и отрицательно влияют на фертильность, о чем свидетельствуют худшие характеристики стимуляции овуляции, более низкая частота наступления беременности и менее благоприятные клинические исходы, показанные в многочисленных исследованиях [15, 16, 25, 26, 28].

Методы лечения СПКЯ, ассоциированного с МС

Ключевой задачей лечения пациенток с сочетанием МС и СПКЯ неоспоримо является снижение массы тела, однако до сих пор не оптимизированы единые схемы и стандарты такого лечения.

В прошлом лечение больных СПКЯ было направлено на устранение хронической ановуляции и клинических проявлений гиперандрогении, оставаясь при этом симптоматическим. Однако изменение представлений о патогенетических механизмах и частое сочетание с метаболическими нарушениями привели к изменению тактики обследования и лечения таких пациенток. Помимо коррекции репродуктивных нарушений необходимо следить за антропометрическими параметрами, показателями системы гемостаза, липидного и углеводного профиля, а также артериальным давлением [29–31].

Потеря веса уменьшает количество абдоминальной жировой ткани, снижает ИР и компенсаторную гиперинсулинемию, что улучшает клиническое течение СПКЯ. Мероприятия, направленные на нормализацию массы тела, могут не только восстановить нарушенную функцию яичников, но и снизить риск кардиоваскулярных осложнений и оказать положительное влияние на липидный и углеводный обмен и показатели системы гемостаза.

Модификация образа жизни, физические нагрузки, сбалансированная диета рекомендуются всем женщинам с СПКЯ в целях снижения веса или профилактики избыточной массы тела в качестве первой линии лечения. Для улучшения репродуктивных исходов необходимо отложить активную терапию бесплодия у пациенток, планирующих беременность, до нормализации массы тела [4, 7, 30].

Систематический обзор и метаанализ 2018 г. [29] показали, что модификация образа жизни, способствующая снижению веса, повышает частоту наступления беременности естественным образом, однако в работе нет данных об ис-

ходах беременностей. У каждой второй пациентки на фоне умеренного снижения массы тела (на 2–5%) восстановился менструальный цикл, а у 2 из 18 наступила беременность. Согласно американскому исследованию женщин с бесплодием и СПКЯ на фоне ожирения, снижение веса до использования стимуляторов овуляции привело к более высоким показателям овуляции и живорождения [31].

В последнее время с целью снижения ИР активно используется метформин. Улучшение чувствительности к инсулину на фоне применения данного препарата у пациенток с СПКЯ было подтверждено в нескольких исследованиях [1, 3, 18, 20]. По данным P. Moghetti et al. [32], использование метформина приводит к снижению ИР независимо от изменения массы тела. Снижение ИР на фоне приема данного препарата сопровождается не только уменьшением гиперандрогении, улучшением овариальной функции и менструального цикла, но и улучшением метаболического профиля. По данным некоторых авторов, метформин по сравнению с плацебо увеличивает частоту овуляции у женщин с СПКЯ [1, 32, 33]. Однако нет достаточных доказательств того, что метформин в сочетании с другими агентами, используемыми для стимуляции овуляции, увеличивает рожаемость. До настоящего времени при лечении СПКЯ в сочетании с метаболическими нарушениями данный препарат используется гинекологами вне зарегистрированных показаний (off-label), а в инструкции по применению единственным показанием к применению метформина является сахарный диабет 2 типа и его профилактика у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска.

Тем не менее использование метформина приводит к улучшению менструального цикла и снижению уровня андрогенов [34]. В ряде исследований метформин продемонстрировал положительный эффект в снижении уровня антимюллерова гормона, повышенного у женщин с ановуляторным бесплодием при СПКЯ, что ставит под сомнение гиперандрогению как первичное звено в возникновении бесплодия [35, 36].

Таким образом, метформин в комбинации с модификацией образа жизни может быть рекомендован женщинам с СПКЯ для снижения массы тела и лечения гормональных и метаболических нарушений, но не должен использоваться в качестве терапии первой линии для лечения олигоановуляции, поскольку нормализация массы тела с последующим использованием пероральных индукторов овуляции, таких как кломифена цитрат или летрозол, гораздо более эффективны для повышения частоты овуляции, беременности и рожаемости у таких пациенток [1, 32].

Приверженность коррекции образа жизни, соблюдению диеты и регулярным физическим нагрузкам остается низкой, в связи с чем существует необходимость применения и оценки эффективности применения фармакологических средств в качестве преградиварной подготовки для потери веса и улучшения репродуктивных исходов у пациенток с СПКЯ. С этой целью используются препараты с разнообразными механизмами действия. Однако практически все они имеют довольно высокую частоту побочных эффектов.

До недавнего времени активно использовалась медикаментозная терапия такими препаратами, как орлистат и сибутрамин. Последний может вызвать повышение артериального давления, сухость во рту, запор, головную боль, раздражи-

тельность и бессонницу. В результате неправильного самолечения зарегистрированы смертельные случаи, в связи с чем в настоящее время сибутрамин запрещен в США, европейских странах и ряде других. Именно он входит в состав БАДов и нелегализованных средств для похудения в дозировке, многократно превышающей допустимую.

Новыми препаратами для фармакологической коррекции массы тела, представляющими интерес, являются аналоги рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), который стимулирует чувство насыщения посредством своего действия на нейроны головного мозга, контролирующее потребление пищи. Рецепторы ГПП-1 находятся в различных органах, включая головной мозг, поджелудочную железу, ЖКТ, сердце, сосудистую систему и почки. ГПП-1 быстро расщепляется ферментом дипептидилпептидазой-4, и период его действия составляет менее 2 мин. Попадая в кровоток, аналоги ГПП-1 связываются с альбумином, что не дает им разрушиться и продлевает время его действия, поэтому период полураспада в организме человека составляет 13 ч, что стимулирует чувство насыщения в течение дня и ведет к уменьшению потребления пищи и снижению массы тела [3, 4, 37].

В исследовании SCALE аналоги ГПП-1 значительно превосходили плацебо при лечении ожирения. В 1-й группе после 56 нед. применения примерно 2/3 пациентов потеряли вес более чем на 5%, при этом около 1/3 потеряли более 10% массы тела. Снижение массы тела на 5–10% связано с уменьшением объема висцеральной ткани и улучшением чувствительности к инсулину. Лечение также способствовало увеличению количества адипонектина, уменьшению уровней андрогенов, лептина, провоспалительных цитокинов и ИАП-1 с последующим улучшением репродуктивных исходов [4].

В качестве комплексной терапии перспективным у данной группы пациенток представляется применение инозитола в виде его биодоступных изоформ — миоинозитола (МИ) и D-хиро-инозитола (D-ХИ). Обе формы способны противодействовать ИР. В то время как D-ХИ участвует в опосредованной активации инсулина вне яичниковой ткани, МИ оказывает специфическое влияние на яичник, главным образом путем модуляции метаболизма глюкозы и передачи сигналов фолликулостимулирующего гормона. МИ снижает концентрацию инсулина и восстанавливает чувствительность к нему, уменьшает концентрацию лептина, индекс НОМА и массу тела, а также оказывает антиоксидантный и противотревожный эффект. D-ХИ участвует в синтезе гликогена и влияет на стероидогенез, уменьшает экспрессию гена ароматазы (CYP19A1) и, следовательно, преобразование тестостерона в эстроген. Недостаточность этих вторичных мессенджеров инсулина может быть самостоятельным механизмом ИР. Яичники, в отличие от других органов и тканей (мышцы, печень, жировая ткань), не могут быть инсулинорезистентными и всегда сохраняют нормальную чувствительность к инсулину даже при наличии системной ИР. Гиперинсулинемия, возникающая на фоне МС, повышает активность эпимеразы в тека-клетках, которая отвечает за превращение МИ в D-ХИ, вызывая повышение концентрации D-ХИ и соответствующее снижение МИ. В плазме крови здоровых женщин соотношение МИ/D-ХИ составляет 40:1, в фолликулярной жидкости — 100:1. При СПКЯ формируется дисбаланс инозитолов в фолликулярной жидкости, происходит специфическое истощение МИ с перегруз-

кой D-ХИ, при этом снижается соотношение МИ/D-ХИ до 0,2:1 [38–40]. Такое состояние названо «парадоксом яичников» [41] и в настоящее время рассматривается как основная причина изменения соотношения тека-клетки/гранулеза и нарушения функции яичников у женщин с СПКЯ. Для нормального функционирования и восстановления структуры яичников у женщин с СПКЯ необходимо восстановление физиологических уровней обоих стереоизомеров инозитола [42, 43].

Наилучшие лабораторные и клинические эффекты отмечаются при применении комбинации МИ и D-ХИ в соотношении 40:1. Одним из средств с таким оптимальным составом является Актифет-Гино, содержащий в 1 таблетке комбинацию МИ и D-ХИ в соотношении 40:1, что соответствует физиологическому соотношению стереоизомеров инозитола. По данным ряда исследований выявлено, что такое соотношение изоформ инозитола наиболее благоприятно для терапии СПКЯ, направленной на восстановление овуляции и нормализации важных гормонально-метаболических показателей у этих пациенток. Другие комбинации фракций инозитола были менее эффективными [44, 45].

Такая терапия заслуживает внимания и требует проведения дальнейших исследований для доказательства эффективности.

Несмотря на то, что в настоящее время инозитол следует считать экспериментальным средством терапии при СПКЯ, систематические обзоры последних лет показывают, что его использование в составе комплексной терапии СПКЯ увеличивает частоту овуляции и снижает резистентность к инсулину, что в дальнейшем ведет к улучшению репродуктивной функции и увеличению числа спонтанных беременностей [46, 47]. По данным некоторых авторов, применение инозитола снижает частоту гестационного сахарного диабета у беременных с СПКЯ и МС, что также требует углубленного изучения данной проблемы, учитывая повышенный риск гестационного сахарного диабета у этих пациенток [47, 48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, крайне важно осуществлять комплексное лечение женщин с СПКЯ, направленное не только на восстановление фертильности, но и на коррекцию метаболических нарушений, параметров системы гемостаза. В связи со значительной клинической гетерогенностью, отсутствием единых схем и стандартов ведения таких пациенток необходимо осуществлять индивидуальный подход в каждом конкретном случае. Учитывая, что жировая ткань является ключевым фактором в развитии и прогрессировании ИР и других осложнений, снижение массы признают основным механизмом их коррекции и средством прегравидарной подготовки для улучшения репродуктивной функции у пациенток с СПКЯ.

Благодарность

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

Acknowledgement

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

Литература/References

1. International evidence based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Copyright Monash University, Melbourne, Australia; 2018.
2. Domecq J.P., Prutsky G., Mullan R.J. et al. Lifestyle modification programs in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(12):4655–4663. DOI: 10.1210/jc.2013-2385.
3. Steinberg W.M., Rosenstock J., Wadden T.A. et al. Impact of Liraglutide on Amylase, Lipase, and Acute Pancreatitis in Participants with Overweight/Obesity and Normoglycemia, Prediabetes, or Type 2 Diabetes: Secondary Analyses of Pooled Data From the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care.* 2017;40(7):839–848. DOI: 10.2337/dc16-2684.
4. Le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al. SCALE Obesity Prediabetes NN8022–1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2017;389(10077):1399–1409. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30069-7.
5. Clark A., Ledger W., Galletly C. et al. Weight loss results in significant improvement in pregnancy and ovulation rates in anovulatory obese women. *Hum Reprod.* 1995;10(10):2705–2712. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a135772.
6. Hutchison S., Stepto N.K., Harrison C.L. et al. Effects of exercise on insulin resistance and body composition in overweight and obese women with and without polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):E48–56. DOI: 10.1210/jc.2010-0828.
7. National Guideline Alliance, NICE Guideline. Eating Disorders: recognition and treatment. Methods, evidence and recommendations. National Institute for Health and Care Excellence: London; 2016.
8. Bazarganipour F., Taghavi S.A., Montazeri A. et al. The impact of polycystic ovary syndrome on the health-related quality of life: A systematic review and meta-analysis. *Iran J Reprod Med.* 2015;13(2):61–70. DOI: 10.1030/1-1571197.
9. Stepto N.K., Cassar S., Joham A. et al. Women with polycystic ovary syndrome have intrinsic insulin resistance on euglycaemic hyperinsulinaemic clamp. *Hum Reprod.* 2013;28(3):777–784. DOI: 10.1093/humrep/des463.
10. Сапрыкина Л.В., Гульшин В.А. Возможности контроля овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников на фоне терапии. *РМЖ.* 2018;5(1):29–32. [Saprykina L.V., Gulshin V.A. Possibilities of ovulation control in patients with polycystic ovary syndrome during therapy. *RMJ.* 2018;5(1):29–32 (in Russ.)].
11. Joham A., Palomba S., Hart R. Polycystic Ovary Syndrome, Obesity, and Pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2016;34(02):93–101. DOI: 10.1055/s-0035-1571195.
12. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil Steril.* 2017;108(3):426–441. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.026.
13. Hart R., Doherty D.A. The Potential Implications of a PCOS Diagnosis on a Woman's Long-Term Health Using Data Linkage. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(3):911–919. DOI: 10.1210/jc.2014-3886.
14. Scheen A.J., Paquot N., Lefebvre P.J. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS): 10 years later. *Rev Med Liege.* 2008;63(10):624–629.
15. Дедов И.И., Бутрова С.А. Синдром поликистозных яичников и метаболический синдром. Ожирение и метаболизм. 2006;1:30–40. [Dedov I.I., Butrova S.A. Polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome. *Ozhireniye i metabolismm.* 2006;1:30–40 (in Russ.)].
16. Carvalho L., Ferreira C.N., de Oliveira D., Rodrigues K.D. Haptoglobin levels, but not Hp1-Hp2 polymorphism, are associated with polycystic ovary syndrome. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34:1691–1698. DOI: 10.1007/s10815-017-1030-3.
17. Kebapcilar L., Taner C.E., Kebapcilar A.G., Sari I. High mean platelet volume, low-grade systemic coagulation and fibrinolytic activation

- are associated with androgen and insulin levels in polycystic ovary syndrome. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;280(2):187–193. DOI: 10.1007/s00404-008-0884-0.
18. Deligeorgiou E., Vrachnis N., Athanasopoulos N. et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:974–978. DOI: 10.3109/09513590.2012.683082.
19. Moran L.J., Hutchison S.K., Meyer C., Zoungas S. A comprehensive assessment of endothelial function in overweight women with and without polycystic ovary syndrome. *Clin Sci.* 2009;116:761–770. DOI: 10.4103/2231-0770.191445.
20. Ageno W., Di Minno M.N., Ay C. et al. Association between the metabolic syndrome, its individual components, and unprovoked venous thromboembolism: results of a patient-level meta-analysis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology.* 2014;34(11):2478–2485. DOI:10.1161/ATVBAHA.114.304085.
21. Moini A., Tadayon S., Tehranian A. et al. Association of thrombophilia and polycystic ovarian syndrome in women with history of recurrent pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28(8):590–593. DOI: 10.3109/09513590.2011.650754.
22. Haynes M.C., Lu B.Y., Winkel A.F. Ovarian Vein Thrombophlebitis Related to Large Uterine Myoma. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt 2 Suppl 2):450–453. DOI:10.1097/aog.000000000091.
23. Grandl G., Wolfrum C. Hemostasis, endothelial stress, inflammation, and the metabolic syndrome. *Semin Immunopathol.* 2018;40(2):215–224. DOI: 10.1007/s00281-017-0666-5.
24. Bañuls C., Rovira-Llopis S., Martínez de Marañón A. et al. Metabolic syndrome enhances endoplasmic reticulum, oxidative stress and leukocyte-endothelium interactions in PCOS. *Metabolism.* 2017;71:153–162. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.02.012.
25. Лапина И.А., Озолиня Л.А., Доброхотова Ю.Э. и др. Комплексная оценка влияния гликозаминогликанов на систему гемостаза у пациенток с синдромом поликистозных яичников. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* 2019;5:35–41. [Lapina I.A., Ozoliny L.A., Dobrokhotova Yu.E. et al. Comprehensive assessment of the effect of glycosaminoglycans on the hemostatic system in patients with polycystic ovary syndrome. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii.* 2019;5:35–41 (in Russ.).]
26. Jeanes Y.M., Reeves S. Metabolic consequences of obesity and insulin resistance in polycystic ovary syndrome: diagnostic and methodological challenges. *Nutr Res Rev.* 2017;30(1):97–105. DOI: 10.1017/S0954422416000287.
27. Bailey A.P., Hawkins L.K., Missmer S.A. et al. Effect of body mass index on in vitro fertilization outcomes in women with polycystic ovary syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211–213. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.03.035.
28. He Y., Lu Y., Zhu Q. et al. Influence of metabolic syndrome on female fertility and in vitro fertilization outcomes in PCOS women. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(2):138.e1–138.e12. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.03.011.
29. Anagnostis P., Tarlatzis B.C., Kauffman R.P. Polycystic ovarian syndrome (PCOS): Long-term metabolic consequences. *Metabolism.* 2018;86:33–43. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.09.016.
30. Rotterdam ESHRE/ASRM Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod.* 2004;19(1):41–47. DOI: 10.1093/humrep/deh098.
31. Rosenfield R.L., Ehrmann D.A. The pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The hypothesis of PCOS as functional ovarian hyperandrogenism revisited. *Endocr Rev.* 2016;37(5):467–520. DOI: 10.1210/er.2015-1104.
32. Moghetti P., Castello R., Negri C. et al. Metformin effect on clinical features, endocrine and metabolic profiles, and insulin sensitivity in polycystic ovarysyndrome; a randomized, double-blind, placebo-controlled 6-month trial, followed by open, long-term clinical evaluation. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2000;85:139–146. DOI: 10.1210/jcem.85.1.6293.
33. Foroozanfar F., Samimi M., Almadani K.H., Sehat M. Effect of metformin on the anti-Müllerian hormone level in infertile women with polycystic ovarian syndrome. *Electron Physician.* 2017;9(12):5969–5973. DOI: 10.19082/5969.
34. Nestler J.E., Powers L.P., Matt D.W. et al. A direct effect of hyperinsulinemia on serum sex hormone-binding globulin levels in obese women with the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72(1):83–89. DOI: 10.1210/jcem-72-1-83.
35. Pinola P. Hyperandrogenism, menstrual irregularities and polycystic ovary syndrome. Impact on female reproductive and metabolic health from early adulthood until menopause. University of Oulu, Juvenes Print. Tampere; 2016. DOI: 10.1093/humrep/deu200.
36. Morin-Papunen L.C., Vauhkonen I., Koivunen R.M. et al. Endocrine and metabolic effects of metformin vs. ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized study. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2000;85:316–318. DOI: 10.1016/j.metabol.2000.03.019.
37. O’Neil P.M., Birkenfeld A.L., McGowan B. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial. *Lancet.* 2018;392(10148):637–649. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
38. Heimark D., McAllister J., Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocr J.* 2014;61(2):111–117. DOI: 10.1507/endocrj.EJ13-0423.
39. Unfer V., Carlomagno G., Papaleo E. et al. Hyperinsulinemia alters myoinositol to d-chiroinositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod Sci.* 2014;21(7):854–858. DOI: 10.1177/1933719113518985.
40. Arya B.K., Haq A.U., Chaudhury K. Oocyte quality reflected by follicular fluid analysis in polycystic ovary syndrome (PCOS): a hypothesis based on intermediates of energy metabolism. *Med Hypotheses.* 2012;78(4):475–478. DOI: 10.1016/j.mehy.2012.01.009.
41. Carlomagno G., Unfer V., Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril.* 2011;3095:2515–2516. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.05.027.
42. Unfer V., Carlomagno G., Dante G. et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol.* 2012;28:509–515. DOI: 10.3109/09513590.2011.650660.
43. Lagana A.S., Garzon S., Casarin J. et al. Inositol in polycystic ovary syndrome: restoring fertility through a pathophysiology-based approach. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(11):768–780. DOI: 10.1016/j.tem.2018.09.001.
44. Monastra G., Unfer V., Harrath A.H., Bizzarri M. Combining Treatment with Myo-Inositol and D-chiro-inositol (40:1). Is Effective in Restoring Ovary Function and Metabolic Balance in PCOS Patients. *Gynecol Endocrinol.* 2017;33(1):1–9. DOI: 10.1080/09513590.2016.1247797.
45. Nordio M., Basciani S., Camajani E. The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2019;23(12):5512–5521.
46. Facchinetti F., Appetecchia M., Aragona C. et al. Experts’ opinion on inositols in treating polycystic ovary syndrome and non-insulin dependent diabetes mellitus: a further help for human reproduction and beyond. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2020;16(3):255–274. DOI: 10.1080/17425255.2020.1737675.
47. Торшин И.Ю., Громова О.А., Калачева А.Г. и др. Мио-инозитол: микронутриент для «тонкой настройки» женской репродуктивной сферы. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;1(2):148–155. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-148-155.
- [Torshin I.Yu., Gromova O.A., Kalacheva A.G. et al. Myo-inositol: micronutrient for “fine tuning” of the female reproductive sphere. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2018;1(2):148–155 (in Russ.).] DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-2-148-155.
48. Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Онкогинекология в практике гинеколога. *ГЭОТАР-МЕД;* 2015. [Venediktova M.G., Dobrokhotova Yu.E. *Oncogynecology in the practice of a gynecologist.* GEOTAR-MED, 2015 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лапина Ирина Александровна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2875-6307.

Чирвон Татьяна Геннадьевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8302-7510.

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

Таранов Владислав Витальевич — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2338-2884.

Контактная информация: Лапина Ирина Александровна, e-mail: doclapina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 06.03.2021, поступила после рецензирования 21.03.2021, принята в печать 08.04.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Irna A. Lapina — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2875-6307.

Tatyana G. Chirvon — *postgraduate student* of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8302-7510.

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

Vladislav V. Taranov — *postgraduate student* of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2338-2884.

Contact information: Irina A. Lapina, e-mail: doclapina@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 06.03.2021, revised 21.03.2021, accepted 08.04.2021.



**15-й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР
СОЧИ – СЕНТЯБРЬ**

4–7 сентября
2021 года

«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

ОЧНО + ОНЛАЙН
CONNEXIO
— congress space by StatusPraesens —

Встречаемся в Сочи!



StatusPraesens
profimedia



SP spnavigator



Зимний театр

2021 ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

Под эгидой Общероссийской
информационно-образовательной инициативы
«Педиатрия и неонатология: развитие клинических практик»



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

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

18–20 февраля Санкт-Петербург

VII Общероссийская конференция
с международным участием
«**ПЕРИНАТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА:
ОТ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ
К ЗДОРОВОМУ МАТЕРИНСТВУ
И ДЕТСТВУ**»

1–3 апреля Москва

VI Общероссийская конференция
«**FLORES VITAE.
ПЕДИАТРИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ**»

4–7 сентября Сочи

XII Всероссийская
научно-практическая
конференция и выставка
«**ГЛАВВРАЧ XXI ВЕКА**»

4–7 сентября Сочи

VIII Общероссийская конференция
с международным участием
«**КОНТРАВЕРСИИ НЕОНАТАЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ И ПЕДИАТРИИ**»

26–27 ноября Москва

VII Общероссийская конференция
«**FLORES VITAE.
ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ**»

Научно-практические школы

«**ПЕДИАТРИЯ: ОТ СИНДРОМА
К ДИАГНОЗУ И ЛЕЧЕНИЮ**»
«**НЕОНАТОЛОГИЯ: ИННОВАЦИИ
С ПОЗИЦИЙ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ
МЕДИЦИНЫ**»
10–12 школ в течение года

Онлайн-планетарий для педиатров и неонатологов



УЧИТЬСЯ · КОГДА · УДОБНО!
Общероссийский цикл звездных
вебинаров от StatusPraesens ★
ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ХИТ! Журнал «StatusPraesens. Педиатрия и неонатология»

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



Объединяем усилия – расширяем возможности!

+7 (499) 346 3902

praesens.ru

praesens

ova@praesens.ru

stpraesens

statuspraesens



StatusPraesens
profmedia



DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-144-148

Современный подход к терапии смешанных вульвовагинальных инфекций

Т.В. Тазина

ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России, Рязань, Россия

РЕЗЮМЕ

Эволюционно сформированное сообщество симбиотических микроорганизмов во влагалище у здоровой женщины, называемое микробиотой влагалища, не является монокомпонентным, состоящим только из *Lactobacillus spp.* В нем присутствует большое число условно-патогенных микроорганизмов, способных под влиянием внешних воздействий или факторов макроорганизма стать патогенными и спровоцировать развитие вульвовагинитов, симптомы которых приводят пациенток к врачу. В связи с этим вопросы лечения смешанных вульвовагинальных инфекций остаются актуальными до настоящего времени. При назначении лекарственного препарата необходимо учитывать не только полимикробность подобных воспалительных процессов, но и растущую среди населения антибиотикорезистентность. В обзоре представлены современные подходы к лечению смешанных вульвовагинальных инфекций, при этом сделан акцент на наиболее часто встречающихся возбудителей данной патологии. Также проведен тщательный разбор механизма и характера действия лекарственных компонентов, входящих в состав комбинированных препаратов для интравагинального применения, позволяющих избежать полипрагмазии в терапии инфекций. Особо отмечено, что терапевтическая эффективность и безопасность любых вагинальных средств зависят не только от содержания в них действующих веществ, но и от скорости и полноты их высвобождения, всасывания в подслизистые слои и далее в системный кровоток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коинфекция, бактериальный вагиноз, вульвовагинальный кандидоз, метронидазол, миконазол, лекарственные формы.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тазина Т.В. Современный подход к терапии смешанных вульвовагинальных инфекций. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):144–148. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-144-148.

Current therapeutic approach to mixed vulvovaginal infections

T.V. Tazina

Ryazan State Medical University, Ryazan, Russian Federation

ABSTRACT

The evolutionarily formed community of symbiotic microbes harbored by a healthy vagina (or vaginal microbiota) contains not only *Lactobacillus spp.* but also many opportunistic microbes. These microbes can become pathogenic under the effects of exogenous factors and provoke vulvovaginitis whose symptoms force to see a gynecologist. Therefore, treatment of mixed vulvovaginal infections is still an important issue. Both the polymicrobial nature of these inflammatory diseases and increasing antimicrobial resistance should be considered when prescribing medications. This paper reviews current therapeutic approaches to mixed vulvovaginal infections and, in particular, emphasizes the most common causative agents. The mechanism and type of action of active ingredients of complex vaginal preparations to prevent polypharmacy and provide an etiological, topical, effective, and safe treatment are described in detail. The authors emphasize that therapeutic efficacy and safety of any vaginal formulations depend on both the content of active ingredients and the rate and completeness of their release, submucosal and systemic absorption.

KEYWORDS: co-infection, bacterial vaginosis, vulvovaginal candidosis, metronidazole, miconazole, drug formulations.

FOR CITATION: Tazina T.V. Current therapeutic approach to mixed vulvovaginal infections. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):144–148. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-144-148.

ВВЕДЕНИЕ

Вагинальные симптомы (патологические выделения, запах, зуд) — это не только наиболее распространенные жалобы пациенток всех возрастных групп и причина обращения к врачу акушеру-гинекологу, но и фактор снижения качества жизни женщин, а также повышенный риск социально значимых осложнений в виде воспалительных заболеваний органов малого таза, перинатальной патологии и бесплодия. Зачастую вагинальные выделения и пациентками, и врачами воспринимаются как проявление инфекционного заболевания, но ряд исследований демонстрирует, что у женщин с этим симптомом инфекционный агент выявляется лишь в 51,75% случаев [1].

В группу патогенов, способных вызвать патологические выделения из генитального тракта, входят и возбудители инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) (хламидии, трихомонады и др.), и условно-патогенные бактерии, и грибы. Согласно данным Росстата в последнее десятилетие сохраняется тенденция к снижению показателей заболеваемости сифилисом, гонококковой и хламидийной инфекциями, трихомониазом [2]. В то же время наиболее распространенной проблемой являются инфекционные процессы у женщин, обусловленные бактериальным вагинозом, частота встречаемости которого колеблется от 16% до 65% в зависимости от возрастной и популяционной характеристики пациенток. Кроме того,

лидирующие позиции занимает и кандидозный вульвовагинит, который в репродуктивном возрасте хотя бы однократно регистрируется у 75% женщин [3].

ЭТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ВАРИАНТЫ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Чаще всего наблюдаются воспалительные заболевания женского репродуктивного тракта, имеющие смешанную этиологию, под которыми понимают микст-инфекцию и коинфекцию. Общим для них является одновременное присутствие у пациентки с клиническими симптомами двух и более групп микроорганизмов. При этом микст-инфекция вызвана несколькими видами микробов, которые вносят совместный вклад в патогенез клинической картины инфекции, т. е. каждый из них способствует появлению определенных симптомов. Они совместно повреждают слизистую оболочку половых путей, тесно взаимодействуя друг с другом, повышая вирулентность и лекарственную резистентность всех участников воспалительного процесса. А коинфекция — это сочетание независимых инфектов, каждый из которых имеет свои собственные патогенетические механизмы, повреждающие факторы и способен вызвать серьезные клинические проявления заболевания. В поле зрения врачей попадают такие пациентки в период реализации патогенного потенциала одного из инфекционных агентов, остальные возбудители проявляют себя лишь после элиминации доминантного агента [4].

В ежедневной практике врача акушера-гинеколога коинфекцию обнаруживают наиболее часто, что подтверждается рядом работ, которые демонстрируют, например, наличие латентного вульвовагинального кандидоза у трети пациенток с клинически выраженным бактериальным вагинозом, а микробный микст — только в 5% случаев [5, 6]. Нередко наблюдают сочетание неспецифических возбудителей и ИППП: например, трихомонадной инфекции в 60–80% случаев сопутствует *Gardnerella vaginalis*, в 30% случаев аэробного вагинита находят *Trichomonas vaginalis* [7].

ЛЕЧЕНИЕ СМЕШАННЫХ ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ

На сегодняшний день бактериальный вагиноз и вульвовагинальный кандидоз не относят к ИППП, а рассматривают как мультифакторные процессы, которые развиваются вследствие как внешних, часто ятрогенных причин (антибиотикотерапии, нерациональной контрацепции, особенностей половой жизни), так и эндогенных стимулов (широко распространенных сопутствующих метаболических заболеваний — сахарного диабета, ожирения, нарушения кишечной микрофлоры).

В связи с этим на сегодняшний день актуален вопрос терапии смешанных вульвовагинальных инфекций с применением препарата, действующего и на бактерии, и на грибы, и на простейшие, т. е. с максимально широким спектром действия. Лечение в таких случаях должно быть направлено на скорейшую элиминацию патогенных агентов из организма (путем этиотропной терапии) и устранение предрасполагающих факторов размножения условно-патогенных микроорганизмов. Предпочтение необходимо отдавать локальным формам препаратов, обеспечивающим высокую концентрацию лекарства, имеющим соответствующие

показания в инструкции, минимально влияющим на биоценоз влагалища, характеризующимся клинической эффективностью, хорошей переносимостью, безопасностью, что обеспечивает высокую комплаентность [3].

Наиболее используемой для лечения заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщины, является группа нитроимидазолов с выраженными антипротозойными и антибактериальными свойствами. Один из базовых препаратов данной группы, метронидазол, разрешен к применению с 1960 г. Представляя собой производное нитро-5-имидазола, метронидазол активируется путем восстановления его нитрогруппы восприимчивыми организмами. Активированная форма метронидазола — высокоактивный радикальный анион повреждает крупные белковые молекулы и ДНК бактерий и простейших, вызывая их гибель. К нему чувствительны *T. vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *G. vaginalis*, *Giardia lamblia*, а также облигатные анаэробы *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Veillonella spp.*, *Prevotella spp.* и некоторые грамположительные микроорганизмы (*Eubacterium spp.*, *Clostridium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*).

При пероральном приеме препарат хорошо всасывается (биодоступность его составляет более 90% независимо от приема пищи), быстро достигая бактерицидных концентраций в большинстве тканей и жидкостей организма, включая вагинальный секрет, что позволяет ему оказывать соответствующий терапевтический эффект [8]. Клетки млекопитающих не могут активировать метронидазол, что объясняет отсутствие токсичности для человека [9]. Тем не менее лекарственный препарат обладает побочными эффектами, самыми распространенными из них являются металлический привкус и сухость во рту, тошнота, рвота, диарея, запоры. К редким, но потенциально тяжелым и опасным побочным эффектам относятся головокружение, нарушение координации движений, атаксия, судороги, галлюцинации, периферическая невропатия, реакции гиперчувствительности и синдром Стивенса — Джонсона [10, 11].

Вагинальные формы метронидазола в исследованиях демонстрируют приблизительно 20% биодоступности. Средние пиковые концентрации в плазме составляют 15,56 мкг/мл для пероральной формы и 1,86 мкг/мл и 1,89 мкг/мл для интравагинальных форм (таблетки и крем). Среднее время достижения пиковой концентрации составляет 1,23 ч для пероральной формы и 11,11 ч и 20,11 ч для интравагинальных форм [12]. Соответственно, и общих побочных эффектов у локальных форм отмечается гораздо меньше.

Кроме того, современные данные демонстрируют очень низкую (<1%) распространенность резистентных к метронидазолу грамположительных кокков и грамотрицательных бактерий [13], что легло в основу рекомендаций авторитетных отечественных и зарубежных сообществ по назначению этого препарата для лечения заболеваний урогенитального тракта. В частности, центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC, 2015 г.) рекомендуют проводить одноэтапное лечение бактериального вагиноза метронидазолом или клиндамицином. В России на основании многолетнего клинического опыта принят двухэтапный способ лечения и бактериального вагиноза, и смешанных инфекций. Первый этап предусматривает эрадикацию патогенных ми-

кроорганизмов из влагища, второй — восстановление достаточного количества лактобактерий путем использования пробиотиков [3, 14].

Дополнительно в пользу метронидазола говорят исследования ученых Медицинского центра MetroHealth в Кливленде, которые протестировали анаэробные изоляты на чувствительность к противомикробным препаратам и показали, что из 1059 изолятов анаэробных бактерий менее 1% были устойчивы к метронидазолу. Напротив, 17% продемонстрировали исходную устойчивость к клиндамицину и у 53% устойчивость к клиндамицину развилась после терапии. Женщины, получавшие клиндамицин (но не метронидазол), имели большую (80%) популяцию устойчивых к клиндамицину анаэробных бактерий, которые сохранялись в течение 90 дней после лечения [15]. А исследования М.А.В. Petrina et al. [16] из Университета Питтсбурга также показали, что 5-нитроимидазолы обладают минимальным влиянием на лактобактерии в отличие от клиндамицина, способного значительно подавлять рост абсолютного большинства *Lactobacillus spp.* [16].

Вместе с тем на сегодняшний день доказано, что большинство бактерий существуют в природе не в виде свободно плавающих клеток, а в виде специфически организованных биопленок (biofilms), представляя собой сообщество микробов, которые прикреплены к поверхности или друг к другу, заключены в матрикс синтезированных ими внеклеточных полимерных веществ, имеют измененный фенотип, проявляющийся другими параметрами роста и экспрессии специфических генов. Такая форма существования предоставляет бактериям массу преимуществ в условиях воздействия неблагоприятных факторов внешней среды и организма-хозяина, включая антибиотики, противомикробные препараты и факторы иммунной защиты [17]. В связи с этим и изучение эффективности того или иного лекарственного средства направлено на его способность разрушать биопленки и оказывать бактерицидный эффект. Многочисленные отечественные и зарубежные исследования наглядно показывают, что именно метронидазол, образуя в сформированных анаэробными микроорганизмами биопленках брешь, обеспечивает проникновение в них лекарственных препаратов [18, 19].

Таким образом, метронидазол, входящий в состав интравагинальных лекарственных препаратов для лечения как изолированного бактериального вагиноза, так и смешанных урогенитальных инфекций, является препаратом выбора, обеспечивая высокую локальную концентрацию действующего вещества, эффективность, безопасность. При этом важно, что препарат не оказывает действия на лактоациллы.

В случае сочетания бактериального вагиноза и кандидозного вульвовагинита результат лечения зависит от адекватного совмещения входящих в состав препарата компонентов, обеспечивающих этиотропное воздействие на всех возбудителей. В таких случаях приоритетно назначение комбинированных препаратов, содержащих в своем составе, кроме метронидазола, противогрибковый компонент. При этом антимикотик должен иметь широкий спектр действия, обладать избирательным противогрибковым (фунгицидным или фунгистатическим) эффектом, не вызывать резистентности, легко проникать в кожу, ткани, жидкости организма, быть совместимым с препарата-

ми других фармакологических групп, нетоксичным при интравагинальном применении и, наконец, быть экономически доступным.

В качестве такого компонента наиболее рационально включать миконазол, который был запатентован в 1968 г. и одобрен для медицинского применения в 1971 г. В марте 1991 г. миконазол для интравагинального применения был одобрен Управлением по контролю за лекарствами и пищевыми продуктами США (FDA). По химической структуре препарат представляет собой производное имидазола и обладает фунгицидной и фунгистатической активностью за счет угнетения синтеза эргостерола (основного стерола мембран грибов и дрожжей), а также изменения состава других липидных компонентов в мембране возбудителей. Миконазол при интравагинальном применении активен в основном в отношении условно-патогенных *Candida albicans spp.*, а также некоторых грамположительных бактерий, включая стафилококки и стрептококки. Важно, что при топическом применении у женщин абсорбция миконазола очень низкая, так же как и способность преодолевать гистогематические барьеры. В связи с этим неизмененный миконазол не обнаруживается ни в плазме, ни в моче через 8 ч после применения препарата, а 90% миконазола при этом все еще присутствует во влагище. Такая фармакокинетика позволяет использовать небольшие дозы в составе комбинированных лекарств для локального лечения вагинитов смешанной этиологии.

Одним из подобных препаратов является Гинокапс® («Минскинтеркапс», Республика Беларусь), содержащий в своем составе 100 мг метронидазола и 100 мг миконазола нитрата, выпускаемый в виде мягких желатиновых вагинальных капсул яйцевидной формы с заостренным концом, с масляной суспензией внутри. Показанием к назначению лекарства являются вагиниты смешанной этиологии, вызванные одновременно *Trichomonas spp.* и *Candida spp.* и требующие местного лечения. Терапевтическая эффективность и безопасность любых вагинальных средств зависят не только от содержания в них действующих веществ, но и от скорости и полноты их высвобождения, всасывания в подслизистые слои и далее в системный кровоток.

Гинокапс® в представленной форме выпуска относительно быстро плавится при температуре тела и обеспечивает равномерное распределение своих компонентов, способствуя проникновению действующих веществ в глубокие складки и крипты влагища, где могут локализоваться микроорганизмы, что недоступно для других лекарственных форм, например вагинальных таблеток с аналогичным составом. Кроме того, липофильная основа препарата в качестве носителя обеспечивает высокую эффективность метронидазола при невысокой, относительно аналогов на гидрофильном носителе, дозировке действующего вещества, а также пролонгированное действие противогрибковых средств [20, 21]. Подобные преимущества позволяют использовать лекарственный препарат один раз в сутки в сочетании с приемом метронидазола внутрь [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности микробиоты влагища убеждают в необходимости применения препаратов, способных воздействовать на смешанные вульвовагинальные инфек-

ции. Научные разработки, многообразие форм активных фармацевтических субстанций, клинические данные предоставляют возможность для реализации модели медицины XXI в., одним из постулатов которой является персонализированный подход. Все это позволяет врачу подобрать эффективное и безопасное лечение для конкретной пациентки. Однако важна не только медикаментозная терапия вульвовагинальных дисбиотических состояний, но и профилактика их рецидивов, состоящая в выявлении и устранении ассоциированных с ними факторов риска.

Благодарность

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

Acknowledgment

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

Литература

1. Sivaranjini R., Jaisankar T., Thappa D.M. et al. Spectrum of vaginal discharge in a tertiary care setting. *Trop Parasitol.* 2013;3(2):135–139. DOI: 10.4103/2229-5070.122140.
2. *Здравоохранение в России. 2019: Статистический сборник/Росстат. М.; 2019.*
3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд. М.: РОАГ; 2019.
4. Алеев И.А. Теория нечетких множеств. Головоломка сочетанных вагинальных инфекций: новый взгляд. *StatusPraesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак.* 2015;2(25):42–49.
5. Rivers C.A., Adaramola O.O., Schwebke J.R. Prevalence of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis mixed infection in a southeastern american STD clinic. *Sex Transm Dis.* 2011;38(7):672–674. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31820fc3b8.
6. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(2):104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
7. Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J. et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis. *Mad Arch.* 2013;67(6):428–430. DOI: 10.5455/medarh.2013.67.428-430.
8. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Новая волна; 2014.
9. Roe F.J. Safety of nitroimidazoles. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1985;46:72–81. PMID: 3865353.
10. Crozet M.D., Terme T., Vanelle P. Designing new 5-nitroimidazoles: towards safer anti-infectious agents. *Letters in Drug Design & Discovery.* 2014;11(5):531–559. DOI: 10.2174/1570180810666131122010615.
11. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Metronidazole. [Updated 2020 Feb 20].
12. Alper M.M., Barwin B.N., McLean W.M. et al. Systemic absorption of metronidazole by the vaginal route. *Obstet Gynecol.* 1985;65(6):781–784. PMID: 4000568.
13. Gajdacs M., Spengler G., Urbán E. Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: rubik's cube of clinical microbiology? *Antibiotics (Basel).* 2017;6(4):25. DOI: 10.3390/antibiotics6040025.
14. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Двухэтапная терапия вагинальных инфекций. М.: StatusPraesens; 2012.
15. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynec.* 2004;191:1124–1129. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.05.033.

16. 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.
17. Смирнова Т.А., Диденко Л.В., Азизбеян Р.Р., Романова Ю.М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок. *Микробиология.* 2010;79(4):435–446.
18. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2011;86(1):58–64. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
19. Хрянин А.А., Решетников О.В. Бактериальный вагиноз. Новые представления о микробном биосоциуме и возможности лечения. *Медицинский совет.* 2014;(17):128–133. DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133.
20. Кукес В.Г., ред. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
21. Головкин В.А., Головкин В.В., Головкин А.В. Вагинальные лекарственные средства: Особенности разработки, исследования и применения. Запорожье: Видавецъ; 2000.
22. Гинокапс. Инструкция по медицинскому применению — РУ № ЛП-004061 (Электронный ресурс.) URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_94522.htm (дата обращения: 25.02.2021).

References

1. Sivaranjini R., Jaisankar T., Thappa D.M. et al. Spectrum of vaginal discharge in a tertiary care setting. *Trop Parasitol.* 2013;3(2):135–139. DOI: 10.4103/2229-5070.122140.
2. *Healthcare in Russia. 2019: Statistical Compendium/Rosstat. M.; 2019 (in Russ.).*
3. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. 2nd ed. M.: ROAG; 2019 (in Russ.).
4. Aleev I.A. The theory of fuzzy sets. The Vaginal infection combination puzzle: a new look. *StatusPraesens. Gynecology, obstetrics, sterile marriage.* 2015;2(25):42–49 (in Russ.).
5. Rivers C.A., Adaramola O.O., Schwebke J.R. Prevalence of bacterial vaginosis and vulvovaginal candidiasis mixed infection in a southeastern american STD clinic. *Sex Transm Dis.* 2011;38(7):672–674. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31820fc3b8.
6. Sobel J.D., Subramanian C., Foxman B. et al. Mixed vaginitis — more than coinfection and with therapeutic implications. *Curr Infect Dis Rep.* 2013;15(2):104–108. DOI: 10.1007/s11908-013-0325-5.
7. Jahic M., Mulavdic M., Nurkic J. et al. Clinical characteristics of aerobic vaginitis and its association to vaginal candidiasis, *Trichomonas vaginalis* and bacterial vaginosis. *Mad Arch.* 2013;67(6):428–430. DOI: 10.5455/medarh.2013.67.428-430.
8. Mashkovskij M.D. Medicines. M.: New Wave; 2014 (in Russ.).
9. Roe F.J. Safety of nitroimidazoles. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1985;46:72–81. PMID: 3865353.
10. Crozet M.D., Terme T., Vanelle P. Designing new 5-nitroimidazoles: towards safer anti-infectious agents. *Letters in Drug Design & Discovery.* 2014;11(5):531–559. DOI: 10.2174/1570180810666131122010615.
11. Liver Tox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Metronidazole. [Updated 2020 Feb 20].
12. Alper M.M., Barwin B.N., McLean W.M. et al. Systemic absorption of metronidazole by the vaginal route. *Obstet Gynecol.* 1985;65(6):781–784. PMID: 4000568.
13. Gajdacs M., Spengler G., Urbán E. Identification and antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria: rubik's cube of clinical microbiology? *Antibiotics (Basel).* 2017;6(4):25. DOI: 10.3390/antibiotics6040025.
14. Radzinskij V.E., Ordijanc I.M. Two-step therapy for vaginal infections. M.: StatusPraesens; 2012 (in Russ.).
15. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynec.* 2004;191:1124–1129. DOI: 10.1016/j.ajog.2004.05.033.
16. 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.
 17. Smirnova T.A., Didenko L.V., Azizbekjan R.R., Romanova Ju.M. Structural and functional characteristics of bacterial biofilms. Microbiology. 2010;79(4):435–446 (in Russ.).
 18. McMillan A., Dell M., Zellar M.P. et al. Disruption of urogenital biofilms by lactobacilli. Colloids Surf B Biointerfaces. 2011;86(1):58–64. DOI: 10.1016/j.colsurfb.2011.03.016.
 19. Khryanin A.A., Reshetnikov O.V. Bacterial vaginosis. New concepts of microbial biological environment and treatment options. Medical

Council. 2014;(17):128–133 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2014-17-128-133.
 20. Kukes V.G., ed. Clinical pharmacokinetics: theoretical, applied and analytical aspects: manual. M.: GEOTAR-Media; 2009 (in Russ.).
 21. Golovkin V.A., Golovkin V.V., Golovkin A.V. Vaginal Medicines: Features of Development, Research and Application. Zaporozhye: Vidavets; 2000 (in Russ.).
 22. Ginocaps. Instructions for medical use - RU No. LP-004061 (Electronic resource.) URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_94522.htm (access date: 02.25.2021) (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Тазина Татьяна Викторовна — к.м.н., доцент, доцент кафедры хирургии, акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО РязГМУ им. И.П. Павлова; 390026, Россия, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9; ORCID iD 0000-0003-1029-0390.
Контактная информация: Тазина Татьяна Викторовна e-mail: tazina@inbox.ru.
Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 11.03.2021, поступила после рецензирования 05.04.2021, принята в печать 28.04.2021.

ABOUT THE AUTHOR:

Tatyana V. Tazina — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Surgery, Obstetrics, & Gynecology of the Faculty of Postgraduate Education, Ryazan State Medical University; 9, Vysokovol'tnaya str., Ryazan, 390026, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1029-0390.
Contact information: Tatyana V. Tazina, e-mail: tazina@inbox.ru.
Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 11.03.2021, revised 05.04.2021, accepted 28.04.2021.

Гинокапс

mic

Гинокапс
 метронидазол + миконазол

10 вагинальных капсул

метронидазол 100 мг + миконазол 100 мг

бактерии, простейшие, грибки

ООО «ИННОЛЕК»
 тел.: +7 (495) 653 81 49 www.innolec.ru

РУ – ЛП–004061 МЗ РФ от 28.12.2016

ПОВОД СКАЗАТЬ ДА!

ИННОЛЕК
 ЭКСКЛЮЗИВНЫЙ ДИСТРИБЬЮТОР В РФ

препарат широкого спектра действия для лечения:
 смешанных вагинальных инфекций;
 бактериального вагиноза в сочетании с кандидозом.

вагинальные капсулы не требуют хранения в холодильнике.

Произведен в Беларуси. Produced in Belarus.

Реклама

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-149-154

Новые возможности в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза с помощью иммуномодулирующей терапии

Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова

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

РЕЗЮМЕ

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения за счет их разрушительного воздействия на репродуктивное здоровье женщины и ее фертильность. Несмотря на интенсивное развитие медицинской науки и появление новых групп антибактериальных препаратов, стремительно увеличиваются риски антибиотикорезистентности и возникает необходимость в комплексном лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных бактериальной флорой. Модуляция иммунного ответа лежит в основе разработанных в последнее время методов лечения различных заболеваний: от инфекционных до онкологических. Рациональному развитию новых видов иммунотерапии, которые могут быть успешно реализованы в клинической практике, способствует детальное понимание предмета молекулярной иммунологии. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют об эффективности инозина пранобекса в лечении ряда заболеваний, особенно у больных с ослабленным иммунитетом. Препарат положительно зарекомендовал себя в связи с хорошей переносимостью и отсутствием серьезных побочных эффектов. Будучи безопасным средством, инозин пранобекс может использоваться в различных схемах лечения, в т. ч. в составе комплексной терапии хронических ВЗОМТ совместно с антибактериальными препаратами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инозин пранобекс, воспалительные заболевания органов малого таза, сальпингоофорит, бесплодие, иммунотерапия, инфекции, передающиеся половым путем, бактериальный вагиноз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А. Новые возможности в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза с помощью иммуномодулирующей терапии. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):149–154. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-149-154.

Novel treatment modalities for pelvic inflammatory disease using immunomodulating therapy

Yu.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Pelvic inflammatory disease (PID) is a significant issue of public health due to its devastating effects on female reproductive health and fertility. Despite extensive development of medicine and the emergence of novel groups of antibacterial agents, the risks of antibacterial resistance rapidly grow, thus requiring complex treatment of infectious inflammatory disorders caused by bacterial flora. The modulation of immune response is the heart of recently developed treatment modalities for various diseases (infections, oncology etc.). A detailed understanding of molecular immunology contributes to the rational development of novel types of immunotherapy, which can be successfully introduced into clinical practice. Numerous findings demonstrate the efficacy of inosine pranobex for various diseases, in particular, in immunocompromised patients. This medication has proven itself due to good tolerability and the lack of serious side effects. Inosine pranobex being a safe drug that can be used in many treatment schedules, including complex treatment for chronic PID with antibacterial agents.

KEYWORDS: inosine pranobex, pelvic inflammatory disease, salpingo-oophoritis, infertility, immunotherapy, sexually transmitted infections, bacterial vaginosis.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Shadrova P.A. Novel treatment modalities for pelvic inflammatory disease using immunomodulating therapy. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):149–154. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-149-154.

Актуальность

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) представляют собой инфекционно-воспалительный процесс в верхних отделах женской репродуктивной системы с вовлечением матки, маточных труб и яичников, а в ряде случаев — смежных органов мало-

го таза [1]. ВЗОМТ часто встречаются у женщин репродуктивного возраста и представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения за счет их негативного воздействия на фертильность, они приводят к хронической тазовой боли, внематочной беременности и бесплодию путем нарушения нормальной архитекто-

ники органов малого таза [2]. К факторам риска развития ВЗОМТ относят особенности сексуального поведения, такие как частая смена половых партнеров, незащищенные контакты, ВЗОМТ и передающиеся половым путем инфекции, перенесенные в прошлом, внутриматочные вмешательства (гистероскопия, выскабливание стенок полости матки, вакуум-аспирация эндометрия, связанная с прерыванием беременности, и гистеросальпингография) [3, 4].

Этиологическая структура ВЗОМТ, по разным данным, выглядит следующим образом: в 85% случаев лидирующими инфекционными агентами являются *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae*, далее следуют условно-патогенные микроорганизмы, ассоциированные с бактериальным вагинозом (БВ) (*Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Atopobium spp.*, *Leptotrichia spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Clostridium spp.*), в 15% случаев при ВЗОМТ обнаруживаются бактерии кишечной группы (*Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, стрептококки группы В, *Campylobacter spp.*) и респираторные бактерии (*Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, стрептококки группы А, *Staphylococcus aureus*) [5]. Роль облигатного патогена *Mycoplasma genitalium* в этиологии ВЗОМТ остается спорной, хотя и отмечено девятикратное увеличение частоты обнаружения данного возбудителя при развитии заболевания по сравнению со здоровыми пациентками [6].

ВЗОМТ классифицируют по времени возникновения, выделяя острый, подострый и хронический процессы. Острые эпизоды связывают с бактериальными инфекционными агентами, передающимися половым путем, ассоциированными с БВ, а также с респираторными и кишечными бактериями, при этом заболевание длится до 30 дней. Субклиническое течение ВЗОМТ протекает без симптомов острой инфекции, на фоне чего могут развиваться такие осложнения, как tuboовариальные абсцессы, гидросальпинкс, внематочная беременность или трубно-перитонеальное бесплодие. Часто выявляемые инфекционные агенты *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae*, обладающие тропностью к цилиндрическому эпителию, поражают верхние отделы репродуктивного тракта восходящим путем, при этом первоначально возникают проявления цервицита. Индивидуальные различия иммунного ответа и способность возбудителей уклоняться от иммунитета хозяина обуславливают риск распространения инфекции [7–9]. Хроническое, длительное (более 30 дней) ВЗОМТ определяется как инфекция, вызванная микобактериями туберкулеза или видами актиномицетов [10], что достаточно редко встречается в клинической практике акушера-гинеколога.

Понимание иммунопатогенеза ВЗОМТ помогает оценить возможности комплексной терапии и определить возможные точки приложения для использования средств, обладающих иммуностимулирующей активностью.

ИММУНОПАТОГЕНЕЗ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ВЗОМТ

Самая распространенная бактериальная инфекция, вызываемая *C. trachomatis*, имеет длительный инкубационный период и характеризуется стертым клиниче-

ским течением, что откладывает диагностику до активизации инфекции в период иммуносупрессии организма. Хотя патологические исходы инфицирования хорошо известны, механизмы повреждения тканей хламидиями до конца не изучены. Понимание этого процесса имеет центральное значение для профилактики и смягчения последствий заболевания. У 10–15% женщин, инфицированных *C. trachomatis*, развивается ВЗОМТ. Результаты многих исследований *in vitro* предполагают, что воспалительная реакция инициируется и активно поддерживается инфицированными эпителиальными клетками хозяина (врожденный иммунный ответ), которые секретируют хемокины интерлейкин ИЛ-8 и GRO α (Growth-regulated oncogene α — связанный с ростом онкоген α). Эти хемокины способствуют миграции лейкоцитов к месту инфекции и являются мощными хемоаттрактантами и активаторами нейтрофилов, моноцитов, НК-клеток и Т-лимфоцитов [11]. Также активно секретируются цитокины ИЛ-1 α и ИЛ-6, которые усиливают клеточную воспалительную реакцию и вызывают прямое повреждение тканей [12]. ИЛ-1 α и ИЛ-6 оказывают плейотропное действие на клеточные функции, связанные с острым воспалением, включая индукцию молекул адгезии на эндотелиальных клетках, индукцию секреции дополнительных провоспалительных цитокинов макрофагами и другими клетками, а также белков острой фазы в эпителиальных клетках и макрофагах [13]. ИЛ-1 α , высвобождаемый при лизисе эпителиальных клеток, может усиливать воспалительный ответ, стимулируя дополнительную продукцию цитокинов за счет цитокинового каскада. Эти данные легли в основу «клеточной парадигмы хламидийного патогенеза» Ричарда Стивенса. В 2003 г. ученый выдвинул теорию, согласно которой «воспалительные процессы вызваны инфицированными клетками хозяина, что объясняет хроническое воспаление и способствует поддержанию инфекции, клеточной пролиферации, образованию спаек и бесплодию» [14]. Являясь грамотрицательным микроорганизмом, хламидия также может стимулировать фагоцитарные клетки с последующей секрецией провоспалительных цитокинов посредством липополисахаридов, содержащихся в клеточной стенке [15].

Стертая клиническая картина характерна и для заболевания, вызванного *N. gonorrhoeae*. До 50% пациенток с выявленной гонококковой инфекцией нижнего отдела репродуктивного тракта не предъявляют специфических жалоб [16]. Только у 15% женщин с цервицитом, вызванным *N. gonorrhoeae*, развивается ВЗОМТ [8]. Анализ цервикальной слизи, полученной от здоровых женщин и от женщин, инфицированных *N. gonorrhoeae*, показывает, что при неосложненной инфекции отсутствует выработка антител против возбудителя. Эти клинические данные согласуются с исследованиями, в которых доказана способность гонококка уклоняться от воздействия иммунной системы хозяина. Так, характерная для большинства инфекций воспалительная реакция, при гонококковом цервиците не вызывает местного повышения провоспалительных цитокинов ИЛ-1, -6, -8 [17]. Менее половины всех инфицированных *N. gonorrhoeae* женщин предъявляют жалобы. Адгезия гонококка к слизистой оболочке генитального тракта осуществляется посредством белков, содержащихся в клеточной стенке микроорганизма. Гонококковые липоолигосахариды, находя-

щиеся внутри мембраны, стимулируют высвобождение провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α (ФНО α), ИЛ-1, -6, -8), которые и вызывают большинство симптомов, связанных с гонореей [18].

Окончательная роль *M. genitalium* в развитии заболеваний верхних отделов репродуктивной системы не установлена. Обнаружение данного возбудителя у женщин с ВЗОМТ регистрируется в 10% случаев [6]. Острая воспалительная реакция, в которой преобладают полиморфно-ядерные лейкоциты, возникает в результате первичного инфицирования *M. genitalium*. В лабораторных условиях было установлено, что в результате быстрой клеточной инвазии иммуногенные белки патогена активировали NF- κ B через Toll-like-рецепторы с последующей секрецией провоспалительных цитокинов (ИЛ-6, -8, -1, -1 β , -12, -16 и интерферона γ) [19]. Это в свою очередь приводило к стимуляции моноцитов, макрофагов и NK-клеток в слизистой оболочке влагалища и шейки матки. При этом в отношении *M. genitalium* не действует механизм фагоцитоза. Микроорганизм имеет внутриклеточную локализацию, что обеспечивает его выживание; будучи защищенным от клеточных иммунных ответов, он тем самым поддерживает инфекцию и облегчает ее распространение на вышележащие структуры.

БВ имеет важное клиническое значение из-за множества неблагоприятных последствий для репродуктивной функции и повышенного риска развития инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). БВ чаще регистрируется у пациенток с трубным фактором бесплодия по сравнению с женщинами с другими причинами infertility (отношение шансов 2,77, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,62–4,75) [20]. Причинно-следственная связь между БВ и ВЗОМТ до конца не установлена [21], однако исследования подтверждают обнаружение БВ-ассоциированных бактерий в гистологических образцах маточных труб женщин, страдающих хроническим сальпингоофоритом [22]. Связь отдельных представителей БВ с развитием ВЗОМТ была продемонстрирована в работе 2013 г. Исследовано 46 образцов эндометрия и 22 образца маточных труб на предмет детекции БВ-ассоциированных бактерий методом флуоресцентной гибридизации *in situ*. Полученные результаты продемонстрировали двукратное увеличение риска распространения микробной биопленки, образованной *Gardnerella vaginalis*, на эндометрий из влагалища. Риск микробной контаминации эндометрия и маточных труб БВ-ассоциированными микроорганизмами у больных БВ повышен в 5,7 раза (95% ДИ 1,8–18,3, $p=0,002$) по сравнению со здоровыми женщинами. Обнаружение адгезированной к поверхности эндометрия полимикробной влагалищной биопленки, образованной *G. vaginalis*, может объяснять неблагоприятный исход беременности в разные сроки при БВ [23]. Вероятно, БВ является независимой причиной ВЗОМТ или ее индикатором, повышающим восприимчивость к ИППП. Дополнительные данные в поддержку этой теории были получены D. Fredricks et al. [24] при исследовании смывов из влагалища методом полимеразной цепной реакции широкого спектра и флуоресцентной гибридизации у пациенток с БВ. Было показано, что для больных данной категории характерно большое разнообразие микробной флоры. Таким образом, все больше данных указывает на то, что БВ является не причи-

ной инфекционных заболеваний матки и ее придатков, а лишь маркером нарушений в системе врожденного иммунитета, которые, в свою очередь, создают условия для восходящего инфицирования.

При БВ во влагалище возрастает количество провоспалительных цитокинов (в частности, ФНО α и ИЛ-6), однако запуска развернутого воспалительного ответа при этом не происходит: клинические проявления воспаления и лейкоцитоз при микроскопии отсутствуют.

Лечение ВЗОМТ

Учитывая высокую распространенность и позднюю выявляемость ИППП и других полимикробных синдромов, вызывающих вялотекущие процессы в нижних отделах репродуктивного тракта с возможным распространением на вышележащие структуры, а также особенности иммунного ответа на каждый патоген и проблему антибиотикорезистентности, возникает вопрос о необходимости применения комплексной терапии ВЗОМТ [25].

Модуляция иммунного ответа легла в основу самых последних разработанных методов лечения различных заболеваний. Развитию новых, рациональных форм иммунотерапии, которые могут быть успешно реализованы в клинической практике, способствует детальное понимание предмета молекулярной иммунологии.

Появление новых антибиотикорезистентных штаммов бактерий подчеркивает необходимость дальнейшего поиска соответствующих иммуномодуляторов с целью расширения арсенала средств терапии инфекционных заболеваний.

Инозин пранобекс (ИП) представляет собой синтетическое соединение *p*-ацетиамидобензоатной соли *N,N*-диметиламино-2-пропанола с инозином в молярном соотношении 3:1 с заявленными иммуномодулирующими и противовирусными свойствами.

Результаты многочисленных исследований, проведенных с 1970-х годов до настоящего времени, свидетельствуют об эффективности препарата в лечении ряда заболеваний, особенно у больных с ослабленным иммунитетом. На сегодняшний день общепризнано, что ИП — это препарат, который хорошо переносится и не имеет серьезных побочных эффектов. На основании результатов анализов сделан вывод, что ИП не обладает ни цитотоксическими, ни генотоксическими, ни мутагенными свойствами [26–29].

Несмотря на широкое клиническое применение препарата, молекулярные механизмы, лежащие в основе иммуномодуляции, индуцированной ИП, остаются неясными. В попытке объяснить противовирусные свойства ИП были выдвинуты различные гипотезы. Считается, что противовирусная активность ИП *in vivo* обусловлена усилением иммунных реакций хозяина под действием препарата [30].

Вместе с тем возможны и другие способы действия препарата: ИП усиливает пролиферативный ответ лимфоцитов, подвергнутых воздействию традиционных митогенов, в т. ч. фитогемагглютинина [31, 32], конканавалина А [33] и анти-CD3 [34], но не обладает собственной способностью митогенного влияния на лимфоциты [35].

Лимфоциты, обработанные ИП, становятся более чувствительными и активно стимулируют продукцию ИЛ-2 [36, 37] и NK-клеток [33].

ИП усиливает секрецию ФНО α (в краткосрочных — 24-часовых и длительных — 72-часовых культурах) и интерферона γ (в 72-часовых культурах), что предположительно сопоставимо с процессами, происходящими при угнетенной функции иммунной системы [33]. Введение ИП индуцирует ответ Th1-клеточного звена иммунитета, о чем свидетельствует повышение уровня провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-2 и интерферона γ) как *in vivo*, так и *in vitro* в антиген-активированных клетках [33, 38], при этом ингибируется продукция ИЛ-10 [33].

Потенциал ИП против инфекционных заболеваний поддерживается повышением активности NK-клеток [39, 40] посредством метаболической активации и индуцирования экспрессии лигандов NKG2D на поверхности клеток-мишеней. У клеток, культивированных с ИП, отмечали значительное дозозависимое увеличение NK-опосредованной цитотоксичности. Наряду с этим ИП потенцирует хемотаксис и фагоцитоз нейтрофилов, моноцитов и макрофагов [38]. При введении ИП гуморальный иммунный ответ в основном усиливается за счет стимуляции дифференцировки В-лимфоцитов в плазматические клетки и увеличения продукции антител [41].

Клиническое наблюдение

В отделение гинекологии ГКБ 1 им. Н.И. Пирогова на базе кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России была госпитализирована пациентка Г. 34 лет с жалобами на боли внизу живота, повышение температуры тела до 38,5 °С. При первичном осмотре определялись положительные перитонеальные симптомы, выраженная болезненность в подвздошных областях, при ультразвуковом исследовании обнаружены расширение маточных труб с обеих сторон, гипоехогенная структура яичников с нечеткими контурами, наличие свободной жидкости в проекции придатков и в дугласовом пространстве. Клинико-лабораторные обследования выявили лейкоцитоз до 17×10^9 г/л. Из анамнеза было известно, что пациентке проводилась неоднократная антибактериальная терапия по поводу «воспаления придатков». Из сопутствующих гинекологических заболеваний пациентка отметила носительство ВПЧ высокого канцерогенного риска (16 и 18 типы) и «эрозию» шейки матки. В связи с наличием симптомов острого живота, выраженной интоксикации с диагнозом «Обострение хронического сальпингоофорита. Пельвиоперитонит» пациентка была доставлена в операционную.

Больной была оказана медицинская помощь согласно медико-экономическим стандартам: оперативная лапароскопия, санация брюшной полости, в послеоперационном периоде — антибактериальная (Sol. Ceftriaxoni 1 г, Sol. Доксициклин 100 мг внутривенно 2 р/сут в течение 5 дней в стационаре и 5 дней амбулаторного приема в таблетированной форме), инфузионная (Sol. NaCl 0,9% 1000 мл внутривенно капельно в первые сутки после операции), симптоматическая (Sol. Ketorolaci 1 мл 2 р/сут в течение 3 дней) терапия. Из анамнеза известно о наличии ВПЧ 16 и 18 типов, в связи с чем была назначена иммуномодулирующая терапия препаратом Гроприносин (ИП) по 1000 мг 3 р/сут (суточная доза составляла 3000 мг) на протяжении всего пребывания

в стационаре с рекомендацией продолжить прием препарата до 30 дней. Отмечалось быстрое восстановление пациентки, температура нормализовалась уже на 2-й день, болевой симптом значительно уменьшился также на 2-й день после операции и полностью купировался к 4-му дню. ВПЧ 16 и 18 типов после курса лечения не определялись. Таким образом, получены первые данные, что ИП может быть использован и в комплексной терапии ВЗОМТ, что, вероятно, будет способствовать скорейшему купированию процессов воспаления, однако требуются дальнейшие исследования.

Заключение

ИП продолжает оставаться предметом различных клинических и фундаментальных исследований. Его эффективность как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии была пересмотрена при различных заболеваниях. Кроме того, исследуются новые, потенциально перспективные терапевтические показания к применению ИП. На протяжении десятилетий ИП широко используется в медицине благодаря своим иммуномодулирующим и противовирусным свойствам. Препарат является безопасным для медицинского применения и может использоваться более широко в качестве дополнительного метода в различных схемах иммунотерапии [42], в т. ч. в качестве комплексной терапии хронических ВЗОМТ, наряду с применением антибактериальных препаратов.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Геден Рихтер Фарма» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

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

Литература/References

- Ross J., Guaschino S., Cusini M., Jensen J. 2017 European guideline for the management of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS*. 2018;29(2):108–114. DOI: 10.1177/0956462417744099.
- Den Heijer C.D.J., Hoebe C.J.P.A., Driessen J.H.M. et al. Chlamydia trachomatis and the Risk of Pelvic Inflammatory Disease, Ectopic Pregnancy, and Female Infertility: A Retrospective Cohort Study Among Primary Care Patients. *Clin Infect Dis*. 2019;15:69(9):1517–1525. DOI: 10.1093/cid/ciz429.
- Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А. Заболеваемость всего населения России в 2017 году. (Электронный ресурс.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (дата обращения: 16.03.2021). [Polikarpov A.V., Alexandrova G.A., Golubev N.A. The incidence of the entire population of Russia in 2017. (Electronic resource.) URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskiy-sbornik-2017-god> (access date: 16.03.2021) (in Russ.)].
- Graesslin O., Verdon R., Raimond E. et al. Management of tubo-ovarian abscesses and complicated pelvic inflammatory disease: CNGOF and SPILF Pelvic Inflammatory Diseases Guidelines. *Gynecol Obstet Fertil Senol*. 2019;47(5):431–441. DOI: 10.1016/j.gofs.2019.03.011.
- Soper D.E. Pelvic inflammatory disease. *Obstetrics and Gynecology*. 2010;116(2 Pt 1):419–428. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181e92c54.

6. Savaris R.F., Fuhrich D.G., Duarte R.V. et al. Antibiotic therapy for pelvic inflammatory disease (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8:CD010285. DOI: 10.1002/14651858.CD010285.pub3.
7. Taylor-Robinson D., Jensen J.S., Svenstrup H., Stacey C.M. Difficulties experienced in defining the microbial cause of pelvic inflammatory disease. *Int J STD AIDS.* 2012;23(1):18–24. DOI: 10.1258/ijasa.2011.011066.
8. Curry A., Williams T., Penny M.L. Pelvic Inflammatory Disease: Diagnosis, Management, and Prevention. *Am Fam Physician.* 2019;15;100(6):357–364. PMID: 31524362.
9. Chappell C.A., Wiesenfeld H.C. Pathogenesis, diagnosis, and management of severe pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(4):893–903. DOI: 10.1097/GRF.0b013e3182714681.
10. Brunham R.C., Gottlieb S.L., Paavonen J. Pelvic Inflammatory Disease. *N Engl J Med.* 2015;372(21):2039–2048. DOI: 10.1056/NEJMra1411426.
11. Palomino D.C., Marti L.C. Chemokines and immunity. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(3):469–473. DOI: 10.1590/S1679-45082015RB3438.
12. Lehr S., Vier J., Häcker G., Kirschnek S. Activation of neutrophils by Chlamydia trachomatis-infected epithelial cells is modulated by the chlamydial plasmid. *Microbes Infect.* 2018;20(5):284–292. DOI: 10.1016/j.micinf.2018.02.007.
13. Faris R., Andersen S.E., McCullough A. et al. Chlamydia trachomatis Serovars Drive Differential Production of Proinflammatory Cytokines and Chemokines Depending on the Type of Cell Infected. *Front Cell Infect Microbiol.* 2019;26;9:399. DOI: 10.3389/fcimb.2019.00399.
14. Stephens R.S. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol.* 2003;11:44–51. DOI: 10.1016/s0966-842x (02) 00011-2.
15. Yang C., Briones M., Chiou J. et al. Chlamydia trachomatis Lipopolysaccharide Evades the Canonical and Noncanonical Inflammatory Pathways To Subvert Innate Immunity. *mBio.* 2019;23;10(2):e00595–19. DOI: 10.1128/mBio.00595-19.
16. Skerlev M., Čulav-Košćak I. Gonorrhoea: new challenges. *Clin Dermatol.* 2014;32(2):275–281. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2013.08.010.
17. Stevens J.S., Criss A.K. Pathogenesis of Neisseria gonorrhoeae in the female reproductive tract: neutrophilic host response, sustained infection, and clinical sequelae. *Curr Opin Hematol.* 2018;25(1):13–21. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000394.
18. Escobar A., Candia E., Reyes-Cerpa S. et al. Neisseria gonorrhoeae induces a tolerogenic phenotype in macrophages to modulate host immunity. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:127017. DOI: 10.1155/2013/127017.
19. Tsevat D.G., Wiesenfeld H.C., Parks C., Peipert J.F. Sexually transmitted diseases and infertility. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;216(1):1–9. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.08.008.
20. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2013;28(7):1809–1815. DOI: 10.1093/humrep/det096.
21. Taylor B.D., Darville T., Haggerty C.L. Does bacterial vaginosis cause pelvic inflammatory disease? *Sex Transm Dis.* 2013;40(2):117–122. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31827c5a5b.
22. Taylor-Robinson D., Boustouller Y.L. Damage to oviduct organ cultures by Gardnerella vaginalis. *Int J Exp Pathol.* 2011;92(4):260–265. DOI: 10.1111/j.1365-2613.2011.00768.x.
23. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One.* 2013;8(1):e53997. DOI: 10.1371/journal.pone.0053997.
24. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1899–1911. DOI: 10.1056/NEJMoa043802.
25. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician.* 2012;85(8):791–796. PMID: 22534388.
26. Majewska A., Lasek W., Janyst M., Mlynarczyk G. In vitro inhibition of HHV-1 replication by inosine pranobex and interferon- α . *Acta Pol Pharm.* 2016;73(3):637–644. PMID: 27476281.
27. Tobolska S., Terpilowska S., Jaroszewski J., Siwicki A.K. Genotoxicity and mutagenicity of inosine pranobex. *J Vet Res.* 2018;62(2):207–213. DOI: 10.2478/jvetres-2018-0030.
28. Tobolska S., Terpilowska S., Jaroszewski J., Siwicki A.K. Influence of inosine pranobex on cell viability in normal fibroblasts and liver cancer cells. *J Vet Res.* 2018;62(2):215–220. DOI: 10.2478/jvetres-2018-0031.
29. Sliva J., Pantartz C.N., Votava M. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases. *Adv Ther.* 2019;36(8):1878–1905. DOI: 10.1007/s12325-019-00995-6.
30. Majewska A., Lasek W., Janyst M., Mlynarczyk G. Inhibition of adenovirus multiplication by inosine pranobex and interferon α in vitro. *Cent Eur J Immunol.* 2015;40(4):395–399. DOI: 10.5114/ceji.2015.56960.
31. Lomnitzer R., Isoprinosine potentiation of human peripheral blood mononuclear cell response to mitogens: kinetics and effect on expression of the IL-2 receptor and the activity of interleukin 2. *J Clin Lab Immunol.* 1988;27: 91–96.
32. Nakamura T., Miyasaka N., Pope R.M. et al. Immunomodulation by isoprinosine: effects on in vitro immune functions of lymphocytes from humans with autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol.* 1983;52:67–74.
33. Singh H., Herndon D.N. Effect of isoprinosine on lymphocyte proliferation and natural killer cell activity following thermal injury. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1989;11:631–644. DOI: 10.3109/08923978909005391.
34. Lomnitzer R. Isoprinosine potentiation of human peripheral blood mononuclear cell response to mitogens: kinetics and effect on expression of the IL-2 receptor and the activity of interleukin 2. *J Clin Lab Immunol.* 1988;27:91–96.
35. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes. *Acta Pharm.* 2015;65(2):171–180. DOI: 10.1515/acph-2015-0015.
36. Nakamura T., Miyasaka N., Pope R.M. et al. Immunomodulation by isoprinosine: effects on in vitro immune functions of lymphocytes from humans with autoimmune diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1983;52:67–74.
37. Wiranowska-Stewart M., Hadden J.W. Effects of isoprinosine and NPT 15392 on interleukin-2 (IL-2) production. *Int. J. Immunopharmacol.* 1986;8:63–69. DOI: 10.1016/0192-0561 (86) 90074-3.
38. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprinosine affects serum cytokine levels in healthy adults. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30(4):223–228. DOI: 10.1089/jir.2009.0057.
39. Ahmed R.S., Newman A.S., O'Daly J. et al. Inosine acedoben dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: a clinical trial supporting anti-viral indications. *Int Immunopharmacol.* 2017;42:108–114. DOI: 10.1016/j.intimp.2016.11.023.
40. Diaz-Mitoma F., Turgonyi E., Kumar A. et al. Clinical improvement in chronic fatigue syndrome is associated with enhanced natural killer cell-mediated cytotoxicity: the results of a pilot study with Isoprinosine. *J Chronic Fatigue Syndr.* 2003;11(2):71–95. DOI: 10.1300/J092v11n02_06.
41. Majewska A., Lasek W., Przybylski M. et al. Interferon- α and inosine pranobex-mediated inhibition of replication of human RNA viruses in vitro. *Med Dosw Mikrobiol.* 2016;68(1):64–71. PMID: 28146624.
42. McCarthy M.T., Lin D., Soga T. et al. Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol.* 2020;50(1):130–137. DOI: 10.1002/eji.201847948.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Шадрова Полина Андреевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3721-1421.

Контактная информация: Шадрова Полина Андреевна, e-mail: shadrovapolina@hotmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 13.03.2021, поступила после рецензирования 02.04.2021, принята в печать 19.04.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

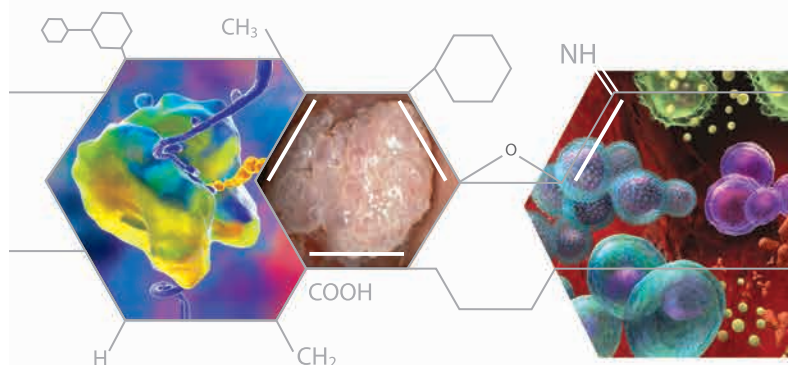
Yulia E. Dobrokhotova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.*

Polina A. Shadrova — *postgraduate student of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3721-1421.*

Contact information: Polina A. Shadrova, e-mail: shadrovapolina@hotmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 13.03.2021, revised 02.04.2021, accepted 19.04.2021.

ГРОПРИНОСИН®

Инозин пранобекс, таблетки 500 мг № 50



Инозин пранобекс в комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний^{2,3}

- Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов¹
- Снижает вероятность персистенции вирусов и частоту рецидивов^{2,3}
- Спектр иммуномодулирующего действия соответствует специфике иммунных нарушений при ВПЧ^{2,3}

1. Инструкция по применению препарата Гроприносин®. // 2. ЖЕНСКАЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ №2, 2013. С.И. Роговская, кафедра акушерства и гинекологии РМАПО, Москва. // 3. ВПЧ-инфекция: комбинированная терапия. Эффективные стратегии комбинированного лечения ВПЧ-ассоциированных генитальных заболеваний: информационный бюллетень / С.И. Роговская, А.В. Ледина, И.Д. Ипастова; под ред. В.Е. Радзинского. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2017. – 16 с.



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.

Тел.: +7 (495) 987-18-80 e-mail: GRFarma@g-richter.ru

Представительство ОАО «Геден Рихтер» (Венгрия) г. Москва

г. Москва, 119049, 4-й Добрынинский пер., д.8.

Тел.: +7 (495) 987-15-55 e-mail: centr@g-richter.ru www.g-richter.ru

Реклама

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-155-161

Физическое развитие и характеристика метаболической активности микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию кишечника

И.В. Вахлова¹, Г.В. Федотова¹, Л.Г. Боронина¹, Е.В. Саматова²¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия²ГАУЗ СО «ОДКБ», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить темпы роста и метаболическую активность микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни, находившихся на лечебном питании на основе полностью гидролизованных белков молочной сыворотки со среднецепочечными триглицеридами и нуклеотидами.

Материал и методы: проведено проспективное когортное исследование в двух группах наблюдения детей первого года жизни. Основную группу (ОГ) (n=37) составили дети, перенесшие в первые месяцы жизни оперативное лечение с резекцией части кишки; контрольную группу (КГ) (n=75) — дети I и II групп здоровья. Дети ОГ находились на искусственном вскармливании и в послеоперационном периоде до 12 мес. жизни получали лечебную смесь на основе полностью гидролизованных белков со среднецепочечными триглицеридами. В КГ часть детей находилась на грудном вскармливании, дети на искусственном и смешанном вскармливании получали базовые адаптированные смеси. У всех детей оценивали антенатальный и перинатальный анамнез, анализировали физическое развитие на протяжении всего первого года жизни и исследовали содержание короткоцепочечных жирных кислот в кале.

Результаты исследования: при сравнительном анализе у детей, перенесших оперативное вмешательство на кишечнике, выявлены темпы увеличения длины тела, сопоставимые со здоровыми детьми на протяжении всего первого года жизни. Отмечено стабильное нарастание количества детей со средней массой (SD от -1 до +1), достоверное снижение количества детей с пониженным питанием (SD от -1 до -2) к 12 мес. жизни. С возраста 6 мес. сформировалась группа детей с повышенным питанием (SD от +1 до +2). Особенностью метаболической активности микробиоты у оперированных детей были значимое нарастание содержания пропионовой кислоты в кале и тенденция к увеличению анаэробного индекса к году жизни.

Заключение: выявленная динамика физического развития является отражением адекватного нутритивного обеспечения на фоне восстановления функциональной способности кишечника к всасыванию и усвоению питательных веществ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети раннего возраста, лечебное питание, темпы физического развития, метаболическая активность кишечника.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Вахлова И.В., Федотова Г.В., Боронина Л.Г., Саматова Е.В. Физическое развитие и характеристика метаболической активности микробиоты у детей первого года жизни, перенесших резекцию кишечника. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):155–161. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-155-161.

Physical development and of gut microbiota in infants who experienced bowel resection within the first year of life

I.V. Vakhlova¹, G.V. Fedotova¹, L.G. Boronina¹, E.V. Samatova²¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the rate of growth and metabolic activity of gut microbiota in infants who experienced bowel resection within the first year of life and received specialized nutrition with extensive hydrolyzed whey proteins with medium-chain triglycerides and nucleotides.

Patients and Methods: prospective cohort study was conducted in two groups of infants. The study group included 37 infants with partial bowel resection within the first months of life. The control group included 75 healthy infants. Postoperatively, study group children were bottle-fed and received an infant formula (extensive hydrolyzed whey proteins with medium-chain triglycerides) till the age of 12 months. Some control group children were breast-fed while control group children on a mixed or formula feeding. In all children, antenatal and perinatal anamnesis and physical development within the first year of life were assessed. Additionally, the amounts of short-chain fatty acids in the stool were evaluated.

Results: the rate of growth in infants who experienced bowel surgery was similar to that of healthy infants within the first year of life. By the age of 12 months, steady increase in the proportion of infants with average weight (SD -1 to +1) and significant reduction in the proportion of infants with low weight (SD -1 to -2) were reported. A group of overweight infants (SD +1 to +2) emerged since the age of 6 months. The specifics of metabolic activity of gut microbiota in children after surgery were a significant increase in propionic acid amount in the stool and a trend to an increase in anaerobic index by the age of 12 months.

Conclusions: this growth pattern illustrates an adequate nutrition during the recovery of bowel functional activity and its ability to absorb and to uptake nutrients.

KEYWORDS: *infants, specialized nutrition, physical development rate, bowel metabolic activity.*

FOR CITATION: *Vakhlova I.V., Fedotova G.V., Boronina L.G., Samatova E.V. Physical development and of gut microbiota in infants who experienced bowel resection within the first year of life. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):155–161. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-155-161.*

ВВЕДЕНИЕ

Повышение качества выхаживания хирургических больных с пороками развития желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и осложнениями некротического энтероколита позволяет снизить послеоперационную летальность, что неизбежно приведет к увеличению числа пациентов, перенесших резекцию кишечника [1, 2]. Адекватное питание — один из решающих моментов в комплексе мероприятий по выхаживанию пациентов, прооперированных на кишечнике в первые месяцы жизни. Использование лечебных молочных смесей для энтерального питания у таких детей должно облегчать процессы всасывания и усвоения пищевого химуса благодаря особенностям их химического состава: они содержат все необходимые питательные вещества в виде продуктов ферментативного гидролиза; имеют определенную осмолярность (не более 295 мосмоль/л), предотвращающую развитие осмотической диареи и активную кислотность (рН 6,0–7,0), что создает в ЖКТ благоприятные условия для развития кишечной микробиоты [3]. По мнению исследователей, адсорбция азота из продукта на основе аминокислот несколько ниже, чем из продукта, содержащего пептиды. В связи с этим в качестве стартового продукта в энтеральном питании детей, перенесших резекцию кишечника, рекомендуется использовать смеси на основе гидролизата белка, предпочтительнее — сывороточного. Такие смеси содержат преимущественно пептиды и аминокислоты, при этом имеют низкую осмолярность [4].

Биологически полноценное питание обеспечивает не только нормальное функционирование органов пищеварительной системы, но и положительную динамику микробиологических показателей [5]. Роль микробиоты в физиологии и патологии ЖКТ ребенка чрезвычайно велика. Некоторые метаболиты, продуцируемые пробиотиками, например масляная кислота, являются важной энергетической субстанцией для эпителиоцитов [6]. Короткоцепочечные кислоты, продуцируемые микроорганизмами, оказывают стимулирующее действие на чувствительные рецепторы энтеральной нервной системы, регулирующие состояние микробно-тканевого комплекса слизистой оболочки кишечника. Недостаток короткоцепочечных жирных кислот (КЖК) или нарушение их состава изменяют функциональное состояние кишечной стенки и энтеральной нервной системы [7].

Цель исследования: оценить темпы роста и метаболическую активность микробиоты кишечника у детей, перенесших резекцию кишечника на первом году жизни, находившихся на лечебном питании на основе полностью гидролизованых белков молочной сыворотки со среднецепочечными триглицеридами и нуклеотидами.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на 112 детях первого года жизни. Согласно дизайну исследования сформировано две группы. Основную группу (ОГ) составили 37 детей, перенесших резекцию кишечника в первые ме-

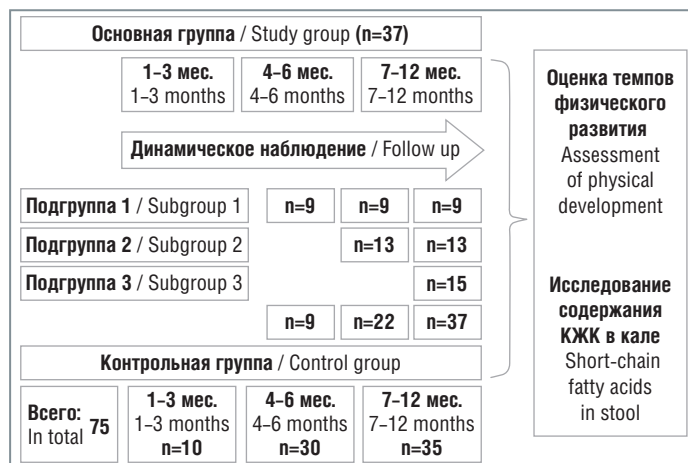


Рис. 1. Дизайн исследования

Fig. 1. Study design

сяцы жизни. **Критерии включения в ОГ:** оперативное лечение и резекция части кишечника в первые месяцы жизни, возраст от 1 до 12 мес. жизни, согласие родителей ребенка на участие в исследовании. Резекция части тонкого кишечника была проведена у 22 (59,5%) детей, резекция участка толстой кишки — у 15 (40,5%). Причиной оперативного вмешательства на тонкой кишке у 15 (68,2%) детей были врожденные пороки развития (ВПР) ЖКТ, у 7 (31,8%) — некротизирующий энтероколит. В структуре ВПР имелись следующие пороки: атрезия тощей кишки — 4 (26,7%) ребенка, гастрошизис — 2 (13,3%), заворот участка подвздошной кишки — 3 (20%), эмбриональная грыжа пупочного канатика — 1 (6,7%), атрезия подвздошной кишки — 2 (13,3%), множественные атрезии тонкой кишки — 4 (26,7%) ребенка. В 13 (86,6%) случаях ВПР ЖКТ были выявлены пренатально. Причиной резекции толстой кишки в 100% случаев была болезнь Гиршпрунга. В целом средний срок оперативного лечения у детей ОГ составил $17,7 \pm 4,4$ дня жизни, у детей, перенесших резекцию тонкой кишки, — $4,0 \pm 1,5$ дня, резекцию толстой кишки — $31,9 \pm 8,8$ дня. Однако в исследовании их включали на разных сроках: в возрасте 1–3 мес. включено 9 человек, 4–6 мес. — еще 13 детей и во втором полугодии жизни — 15 человек (рис. 1). Таким образом, для проведения анализа было сформировано 3 подгруппы: подгруппу 1 составили дети в возрасте 1–3 мес. (n=9); подгруппу 2 — дети в возрасте 3–6 мес. (n=22), подгруппу 3 — дети в возрасте 6–12 мес. жизни (n=37).

Все дети ОГ получали в качестве питания смесь на основе полностью гидролизованых белков молочной сыворотки со среднецепочечными триглицеридами и нуклеотидами (Нутрилон Пепти Гастро) с момента начала энтерального питания в послеоперационном периоде и на протяжении всего первого года жизни. Прикорм вводили начиная со второго полугодия жизни по индивидуальному графику с удлинением периода формирования толерантности к вводимому прикорму. Вводили злаковые прикормы: безмолочные, безглютеновые каши, овощные (монокомпонент-

ные пюре из кабачка, брокколи, цветной капусты, моркови, тыквы), мясные пюре (кролик, индейка, говядина, курица). Неадаптированные кисломолочные продукты рекомендовали к постепенному введению в рацион ребенка только после 12 мес. жизни. Частота стула в возрасте 1–3 мес. составила $4,4 \pm 0,5$; 4–6 мес. — $3,5 \pm 0,4$; 7–12 мес. — $2,4 \pm 0,2$ раза в сутки, что соответствует нормативным характеристикам стула у детей первого года жизни.

Контрольную группу (КГ) составили 75 детей в возрасте 1–12 мес. жизни, относящихся к I и II группам здоровья (см. рис. 1). *Критерии включения:* возраст от 1 до 12 мес., отсутствие жалоб со стороны ЖКТ, неприменение антибактериальных и пробиотических препаратов за 3 мес. до начала исследования. На грудном вскармливании находился 31 (41,3%) ребенок, на смешанном — 17 (22,7%) детей, на искусственном — 27 (36%). Дети, находившиеся на искусственном вскармливании, получали базовые адаптированные смеси. Все прикормы у детей КГ вводились согласно «Программе оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации» (2019 г.).

У всех детей оценивали антенатальный и перинатальный анамнез, анализировали физическое развитие на протяжении всего первого года жизни и исследовали содержание КЖК в кале.

Сведения об анамнезе и характере вскармливания получали из выписки из родильного дома, истории развития ребенка (форма 112/у). Оценку физического развития прово-

дили в соответствии с рекомендациями ВОЗ (<https://www.who.int/childgrowth/standards/ru>). Оценивали индексы: длина тела / возраст и масса тела / возраст. При интерпретации результатов руководствовались методическими рекомендациями «Оценка физического развития детей и подростков» [8]. Физическое развитие оценивали в возрастные периоды 1–3, 4–6 и 7–12 мес. жизни.

Исследование КЖК в кале проводили методом газожидкостной хроматографии по методике, предложенной М.Д. Ардатской и соавт. [9]. Определение КЖК с изомерами в фекалиях складывалось из двух этапов: процесса пробоподготовки и газожидкостного хроматографического анализа. Определяли продукты микробного метаболизма (маркеры): C_2 — уксусную кислоту; C_3 — пропионовую кислоту; iC_4 — изомаляновую кислоту; C_4 — масляную кислоту; iC_5 — изовалериановую кислоту; C_5 — валериановую кислоту; iC_6 — изокапроновую кислоту; C_6 — капроновую кислоту. Рассчитывали сумму кислот и анаэробный индекс (АИ). Идентификацию пиков на полученных хроматограммах проводили с использованием программного обеспечения «Хромос» (ЗАО «Химаналитсервис», Россия) [10].

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами и было утверждено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью пакета статистических программ Statistica, версия 10.0 (StatSoft Inc, США). Использо-

Таблица 1. Распределение детей основной и контрольной групп в соответствии с физическим развитием на первом году жизни

Table 1. Distribution of control group infants and study group infants by physical development within the first year of life

Физическое развитие Physical development	1–3 мес. / 1–3 months		4–6 мес. / 4–6 months		7–12 мес. / 7–12 months		p (χ^2 Пирсона Pearson's χ^2 test)
	ОГ / Study	КГ / Controls	ОГ / Study	КГ / Controls	ОГ / Study	КГ / Controls	
	1	2	3	4	5	6	
Рост, см / Height, cm							
Низкорослость (SD<-2) Short (SD<-2)	-	-	-	-	3 (8,1%)	-	$p_{5,6}=0,086$
Ниже среднего (SD от -1 до -2) Below average (SD -1 to -2)	5 (55,9%)	2 (20%)	11 (50%)	2 (6,7%)	12 (32,4%)	1 (2,9%)	$p_{1,2}=0,109$ $p_{3,4}=0,001$ $p_{5,6}=0,002$
Средний (SD -1 до +1) Average (SD от -1 to +1)	4 (44,4%)	6 (60%)	5 (22,7%)	26 (86,7%)	21 (56,8%)	32 (91,4%)	$p_{1,2}=0,498$ $p_{3,4}=0,001$ $p_{5,6}=0,001$
Выше среднего (SD от +1 до +2) More than average (SD +1 to +2)	-	2 (20%)	6 (27,3%)	2 (6,7%)	1 (2,7%)	2 (5,7%)	$p_{1,2}=0,157$ $p_{3,4}=0,042$ $p_{5,6}=0,523$
Масса тела, кг / Weight, kg							
Недостаточность питания (SD<-2) Malnutrition (SD<-2)	1 (11,1%)	-	3 (13,6%)	-	4 (10,8%)	-	$p_{1,2}=0,279$ $p_{3,4}=0,038$ $p_{5,6}=0,046$
Пониженное питание (SD от -1 до -2) / Low (SD -1 to -2)	5 (55,6%)	1 (10%)	4 (18,2%)	3 (10%)	7 (18,9%)	1 (2,9%)	$p_{1,2}=0,033$ $p_{3,4}=0,394$ $p_{5,6}=0,031$
Средняя масса (SD от -1 до +1) Average (SD -1 to +1)	3 (33,3%)	5 (50%)	11 (50,0%)	22 (73,3%)	25 (67,6%)	24 (68,6%)	$p_{1,2}=0,463$ $p_{3,4}=0,085$ $p_{5,6}=0,928$
Повышенное питание (SD от +1 до +2) / Overweight (SD +1 to +2)	-	4 (40%)	4 (18,2%)	5 (16,7%)	1 (2,7%)	10 (28,5%)	$p_{1,2}=0,033$ $p_{3,4}=0,887$ $p_{5,6}=0,003$

ли методы описательной статистики для анализа переменных с нормальным распределением (среднее значение (M), стандартное отклонение (σ), минимальное и максимальное значения) и непараметрических переменных (медиана Me, 25-й и 75-й процентиля). Сравнительный анализ для параметрических переменных проводили с использованием критерия Стьюдента, для непараметрических независимых переменных — критерия Манна — Уитни, зависимых переменных — критерия Вилкоксона, для качественных данных — критерия χ² Пирсона, точного двустороннего критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при p ≤ 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительной оценке антенатального и перинатального анамнеза детей выявлено, что у матерей ОГ в сравнении с матерями КГ достоверно чаще беременность протекала на фоне гестоза (97,3% против 81,3%, p ≤ 0,02) и хронической фетоплацентарной недостаточности (ХФПН) (37,8% против 17,3%, p ≤ 0,001). Средний срок гестации у детей, перенесших резекцию кишечника, был ниже, чем в КГ, — 35,9 ± 0,6 нед. и 38,4 ± 0,1 нед. соответственно (p ≤ 0,05). Этим объясняется высокая доля (37,8%) недоношенных детей в ОГ. Дети, перенесшие оперативное лечение, значимо чаще были рождены путем кесарева сечения, чем дети КГ (соответственно в 72,9%

и 28% наблюдений, p < 0,01). Антропометрические показатели при рождении также были достоверно ниже в ОГ, чем в КГ: масса тела при рождении — 2606,59 ± 951,28 г и 3292,3 ± 443,34 г (p ≤ 0,01), длина тела — 47,13 ± 6,42 см и 52,4 ± 2,24 см (p ≤ 0,01) соответственно.

Оценка физического развития в возрасте 1–3 мес. выявила, что по показателю роста дети наблюдаемых групп были сопоставимы (табл. 1). Достоверных различий в числе детей со средним ростом (SD от -1 до +1) в ОГ и КГ не было (соответственно 44,4% и 60%). Более половины (55,9%) детей, перенесших оперативное лечение, имели рост ниже среднего (SD от -1 до -2), в КГ этот показатель составил лишь 20%. Рост выше среднего (SD от +1 до +2) был зафиксирован только в КГ (20%). В возрасте 4–6 мес. отмечалось достоверное преобладание детей среднего роста в КГ по сравнению с ОГ — 86,7% и 22,7% (p ≤ 0,001) соответственно. Заслуживает внимания тот факт, что практически треть (27,3%) детей, перенесших резекцию кишечника, имели рост выше среднего и по этому показателю опережали детей в КГ (p = 0,042). Однако при этом в ОГ сохранялось значимое преобладание детей с ростом ниже среднего — соответственно 50% и 6,7% (p ≤ 0,001). К концу года жизни сохранялась та же закономерность: дети со средним ростом преобладали в КГ (p ≤ 0,001), дети с ростом ниже среднего — в ОГ (p = 0,002). Количество детей с ростом выше среднего в группах наблюдения было сопоставимо.

Таблица 2. Физическое развитие детей первого года жизни, перенесших резекцию кишечника

Table 2. Physical development of infants who experiences bowel surgery

Физическое развитие Physical development	3 мес. 3 months	6 мес. 6 months	12 мес. 12 months	p Критерий Пирсона χ ² Pearson's χ ² test	p Точный критерий Фишера Fisher's exact test
	1	2	3		
Рост, см / Height, cm					
Низкорослость (SD < -2) Short (SD < -2)	-	-	3 (8,1%)	p _{1,3} =0,377 p _{2,3} =0,171	p _{1,3} =1,00 p _{2,3} =0,29
Ниже среднего (SD от -1 до -2) Below average (SD -1 to -2)	5 (55,6%)	11 (50,0%)	12 (32,4%)	p _{1,2} =0,779 p _{1,3} =0,19 p _{2,3} =0,181	p _{1,2} =1,00 p _{1,3} =0,25 -
Средний (SD от -1 до +1) Average (SD -1 to +1)	4 (44,4%)	5 (22,7%)	21 (56,8%)	p _{1,2} =0,227 p _{1,3} =0,501 p _{2,3} =0,011	p _{1,2} =0,38 p _{1,3} =0,71 p _{2,3} =0,01
Выше среднего (SD от +1 до +2) More than average (SD +1 to +2)	-	6 (27,3%)	1 (2,7%)	p _{1,2} =0,082 p _{1,3} =0,619 p _{2,3} =0,005	p _{1,2} =0,14 p _{1,3} =1,00 p _{2,3} =0,01
Масса тела, кг / Weight, kg					
Недостаточность питания (SD < -2) Malnutrition (SD < -2)	1 (11,1%)	3 (13,6%)	4 (10,8%)	p _{1,2} =0,850 p _{1,3} =0,980 p _{2,3} =0,746	p _{1,2} =1,00 p _{1,3} =1,00 p _{2,3} =1,00
Пониженное питание (SD от -1 до -2) Low (SD -1 to -2)	5 (55,6%)	4 (18,2%)	7 (18,9%)	p _{1,2} =0,038 p _{1,3} =0,025 p _{2,3} =0,944	p _{1,2} =0,08 p _{1,3} =0,04 p _{2,3} =1,00
Средняя масса (SD от -1 до +1) Average (SD -1 to +1)	3 (33,3%)	11 (50,0%)	25 (67,6%)	p _{1,2} =0,398 p _{1,3} =0,060 p _{2,3} =0,181	p _{1,2} =0,46 p _{1,3} =0,12 -
Повышенное питание (SD от +1 до +2) Overweight (SD +1 to +2)	-	4 (18,2%)	1 (2,7%)	p _{1,2} =0,171 p _{1,3} =0,619 p _{2,3} =0,03	p _{1,2} =0,29 p _{1,3} =1,00 p _{2,3} =0,06

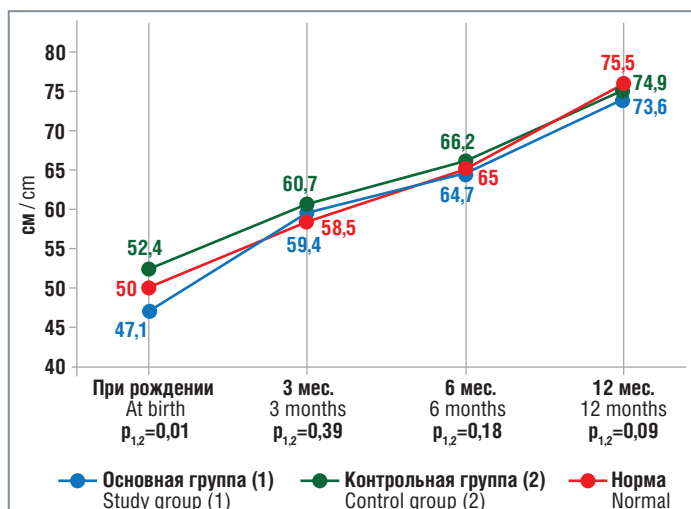


Рис. 2. Динамика роста на протяжении периода наблюдения

Fig. 2. Growth pattern during follow-up

Среднюю массу (SD от -1 до +1) в возрасте 1–3 мес. в ОГ имели лишь треть (33,3%) детей против 50% в КГ при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий. При этом половина детей ОГ имели пониженное питание (SD от -1 до -2), что было существенно выше, чем в КГ (55,6% и 10% соответственно, $p=0,033$).

Следует отметить, что 11,1% прооперированных детей имели недостаточность питания ($SD \leq -2$), а дети с повышенным питанием преобладали среди здоровых детей. В возрасте 4–6 мес. группы различались только по количеству детей с недостаточностью питания ($SD \leq -2$), которых статистически значимо больше было среди прооперированных ($p=0,038$). К концу первого года жизни по показателю средней массы тела ОГ и КГ были сопоставимы (67,6% и 68,6% соответственно). Одновременно с этим в ОГ отмечалось достоверное преобладание детей с недостаточностью питания и с пониженным питанием. Дети с повышенным питанием встречались чаще в КГ ($p=0,003$). На протяжении всего периода наблюдения высокоскорослых детей и детей с ожирением в группах наблюдения выявлено не было (см. табл. 1).

Динамическая оценка физического развития в ОГ на протяжении периода наблюдения (табл. 2) выявила, что количество детей со средним ростом увеличивалось и к концу года достигло 56,8%, что было обусловлено переходом детей из группы с ростом ниже среднего SD: от -1 до -2, которая уменьшилась с 55,6% до 32,4%, и из группы с ростом выше среднего, в которой отмечалось значимое снижение с 27,3% в 6 мес. до 2,7% в 12 мес. ($p=0,005$). Данная динамика отражает гармонизацию роста у наблюдаемых детей к концу первого года жизни.

Количество детей со средней массой тела имело тенденцию к увеличению к концу первого года жизни (до 67,6%); количество детей с недостаточностью питания являлось стабильным на протяжении всего периода наблюдения и составляло в 3, 6 и 12 мес. соответственно 11,1, 13,6, 10,8%; доля детей с пониженным питанием в возрасте 3 мес. составила 55,6%, статистически значимо снизившись к 6-му месяцу и сохранившись на этом уровне до конца наблюдения. Интересен факт, что в возрасте 6 мес. 18,2% детей имели повышенное питание и к 12 мес. отмечалась лишь тенденция к уменьшению их числа.

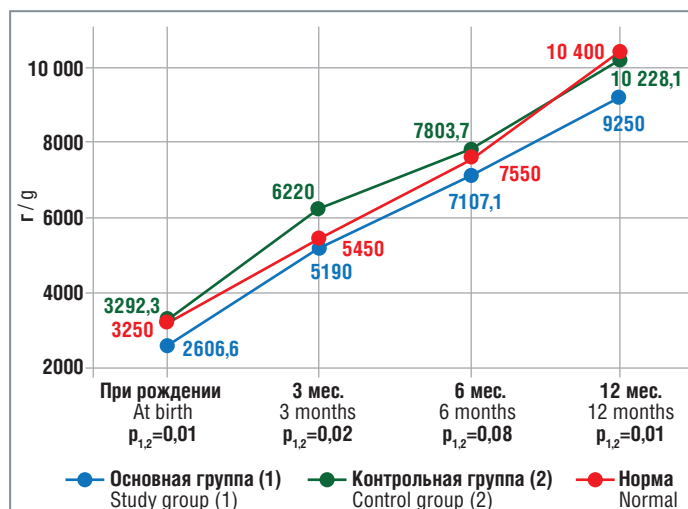


Рис. 3. Динамика массы тела на протяжении периода наблюдения

Fig. 3. Changes in body weight during follow-up

Сопоставление показателей роста (длины) и массы тела в ОГ и КГ в динамике на первом году жизни демонстрировало отсутствие достоверных различий по длине тела: в 3 мес. — $59,4 \pm 3,4$ см и $60,7 \pm 2,8$ см, в 6 мес. — $64,7 \pm 5,3$ см и $66,2 \pm 2,5$ см, в 12 мес. — $73,6 \pm 0,6$ см и $74,9 \pm 2,7$ см соответственно (рис. 2). При этом показатели массы тела обнаруживали достоверно более низкие прибавки в 3 мес. и 12 мес. жизни в ОГ: в 3 мес. масса тела составила $5190 \pm 887,4$ г и $6220 \pm 897,7$ г ($p=0,02$), в 6 мес. — $7107,1 \pm 1939,6$ г и $7803,7 \pm 8050,2$ г ($p=0,08$), в 12 мес. — $9950 \pm 1348,3$ г и $10228,1 \pm 438,32$ г ($p=0,01$) (рис. 3). Таким образом, несмотря на достоверные различия при рождении, дети, перенесшие оперативное лечение, к концу первого года жизни имели сопоставимые со здоровыми детьми показатели длины тела, что может свидетельствовать об адекватном процессе ассимиляции питательных веществ в кишечнике.

Сравнительное исследование содержания КЖК в кале на протяжении первого года жизни у детей ОГ и КГ выявило отсутствие различий в содержании C_2 , C_3 и в АИ. Определено статистически значимое снижение C_4 у детей, перенесших резекцию кишечника, в сравнении со здоровыми детьми во втором полугодии жизни. Данный факт можно расценить как маркер сохраняющегося воспалительного процесса в кишечнике после перенесенного оперативного вмешательства [11]. Следует отметить, что суммарное содержание кислот в кале было достоверно выше у детей ОГ в сравнении с детьми КГ в возрасте 1–3 мес. и во втором полугодии жизни, что свидетельствует об активном заселении, размножении и видовом разнообразии микробиоты кишечника (табл. 3).

Сравнительное содержание КЖК в кале у детей ОГ в зависимости от возраста на первом году жизни («поперечные срезы») выявило сопоставимость результатов по уровню C_2 , C_4 и суммы кислот, что можно расценить как признак стабильности микробиоты кишечника. Статистически значимые различия были выявлены только по уровню C_3 , который был выше у детей второго полугодия жизни. Отмечалась тенденция к нарастанию АИ к концу первого года жизни (см. табл. 3). Можно предположить, что данный факт отражает активность анаэробной флоры

Таблица 3. Содержание КЖК в кале у детей основной и контрольной групп в динамике**Table 3.** Changes in the amount of short-chain fatty acids in the stool of control group children and study group children

Показатель Parameter	1–3 мес. / 1–3 months		4–6 мес. / 4–6 months		7–12 мес. / 7–12 months		p
	ОГ / Study	КГ / Controls	ОГ / Study	КГ / Controls	ОГ / Study	КГ / Controls	
	1	2	3	4	5	6	
C₂, мг/г / C₂, mg/g							
Me [25–75%]	0,844 [0,809–0,924]	0,878 [0,777–0,936]	0,786 [0,746–0,905]	0,837 [0,710–0,935]	0,767 [0,638–0,876]	0,728 [0,655–0,809]	p _{1,2} =0,142 p _{3,4} =0,713 p _{5,6} =0,358
min	0,500	0,001	0,672	0,584	0,468	0,344	
max	0,990	0,998	0,995	0,996	0,999	0,993	
C₃, мг/г / C₃, mg/g							
Me [25–75%]	0,126 [0,056–0,142]	0,076 [0,019–0,123]	0,061 [0,009–0,145]	0,094 [0,043–0,158]	0,113 [0,066–0,286]	0,139 [0,079–0,190]	p _{1,2} =0,803 p _{3,4} =0,218 p _{5,6} =0,309 p _{3,5} =0,006
min	0,005	0,001	0,001	0,001	0,001	0,001	
max	0,325	0,999	0,206	0,349	0,425	0,353	
C₄, мг/г / C₄, mg/g							
Me [25–75%]	0,019 [0,013–0,064]	0,033 [0,015–0,071]	0,083 [0,037–0,122]	0,049 [0,014–0,149]	0,061 [0,032–0,093]	0,089 [0,050–0,157]	p _{1,2} =0,612 p _{3,4} =0,456 p _{5,6} =0,001
min	0,003	0,001	0,002	0,002	0,001	0,002	
max	0,175	0,998	0,243	0,290	0,259	0,655	
Суммарное содержание кислот, мг/г / Total amount of acids, mg/g							
Me [25–75%]	15,348 [3,038–41,725]	7,179 [2,868–14,686]	17,739 [7,702–36,606]	3,197 [1,394–11,557]	18,386 [11,586–28,723]	8,732 [3,433–18,717]	p _{1,2} =0,002 p _{3,4} =0,092 p _{5,6} =0,002
min	0,408	1,282	0,222	0,122	0,401	1,314	
max	59,725	61,754	640,051	114,846	158,453	56,357	
Анаэробный индекс / Anaerobic index							
Me [25–75%]	0,185 [0,081–0,234]	0,138 [0,067–0,286]	0,273 [0,104–0,339]	0,195 [0,068–0,406]	0,303 [0,141–0,567]	0,374 [0,235–0,502]	p _{1,2} =0,999 p _{3,4} =0,625 p _{5,6} =0,606 p _{3,5} =0,055
min	0,001	0,001	0,005	0,004	0,001	0,006	
max	0,999	1,937	0,487	0,710	1,139	1,899	

Примечание. Сравнение показателей между группами проводили с использованием критерия Вилкоксона, в ОГ на разных сроках наблюдения — критерия Манна — Уитни.

Note. Intragroup comparison was performed using Wilcoxon's signed-rank test. Study group parameters in various periods were compared using Mann-Whitney U test.

у детей после длительного курса антибактериальной терапии в послеоперационном периоде.

Выводы

1. Дети, родившиеся с ВПР ЖКТ, перенесшие некротизирующий энтероколит, имели значимо более неблагоприятное течение антенатального и перинатального периодов (гестоз и ХФПН у матери, недоношенность, оперативное родоразрешение), способное повлиять на темпы роста и развития в последующие периоды онтогенеза.
2. Дети, перенесшие оперативное лечение и получавшие лечебное питание на основе полностью гидролизованных белков молочной сыворотки со среднецепочечными триглицеридами, к концу первого года жизни имели сопоставимые показатели

- физического развития с детьми I и II групп здоровья по показателю роста (длины тела). При этом количество детей с пониженным питанием значимо снижалось к концу года, а в возрасте 6 мес. появились дети с повышенным питанием (18,2%). Выявленная динамика физического развития отражает адекватное нутритивное обеспечение на фоне восстановления функциональной способности кишечника к всасыванию и усвоению питательных веществ.
3. Метаболическая активность микробиоты кишечника у детей, перенесших оперативное лечение и получавших лечебное питание, в целом существенно не отличалась от таковой у здоровых детей на протяжении первого года жизни, характеризовалась стабильным уровнем АИ — интегрального показателя соотношения аэробных и анаэробных процессов в кишечнике.

Благодарность

Редакция благодарит ООО «Нутриция» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgment

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

Литература

1. Сухотник И.Г. Синдром короткой кишки у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2017;3:99–116.
2. Buchman A.L., Scolapio J., Fryer J. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124:1105–1110. DOI: 10.1053/gast.2003.50139a.
3. Антипова Т.А., Фелик С.В., Симоненко С.В., Коробейникова Т.В. Детские молочные продукты для энтерального питания. Аграрно-пищевые инновации. 2018;2:63–67.
4. Мухина Ю.Г., Чубарова А.И., Смирнов А.Н. Рабочий протокол нутритивной поддержки новорожденных детей с хирургическими заболеваниями кишечника. Вопросы практической педиатрии. 2007;2(3):33–45.
5. Аманжалова З.Д., Пушкарева Е.И., Альжапарова К.Т. и др. Вскармливание смесью «Нутрилон Пепти ТСЦ» (Нутриция, Голландия) глубоко недоношенных детей: описание клинических случаев. Вопросы детской диетологии. 2005;3:54–56.
6. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):451S–455S3.
7. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.
8. Петеркова В.А., Нагаева Е.В., Ширияева Т.Ю. Оценка физического развития детей и подростков. Методические рекомендации. М.; 2017.
9. Ардатская М.Д., Минушкин О.Н. Дисбактериоз кишечника: эволюция взглядов. Современные принципы диагностики и фармакологической коррекции. *Consilium medicum. Гастроэнтерология*. 2006;2:4–18.
10. Иконников Н.С., Ардатская М.Д., Бабин В.Н. и др. Патент на изобретение РФ № 2145511 от 09.04.1999 «Способ разделения смеси жирных кислот фракции C2–C7 методом газожидкостной хроматографии».
11. Бельмер С.В., Ардатская М.Д., Акопян А.Н. Короткоцепочечные жирные кислоты в лечении функциональных заболеваний кишечника у детей. Теоретическое обоснование и практическое применение. М.: Форте Принт; 2015.

References

1. Sukhotnik I.G. Short bowel syndrome in children. *Russian Bulletin of Pediatric Surgery, Anesthesiology and Reanimatology*. 2017;3:99–116 (in Russ.).
2. Buchman A.L., Scolapio J., Fryer J. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: short bowel syndrome and intestinal transplantation. *Gastroenterology*. 2003;124:1105–1110. DOI: 10.1053/gast.2003.50139a.
3. Antipova T.A., Felik S.V., Simonenko S.V., Korobeynikova T.V. Children's dairy products for enteral nutrition. *Agricultural and food innovations*. 2018;2:63–67 (in Russ.).
4. Mukhina Yu.G., Chubarova A.I., Smirnov A.N. Working protocol of nutritional support for newborns with surgical intestinal diseases. *Problems of Practical Pediatrics*. 2007;2(3):33–45 (in Russ.).
5. Amanzhalova Z.D., Pushkareva E.I., Alzhaparova K.T. et al. Feeding deeply premature babies with the Nutrilon Pepti TCS mixture (Nutricia, Holland): a description of clinical cases. *Problems of Pediatric Dietetics*. 2005;3:54–56 (in Russ.).
6. Wollowski I., Rechkemmer G., Pool-Zobel B.L. Protective role of probiotics and prebiotics in colon cancer. *Am J Clin Nutr*. 2001;73(2 Suppl):451S–455S3.
7. Drossman D.A. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130(5):1377–1390. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.03.008.

8. Peterkova V.A., Nagaeva E.V., Shiryayeva T. Yu. Assessment of the physical development of children and adolescents. *Methodical recommendations*. M.; 2017 (in Russ.).
9. Ardatskaya M.D., Minushkin O.N. Intestinal dysbiosis: evolution of views. *Modern principles of diagnosis and pharmacological correction. Consilium medicum. Gastroenterology*. 2006;2:4–18 (in Russ.).
10. Ikonnikov N.S., Ardatskaya M.D., Babin V.N. and others. Patent for invention of the Russian Federation No. 2145511 dated 09.04.1999 "Method for separating a mixture of fatty acids of the C2–C7 fraction by gas-liquid chromatography" (in Russ.).
11. Belmer S.V., Ardatskaya M.D., Akopyan A.N. Short-chain fatty acids in the treatment of functional bowel diseases in children. *Theoretical justification and practical application*. M.: Forte Print; 2015 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Вахлова Ирина Вениаминовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-5274-4699.

Федотова Галина Викторовна — ассистент кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0000-0001-7886-5491.

Боронина Любовь Григорьевна — д.м.н., профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России; 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 3; ORCID iD 0000-0003-0152-962X.

Саматова Елена Валерьевна — к.м.н., врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0003-3154-6201.

Контактная информация: Федотова Галина Викторовна, e-mail: Tichcovagala@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 22.03.2021, поступила после рецензирования 12.04.2021, принята в печать 29.04.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina V. Vakhlova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University; 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5274-4699.*

Galina V. Fedotova — *Assistant of the Department of Hospital Pediatrics, Ural State Medical University; 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7886-5491.*

Lubov G. Boronina — *Doct. of Sci. (Med.), professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics & Bacteriology, Ural State Medical University; 3, Repina str., Yekaterinburg, 620028, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0152-962X.*

Elena V. Samatova — *Cand. of Sci. (Med.), bacteriologist of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3154-6201.*

Contact information: Galina V. Fedotova, e-mail: Tichcovagala@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 22.03.2021, revised 12.04.2021, accepted 29.04.2021.



Nutrilon® Пепти Гастро

Доказанное разрешение кожных
и гастроинтестинальных симптомов
аллергии к белкам коровьего молока¹



МИНИМАЛЬНАЯ ОСТАТОЧНАЯ АЛЛЕРГЕННОСТЬ
БЕЛКОВОГО КОМПОНЕНТА ЗА СЧЕТ ГЛУБОКОГО
ГИДРОЛИЗА

20% - свободные аминокислоты
80% - короткоцепочечные пептиды



ЛЕГКОЕ ВСАСЫВАНИЕ ЧЕРЕЗ ПОВРЕЖДЕННУЮ СЛИЗИСТУЮ ОБОЛОЧКУ
КИШЕЧНИКА

Среднецепочечные триглицериды (50% жиров)



ХОРОШЕЕ УСВОЕНИЕ ПРИ ВТОРИЧНОЙ ЛАКТАЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ,
СОПРОВОЖДАЮЩЕЙ ПИЩЕВУЮ АЛЛЕРГИЮ

Без добавления лактозы



Грудное молоко является лучшим питанием для здорового роста и развития малыша. Врачу следует объяснить матери преимущества грудного вскармливания, обучить способам сохранения лактации, а также предупредить, что перед применением смеси необходимо проконсультироваться с врачом.

1. Verwimp J. et al. Symptomatology And growth in infants with cow's milk protein intolerance using two different whey-protein hydrolysate based Formulas in a Primary Health Care setting. European Journal of Clinical Nutrition. 1995; 49, Suppl. 1, S. 39-48.

ТОЛЬКО ДЛЯ РАБОТНИКОВ СИСТЕМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-162-167

Ренальные опухоли у детей и подростков (первичная диагностика по данным пилотного исследования)

Е.А. Караваева¹, Т.Е. Таранушенко², А.В. Моргун², М.В. Борисова¹, Т.Г. Кадричева¹,
Т.И. Булава¹, Н.А. Гончар¹, Е.А. Гусейнова¹

¹КГБУЗ КККЦОМД, Красноярск, Россия

²ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России,
Красноярск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить выявляемость, эпидемиологию ренальных опухолей в детской популяции Красноярского края и уточнить отдельные особенности опухоли на этапе первичной диагностики.

Материал и методы: проведено ретроспективное поисковое (пилотное) динамическое одноцентровое исследование. Проанализирована выборка (46 больных с ренальными опухолями), которая включила всех детей и подростков, поступивших на обследование и лечение в онкогематологическое отделение в период с 2011 по 2019 г. Сведения получены из госпитального регистра.

Результаты исследования: на долю ренальных опухолей в структуре онкогематологической патологии, впервые диагностированной в детском возрасте, приходится 6,4%. Первичная заболеваемость ренальными опухолями у детей за 9-летний период наблюдения составила в среднем 0,87 на 100 тыс. детского населения с чередованием периодов подъема и снижения выявляемости рассматриваемой патологии. В структуре онкогематологических заболеваний у детей данного региона опухоли почек занимают 4-е место. Средний возраст заболевших детей составил 4,1±0,5 года. Гендерных различий в структуре заболевших не обнаружено. На догоспитальном этапе наличие опухоли заподозрено у 24 (52%) детей. Самыми частыми жалобами были абдоминальные боли — у 34 (74%) пациентов, увеличение размеров живота — у 30 (65%). По результатам гистологического исследования подавляющее большинство ренальных опухолей оказались нефробластомами (40 из 46 случаев). Распределение пациентов по группам прогностического риска (вероятность рецидива и/или другого неблагоприятного исхода) показало, что большинство составили пациенты промежуточного — 25 (54%) человек и высокого — 19 (42%) человек — риска.

Заключение: полученные результаты свидетельствуют о необходимости более пристального внимания педиатров к детям с рассматриваемой патологией на этапе первичного обращения (онкологическая настороженность в отношении детей с абдоминальными болями и увеличенными размерами живота) для сокращения сроков установления диагноза, а также расширения использования ультразвукового скрининга почек (как при диспансеризации детей, так и при подозрении на опухоли почек).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: нефробластома, опухоль Вильмса, ренальные опухоли, дети, эпидемиология, встречаемость, первичная диагностика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Караваева Е.А., Таранушенко Т.Е., Моргун А.В. и др. Ренальные опухоли у детей и подростков (первичная диагностика по данным пилотного исследования). РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):162–167. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-162-167.

Renal tumors in children and adolescents (primary diagnostics based on a pilot study)

Е.А. Karavaeva¹, Т.Е. Taranushenko², А.В. Morgun², М.В. Borisova¹, Т.Г. Kadricheva¹, Т.И. Bulava¹,
Н.А. Gonchar¹, Е.А. Guseynova¹

¹Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare, Krasnoyarsk,
Russian Federation

²Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk,
Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the rate of detection and epidemiology of renal tumors in children of the Krasnoyarsk Krai and to specify some tumor characteristics during primary diagnostics.

Patients and Methods: retrospective exploratory (pilot) dynamic single-center study was conducted. A group of 46 children and adolescents with renal tumors who were admitted to the Department of Hematological Malignancies for examinations and treatment in 2011–2019. All data were obtained from hospital register.

Results: renal tumors account for 6.4% of hematological malignancies first diagnosed in children. 9-year primary incidence of renal tumors in children was, on average, 0.87 per 100,000 children, alternating between the increase and decrease in the detection rate. Renal tumors rank 4th among hematological malignancies in the Krasnoyarsk Krai children. The mean age was 4.1±0.5 years. No gender differences were revealed. In a pre-hospital setting, renal tumors were suspected in 24 children (52%). The most common complaints were abdominal pains (34 patients, 74%) and enlarged abdomen (30 patients, 65%). Most renal tumors (40 out of 46)

were nephroblastoma as demonstrated by histology. The distribution by prognostic risk (the likelihood of recurrence and/or other unfavorable outcome) has shown that most patients have intermediate ($n=25$, 54%) or high ($n=19$, 42%) risk.

Conclusions: our findings illustrate that children with renal tumors require more attention of pediatricians in a pre-hospital setting (cancer vigilance about abdominal pains and enlarged abdomen in children) to reduce the time to diagnosis and to increase the use of renal ultrasound during checkups or in suspicious renal tumors.

KEYWORDS: nephroblastoma, Wilms tumor, renal tumors, children, epidemiology, prevalence, primary diagnostics.

FOR CITATION: Karavaeva E.A., Taranushenko T.E., Morgun A.V. et al. Renal tumors in children and adolescents (primary diagnostics based on a pilot study). *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2021;4(2):162–167. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-162-167.

ВВЕДЕНИЕ

В структуре злокачественных заболеваний у детей опухоли почек занимают 4-е место, уступая гемобластомам, новообразованиям ЦНС и лимфомам, и составляют 5,5–7,0% от всех злокачественных опухолей детского возраста [1]. В Российской Федерации, при общей первичной онкологической заболеваемости приблизительно 15 на 100 тыс. детского населения в год, выявляемость нефробластом (опухоль Вильмса, ОВ) составляет от 0,4 до 1,0 на 100 тыс. детского населения (в среднем 0,6 на 100 тыс.) [2]. Средний показатель заболеваемости опухолями почек у детей в таких странах, как Финляндия, Швеция, США, Австралия, Италия, Голландия и Великобритания, достигает 0,7 на 100 тыс. детей в год. При этом наибольший показатель заболеваемости регистрируют в Финляндии (0,95 на 100 тыс.), наименьший — в Великобритании (0,51 на 100 тыс.) [3–5].

В мировой практике накоплен огромный опыт лечения ренальных опухолей у детей в целом и нефробластом в частности. Показатели эффективности лечения ренальных опухолей во всем мире свидетельствуют о значительных успехах терапии и улучшении прогноза, что во многом происходит благодаря тесному сотрудничеству многопрофильных команд различных стран. Для многих стран исследования Международного общества педиатрической онкологии (SIOP) стали ключом к развитию стратегий лечения. Так, в Северной Америке большие достижения в изучении ОВ принадлежат Национальной исследовательской группе (NWTSG). Другие зарубежные коллективы, такие как Исследовательская организация Великобритании по изучению рака у детей (UKCCSG) и Исследовательская ассоциация Бразилии по изучению опухоли Вильмса, также внесли большой вклад в изучение научных и практических аспектов нефробластом в детском возрасте [1]. По современному общепризнанному мнению, наилучшие результаты дает мультимодальный подход, включающий хирургическое вмешательство, химиотерапию и облучение.

Опухоль Вильмса (нефробластома) названа по фамилии немецкого хирурга Макса Вильмса, впервые описавшего заболевание в конце XVIII в. Точные причины возникновения ОВ не установлены. Большинство исследователей считают, что опухоль возникает из аномально пролиферирующей метанефрогенной бластемы, и обозначают ее терминами «персистирование нефрогенной бластемы» или «нефрогенные остатки» (в англоязычной литературе: nephrogenic rests) [6, 7].

Большинство авторов указывают на выявление опухоли преимущественно в возрастной группе 0–4 года без существенных различий заболеваемости в зависимости от пола [8, 9].

Нефробластома — это врожденная эмбриональная злокачественная опухоль почки, гистологическая картина которой чрезвычайно разнообразна. Классическая нефробластома микроскопически представляет собой соче-

тание трех клеточных типов: бластемного, стромального и эпителиального. Каждый клеточный тип может быть представлен в разной степени или вовсе отсутствовать. Выраженность каждого гистологического признака имеет различное прогностическое значение [10, 11]. Обычно ОВ возникает спорадически, в 2% наблюдений она имеет семейный характер. Билатеральная нефробластома регистрируется в 4–10% случаев среди всех нефробластом у детей [12].

Опухоль Вильмса нередко сочетается с врожденными аномалиями развития, а также может быть составной частью генетического синдрома, предрасполагающего к развитию нефробластомы. В 12–15% случаев дети с ОВ имеют пороки развития мочеполового тракта, которых описано свыше 50 вариантов (гипоплазии, дистопии, аномалия формы, отсутствие или удвоение почки, пороки расположения сосудов, гипогонадизм и т. д.). Высокий (>20%) риск развития ОВ имеют пациенты с некоторыми WT1-ассоциированными синдромами (включая WAGR и синдром Дениса — Драша), синдромом Перлмана, мозаичной перемежающейся анеуплоидией и анемией Фанкони с биаллельной BRCA2-мутацией [13].

Клеточные предшественники нефробластомы достоверно не установлены. В настоящее время общепризнана теория генетической природы онкологических заболеваний, которая основана на существовании генов-супрессоров, способных подавлять опухолевый рост (мутация в гене 1 ОВ (WT1), расположенном на 11-й хромосоме. Полочка в локусе 11p15 вызывает потерю опухоли специфической гетерозиготности и приводит к опухолевой прогрессии; мутация гена TP53 — супрессора опухолевого роста, препятствующего клональной прогрессии). Дефекты этих генов определяют прогрессию опухолевого роста и подразделяются на две группы: гены — «хранители клеточного цикла» и гены «общего контроля» [14, 15].

Нефробластома является самой частой первичной злокачественной опухолью почек у детей, на долю которой приходится до 85% случаев всех новообразований почек [6]. Гистологическое стадирование по Smidt/Harms в соответствии со Стокгольмской классификацией 1994 г. с учетом изменений, внесенных Международным обществом детских онкологов SIOP в 2007 г., проводится после удаления новообразования и предусматривает выделение трех гистологических групп риска (низкого, промежуточного и высокого), влияющих на прогноз заболевания в зависимости от строения опухоли [11].

Мезобластная нефрома, светлоклеточная саркома почки и рабдоидная опухоль почки представляют собой отдельные новообразования, не относящиеся к нефробластомам, но являются типичными ренальными опухолями у детей и включены в классификацию исследования SIOP. Другие, реже встречающиеся ренальные опухоли, которые могут появиться в любом возрасте, в т. ч. и у де-

тей, также регистрируются в Отделе клинических исследований по нефробластоме SIOP, так как предоставляют полезные сведения для понимания природы ренальных опухолей в целом.

Кроме гистологического строения опухоли, большое клиническое значение для ведения пациентов, выбора терапии, исходов и прогноза заболевания имеет клиническое стадирование. В настоящее время существует две системы послеоперационного стадирования: SIOP (преимущественно используется на территории РФ) и NWTS. В первом случае стадия устанавливается после предоперационной полихимиотерапии и отсроченной операции, во втором — после инициального хирургического вмешательства [10]. Классификация нефробластом по системе TNM (1987 г.) в детской онкологии в настоящее время имеет лишь историческое значение и в клинической практике не используется.

В целом известно, что злокачественность нефробластомы определяется стремительностью роста опухоли и высокой скоростью развития метастазов. При первичной диагностике около 40–45% ОВ соответствуют I стадии, около 20% — II стадии, 20–25% диагностируются на III стадии, на IV стадию приходятся около 10% (т. е. имеются метастазы) и 5–10% случаев соответствуют V стадии (билатеральное поражение) [1]. Как правило, поражаются соседние с почками лимфатические узлы, а также легкие и печень, реже — кости (при светлоклеточной саркоме) и головной мозг (при рабдоидной опухоли почек) [1, 3, 4].

Несмотря на значительные достижения в изучении нефробластомы у детей, сохраняется актуальность рассматриваемой проблемы для здравоохранения, что продиктовано рядом обстоятельств:

- ♦ существует необходимость в сравнительной оценке качества организации онкологической помощи в различных регионах и лечебных учреждениях, оказывающих специализированную и высококвалифицированную помощь больным;
- ♦ очевидна важность динамической оценки показателей заболеваемости, структуры патологии, возрастно-половых особенностей, уточнение риска рецидивов и неблагоприятных исходов, а также продолжительности жизни при нефробластомах;
- ♦ важность сравнительного анализа новых (и традиционных) лечебно-диагностических подходов при ренальных опухолях у детей, а также целесообразность сопоставления результатов работы отдельных клиник с данными других центров по оказанию помощи этим больным.

Цель исследования: оценить выявляемость, эпидемиологию ренальных опухолей в детской популяции Красноярского края и уточнить отдельные особенности опухоли на этапе первичной диагностики.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено поисковое (пилотное) динамическое одностороннее исследование, направленное на уточнение встречаемости и особенностей ранней диагностики опухолей почек за период 2011–2019 гг.

Дизайн исследования построен на ретроспективном анализе выборки (46 больных с ренальными опухолями), которая включила всех детей и подростков, поступивших на обследование и лечение в онкогематологическое отделение КГБУЗ КККЦОМД с 2011 по 2019 г. Все пациенты — жители Красноярского края.

В работе использованы данные госпитального регистра, позволившие уточнить особенности диагностики и течения нефробластомы (паспортные данные, анамнез, жалобы, данные физикального осмотра, лабораторных и инструментальных методов обследования, визуализации, сведения о виде и объеме оперативного лечения, гистологические и иммуногистохимические заключения).

Настоящая работа представляет собой фрагмент исследования и посвящена первичным сведениям о пациентах с опухолями почек.

Математическая обработка результатов выполнена с помощью персонального компьютера в пакете прикладных программ MS Excel 2016 (Microsoft Corporation, США), Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США). Статистические данные исследуемых качественных признаков представлены абсолютными значениями и процентными долями. Расчетные показатели представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M \pm \sigma$), медианы и верхнего и нижнего квартилей ($Me [Q1; Q3]$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из таблицы 1, по частоте встречаемости ренальных опухолей следуют после гемобластозов, опухолей ЦНС и лимфом и незначительно превышают количество опухолей мягких тканей и опухолей костей. На долю ренальных опухолей в структуре онкогематологической патологии, впервые диагностированной в детском возрасте, приходится 6,4%, что за период 2011–2019 гг. в абсолютных значениях составляет от 3 до 7 детей в год, т. е. в разные годы событийность рассматриваемой патологии существенно различалась.

Согласно полученным данным показатель первичной заболеваемости опухолями почки среди детей и подростков Красноярского края в разные годы анализируемого периода варьировал от 0,5 до 1,26 случая на 100 тыс., что позволило сформировать целевую группу из 46 случаев за 9-летний период (табл. 2).

Расчет «грубого» (нестандартизованного) показателя заболеваемости характеризовался чередованием существенных подъемов до 1,26 на 100 тыс. и 1,12 на 100 тыс. в 2012 г. и 2018 г. соответственно со снижением до минимальных значений 0,55 на 100 тыс. и 0,5 на 100 тыс. в 2011 г. и 2016 г. соответственно. Представленные результаты в целом соответствуют статистическим данным по РФ и европейским показателям.

Согласно данным, представленным в литературе [4], средний возраст детей на момент выявления опухоли — 0–4 года. По нашим данным, средний возраст заболевших детей составил $4,1 \pm 0,5$ (3,24 [1,64; 5,56]) года, при этом большинство (72%, или 33 ребенка) детей были в возрасте от 1,5 до 5,5 года. Самым младшим пациентом был 2-месячный ребенок, самым старшим — девочка 16 лет.

Гендерных различий среди заболевших не обнаружено: исследуемая выборка включила 24 девочки и 22 мальчика. Указаний на отягощенный семейный анамнез по нефробластомам не зарегистрировано.

В работе рассмотрены клинические особенности ренальных опухолей на этапе первичного обращения. В изучаемой выборке пациентов преобладали следующие жалобы: абдоминальные боли — у 34 пациентов (74% всех случаев), увеличение размеров живота — у 30 (65%), запоры

Таблица 1. Структура первичной заболеваемости (в абсолютных значениях) онкогематологическими болезнями среди пациентов в возрасте 0–18 лет в Красноярском крае за 2011–2019 гг.

Table 1. Primary incidence (absolute) of hematological malignancies in patients aged 0-18 years of the Krasnoyarsk Krai in 2011–2019

Нозологическая группа Nosology	Год / Year									Всего / Total	
	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	абс./ abs.	%
Лейкоз / Leukemia	29	39	27	30	33	29	31	34	33	285	40
Лимфома / Lymphoma	6	12	6	9	12	10	11	13	12	91	12,7
Опухоли ЦНС / CNS tumors	12	14	7	7	4	10	10	8	14	86	12
Опухоли почек / Renal tumors	3	7	5	5	5	3	6	7	5	46	6,4
Опухоли костей / Bone tumors	4	5	7	3	6	5	5	3	7	45	6,3
Рабдомиосаркома / Rhabdomyosarcoma	2	4	5	3	6	9	2	5	6	42	5,9
Нейробластома / Neuroblastoma	3	1	1	3	6	3	4	8	7	36	5
ГКО / Germinoma	1	4	5	3	2	4	2	3	3	27	3,8
Ретинобластома / Retinoblastoma	2	3	4	1	1	2	1	4	2	20	2,8
Гистиоцитоз / Histiocytosis	3	2	2	1	3	3	2	2	2	20	2,8
Опухоль печени / Liver tumors	2	3	0	0	2	2	5	0	2	16	2,2

Таблица 2. Первичная заболеваемость ренальными опухолями за 2011–2019 гг.

Table 2. Primary incidence of renal tumors in 2011–2019

Год Year	Численность детского населения Child population	Количество новых случаев ренальных опухолей Newly reported renal tumors			Заболеваемость (на 100 тыс. случаев) Incidence (per 100,000)	Прирост за год, % Growth per annum, %
		0-5 лет 0-5 years	6-14 лет 6-14 years	15-18 лет 15-18 years		
2011	548 151	2	1	0	0,55	-
2012	556 517	5	1	1	1,26	129
2013	565 584	4	1	0	0,88	-30
2014	578 493	4	1	0	0,86	-2,3
2015	588 344	1	3	1	0,85	-1,2
2016	602 844	2	1	0	0,50	-41
2017	615 254	4	2	0	0,98	96
2018	624 692	4	3	0	1,12	14
2019	633 520	4	1	0	0,79	-29,5
Всего Total	5 313 399	30	14	2	Среднее 0,87 Mean 0,87	-

ры — у 8 (17%), лихорадка — у 7 (15%), отставание в физическом развитии — у 4 (9%), артериальная гипертензия зафиксирована лишь у 1 (2%) ребенка. Наиболее частыми ошибочными диагнозами на догоспитальном этапе были: инфекция мочевыводящих путей и пузырно-мочеточниковый рефлюкс — по 3 (7%) случая, подозрение на дисфунк-

цию кишечника — 2 (4%), паразитозы — 2 (4%), отсутствие какого-либо сформулированного предварительного диагноза — 3 (7%) случая.

На догоспитальном этапе наличие опухоли заподозрено у 24 (52%) пациентов. В 4 (9%) случаях дополнительно проведенные визуализирующие исследования выявили аномалии развития органов мочевой системы (двойная почечная артерия, аплазия почки, подковообразная почка, пузырно-мочеточниковый рефлюкс). Билатеральные нефробластомы обнаружены у 4 (9%) человек.

В условиях специализированного онкогематологического отделения на основании нормативных документов (приказ Минздрава России от 29.12.2012 № 1687н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи детям при нефробластоме» и клинические рекомендации «Нефробластома у детей», утвержденные 01.01.2019) каждому пациенту назначалась комплексная лечебно-диагностическая программа, включающая хирургическое, лекарственное и лучевое лечение.

По результатам гистологического исследования подавляющее большинство ренальных опухолей оказались нефробластомами (40 из 46 случаев), другими морфологическими вариантами были светлоклеточная саркома (4 наблюдения) и метанефрогенная опухоль (2 случая). Представленные данные соответствуют описаниям в литературе структуры опухолей почек, согласно которым нефробластома является одним из наиболее распространенных солидных новообразований у детей дошкольного возраста (среди первичных злокачественных опухолей почек у детей на долю нефробластом приходится до 85% всех случаев) [6].

Для решения вопроса о последующей лечебной тактике учитывали группы риска и стадию заболевания. На основании гистологических вариантов ренальных опухолей пациенты были распределены по группам прогностического риска (вероятность рецидива и/или другого неблагоприятного исхода): группу низкого риска составили 2 (4%) пациента, группу промежуточного риска — 25 (54%) паци-

ентов и группу высокого риска — 19 (42%). Преобладание детей с промежуточным и высоким риском соответствует данным литературы.

С учетом особенностей роста опухоли в рассматриваемой группе установлены следующие стадии заболевания (объем поражения и метастазирования): I стадию имели 6 (13%) детей, II стадию — 16 (35%), III — 9 (19%), IV — 11 (24%), V стадию — 4 (9%) ребенка. Важно, что более 50% детей (III–V стадии) имели наиболее неблагоприятное течение опухолевого процесса, нуждались в более агрессивных методах лечения, характеризовались худшим прогнозом.

Средний срок от появления первых симптомов заболевания до начала специального лечения составил $3,8 \pm 3,4$ (3 [2; 4]) мес.

В сравнении со средними показателями в РФ особенностью представленных данных является постановка диагноза преимущественно на II и IV стадиях заболевания, что может быть обусловлено рядом причин: поздней диагностикой ренальных опухолей в связи с большой территориальной протяженностью Красноярского края; несвоевременной обращаемостью родителей за медицинской помощью; отсутствием онкологической настороженности педиатрической службы; невыполнением визуализирующих методов исследования на начальных этапах амбулаторного обследования вне специализированного онкологического отделения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование, впервые проведенное на территории Красноярского края, позволило получить данные по частоте заболеваемости ренальными опухолями, по обращаемости в детской и подростковой популяциях и установить отдельные особенности опухолей с учетом стадии заболевания и группы риска. Полученные данные в целом соответствуют результатам, представленным в других публикациях по рассматриваемой проблеме [3, 5]. Вместе с тем выполненное исследование убеждает в необходимости более пристального внимания педиатров к детям с рассматриваемой патологией на этапе первичного обращения (онкологическая настороженность в отношении детей с абдоминальными болями и увеличенными размерами живота) для сокращения сроков установления диагноза, а также расширения использования ультразвукового скрининга почек (как при диспансеризации детей, так и при подозрении на опухоли почек).

Низкая диагностическая значимость семейного анамнеза, а также степень выраженности и существенное разнообразие клинических симптомокомплексов, сопутствующих ренальным опухолям (обращает на себя внимание редкость выявляемой артериальной гипертензии), определяют необходимость оптимизации методов исследования с использованием генетического анализа (особенно при подозрении на билатеральное поражение почек).

Литература

- Stein R., Graf N. Urologic Tumors in Childhood: Nephroblastoma and Wilms Tumor. In: Merseburger A., Burger M., eds. Urologic Oncology. Springer; 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-42603-7_43-1.
- Желудкова О.Г., Поляков В.Г., Рыков М.Ю. и др. Клинические проявления онкологических заболеваний у детей. Практические рекомендации. СПб.; 2017.

- Graf N., Rube C., Gessler M. Nierentumoren. In: Gadner H., Gaedicke G., Niemeyer C.H., Ritter J., hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag; 2006. DOI: 10.1007%2F3-540-29036-2.
- Spreafico F., van den Heuvel-Eibrink M., Pritchard-Jones K. et al. Paediatric renal tumours: perspectives from the SIOP-RTSG. Nat Rev Urol. 2017;14:3–4. DOI: 10.1038/nrurol.2016.247.
- Van den Heuvel-Eibrink M., Hol J., Pritchard-Jones K. et al. Position paper: rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. Nat Rev Urol. 2017;14(12):743–752. DOI: 10.1038/nrurol.2017.163.
- Качанов Д.Ю., Митрофанова А.М., Щербakov А.П. и др. Периллобарные остатки нефрогенной стромы гиперпластического типа левой почки: трудности дифференциальной диагностики с нефробластомой. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2016;3(1):67–69. DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-67-69.
- Dome J.S., Fernandez C.V., Mullen E.A. et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumours. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(6):994–1000. DOI: 10.1002/pbc.24419.
- Cunningham M.E., Klug T.D., Nuchtern J.G. et al. Global Disparities in Wilms Tumor. J Surg Res. 2020;247:34–51. DOI: 10.1016/j.jss.2019.10.044.
- Tang F., Zhang H., Lu Z. et al. Prognostic Factors and Nomograms to Predict Overall and Cancer-Specific Survival for Children with Wilms' Tumor. Dis Markers. 2019;2019:1092769. DOI: 10.1155/2019/1092769.
- Vujanic G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G. et al. International Society of Paediatric Oncology — Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. Nat Rev Urol. 2019;16(9):563. DOI: 10.1038/s41585-019-0191-5.
- Воробьев А.В. Морфологическая классификация опухолей почки. Доброкачественные новообразования (особенности диагностики и лечения). Практическая онкология. 2005;6(3):141–147.
- Kieran K., Williams M.A., McGregor L.M. et al. Repeat nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. J Pediatr Surg. 2014;49(1):149–153. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.09.048.
- Кулева С.А., Имянитов Е.Н. Опухоль Вильмса: синдромальная и молекулярная диагностика. Онкопедиатрия. 2017;4(4):283–289. DOI: 10.15690/onco.v4i4.1814.
- Liu P., Zhuo Z., Li W. et al. TP53 rs1042522 C>G polymorphism and Wilms tumor susceptibility in Chinese children: a four-center case-control study. Biosci Rep. 2019;39(1):BSR20181891. DOI: 10.1042/BSR20181891.
- Dome J.S., Graf N., Geller J.I. et al. Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. J Clin Oncol. 2015;33(27):2999–3007. DOI: 10.1200/jco.2015.62.1888.

References

- Stein R., Graf N. Urologic Tumors in Childhood: Nephroblastoma and Wilms Tumor. In: Merseburger A., Burger M., eds. Urologic Oncology. Springer; 2019. DOI: 10.1007/978-3-319-42603-7_43-1.
- Zheludkova O.G., Polyakov V.G., Rykov M. Yu. et al. The Clinical manifestations of cancer in children. Practical guidelines. Saint Petersburg; 2017 (in Russ.).
- Graf N., Rube C., Gessler M. Nierentumoren. In: Gadner H., Gaedicke G., Niemeyer C.H., Ritter J., hrsg. Pädiatrische Hämatologie und Onkologie. Springer-Verlag; 2006. DOI: 10.1007%2F3-540-29036-2.
- Spreafico F., van den Heuvel-Eibrink M., Pritchard-Jones K. et al. Paediatric renal tumours: perspectives from the SIOP-RTSG. Nat Rev Urol. 2017;14:3–4. DOI: 10.1038/nrurol.2016.247.
- Van den Heuvel-Eibrink M., Hol J., Pritchard-Jones K. et al. Position paper: rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. Nat Rev Urol. 2017;14(12):743–752. DOI: 10.1038/nrurol.2017.163.
- Kachanov D.Yu., Mitrofanova A.M., Shcherbakov A.P. et al. Hyperplastic perilobar nephrogenic rests of the left kidney: the difficulty of differential diagnosis. Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology. 2016;3(1):67–69 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2016-3-1-67-69.
- Dome J.S., Fernandez C.V., Mullen E.A. et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumours. Pediatr Blood Cancer. 2013;60(6):994–1000. DOI: 10.1002/pbc.24419.
- Cunningham M.E., Klug T.D., Nuchtern J.G. et al. Global Disparities in Wilms Tumor. J Surg Res. 2020;247:34–51. DOI: 10.1016/j.jss.2019.10.044.

9. Tang F., Zhang H., Lu Z. et al. Prognostic Factors and Nomograms to Predict Overall and Cancer-Specific Survival for Children with Wilms' Tumor. *Dis Markers*. 2019;2019:1092769. DOI: 10.1155/2019/1092769.
10. Vujanic G.M., Gessler M., Ooms A.H.A.G. et al. International Society of Paediatric Oncology — Renal Tumour Study Group (SIOP-RTSG). The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol*. 2019;16(9):563. DOI: 10.1038/s41585-019-0191-5.
11. Vorobyov A.V. Morphological classification of kidney tumors. Benign neoplasms (features of diagnosis and treatment). *Practical Oncology*. 2005;6(3):141-147 (in Russ.).
12. Kieran K., Williams M.A., McGregor L.M. et al. Repeat nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2014;49(1):149-153. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2013.09.048.
13. Kuleva S.A., Imyanitov E.N. Wilms' Tumor: syndrome-based and molecular diagnostics. *Oncopediatrics*. 2017;4(4):283-289 (in Russ.).
14. Liu P., Zhuo Z., Li W. et al. TP53 rs1042522 C>G polymorphism and Wilms tumor susceptibility in Chinese children: a four-center case-control study. *Biosci Rep*. 2019;39(1):BSR20181891. DOI: 10.1042/BSR20181891.
15. Dome J.S., Graf N., Geller J.I. et al. Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2999-3007. DOI: 10.1200/jco.2015.62.1888.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Каравеева Елена Александровна — врач — детский онколог отделения онкологии и гематологии КГБУЗ КККЦОМД; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А; ORCID iD 0000-0002-8835-2806.

Таранушенко Татьяна Евгеньевна — д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный детский эндокринолог Минздрава Красноярского края, заведующая кафедрой педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Д; ORCID iD 0000-0003-2500-8001.

Моргун Андрей Васильевич — д.м.н., ассистент кафедры педиатрии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Д; ORCID iD 0000-0002-9644-5500.

Борисова Марина Васильевна — к.м.н., заведующая отделением онкологии и гематологии КГБУЗ КККЦОМД; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А; главный внештатный детский онколог-гематолог Минздрава Красноярского края, доцент кафедры детских болезней ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 3Д; ORCID iD 0000-0003-4338-4940.

Кадричева Татьяна Геннадьевна — к.м.н., врач-гематолог, детский онколог отделения онкологии и гематологии КГБУЗ КККЦОМД; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А; ORCID iD 0000-0001-9697-806X.

Булава Татьяна Ивановна — врач-гематолог, детский онколог отделения онкологии и гематологии КГБУЗ КККЦОМД; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А; ORCID iD 0000-0003-2565-6076.

Гончар Надежда Александровна — врач-гематолог, детский онколог отделения онкологии и гематологии КГБУЗ КККЦОМД; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А; ORCID iD 0000-0002-9202-0038.

Гусейнова Евгения Александровна — врач-гематолог, детский онколог отделения онкологии и гематологии КГБУЗ КККЦОМД; 660074, Россия, г. Красноярск, ул. Академика Киренского, д. 2А; ORCID iD 0000-0002-9201-0138.

Контактная информация: Елена Александровна Каравеева, e-mail: pasharina@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 12.07.2020, поступила после рецензирования 04.08.2020, принята в печать 27.08.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena A. Karavaeva — pediatric oncologist of the Department of Oncology & Hematology, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare; 2A, Academician Kirenskiy str., Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8835-2806.

Elena E. Taranushenko — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of Russian Federation, Principal Pediatric Endocrinologist of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Krai, Head of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2500-8001.

Andrey V. Morgun — Doct. of Sci. (Med.), assistant of the Department of Pediatrics, Institute of Postgraduate Education, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9644-5500.

Marina V. Borisova — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Oncology & Hematology, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare; 2A, Academician Kirenskiy str., Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation; Head Extradudgetary Pediatric Oncologist and Hematologist of the Ministry of Health of the Krasnoyarsk Krai, associate professor of the Department of Children's Diseases, Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1, Partizan Zheleznyak str., Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4338-4940.

Tatyana G. Kadricheva — Cand. of Sci. (Med.), hematologist, pediatric oncologist of the Department of Oncology & Hematology, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare; 2A, Academician Kirenskiy str., Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9697-806X.

Tatyana I. Bulava — hematologist, pediatric oncologist of the Department of Oncology & Hematology, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare; 2A, Academician Kirenskiy str., Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2565-6076.

Nadezhda A. Gonchar — hematologist, pediatric oncologist of the Department of Oncology & Hematology, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare; 2A, Academician Kirenskiy str., Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9202-0038.

Evgeniya A. Guseinova — hematologist, pediatric oncologist of the Department of Oncology & Hematology, Krasnoyarsk Regional Clinical Center for Maternal and Child Welfare; 2A, Academician Kirenskiy str., Krasnoyarsk, 660074, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9201-0138.

Contact information: Elena A. Karavaeva, e-mail: pasharina@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** Received 12.07.2020, revised 04.08.2020, accepted 27.08.2020.

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-168-172

Особенности реабилитации детей с послеожоговыми рубцами дистальных отделов нижних конечностей

О.В. Филиппова, К.А. Афоничев

ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера»
Минздрава России, Пушкин, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: реабилитация пациентов после ожогов дистальных отделов конечностей — это наиболее трудоемкий процесс из-за большого количества мелких суставов и высокой функциональной нагрузки. В периоды скачков роста риск быстрого прогрессирования деформации особенно высок: интенсивный рост в условиях рубцового поражения может приводить к развитию вывихов в суставах и даже искривлению костей. Необходимым условием адекватного лечения является регулярное диспансерное наблюдение.

Цель исследования: на основании клинико-anamnestических данных проанализировать частоту и сроки развития деформаций стоп у детей различных возрастных групп и фактический объем реабилитационных мероприятий.

Материал и методы: проанализированы анамnestические данные, клиническая картина и данные рентгенологического исследования у 65 детей с деформациями стоп, пролеченных в клинике последствий травм ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России за период с 2015 по 2019 г. Все пациенты были распределены по возрастным группам.

Результаты исследования: анализ анамnestических данных выявил недостаточный объем профилактических реабилитационных мероприятий после восстановления кожного покрова. Объем консервативного лечения у половины пациентов включал кремы и гели с противорубцовым эффектом и в некоторых случаях — назначение компрессионной одежды. Наибольшая частота развития рубцовых деформаций, нуждающихся в хирургической коррекции, выявлена у детей дошкольного и младшего школьного возраста, что совпадает с периодами ускоренного роста (первое и второе вытяжение). У детей дошкольного возраста рубцовые деформации развиваются достоверно чаще в наиболее ранние сроки (до 2 лет после эпителизации).

Заключение: реабилитация детей — ожоговых реконвалесцентов продолжается до окончания роста ребенка и включает в себя взаимодополняющие методы хирургического и консервативного лечения как в стационаре, так и в условиях амбулатории.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожог, рубцовые деформации, деформации стоп, диспансеризация детей с последствиями ожогов, профилактика рубцов.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Филиппова О.В., Афоничев К.А. Особенности реабилитации детей с послеожоговыми рубцами дистальных отделов нижних конечностей. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):168–172. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-168-172.

Rehabilitation of children with post-burn scars of the distal limbs

O.V. Filippova, K.A. Afonichev

G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery,
Pushkin, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: rehabilitation after burns of the distal limbs is a challenging process due to many small joints and heavy functional load. During active growth periods, the risk of rapid progression of deformities is particularly high as intensive growth under scarring may result in sprains and even bone angulation. Regular monitoring is a prerequisite for adequate treatment.

Aim: to analyze the rate and terms of the development of foot deformities in children of various ages and the actual amount of rehabilitation measures based on clinical anamnestic data.

Patients and Methods: anamnestic data, clinical presentations, and X-ray exams of 65 children with foot deformities who were managed in the G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery in 2015–2019 were analyzed. All children were distributed across age groups.

Results: the analysis of anamnestic data revealed an inadequate amount of preventive rehabilitation measures after skin integrity recovery. In half of the patients, conservative therapy included anti-scarring creams and gels and, occasionally, compression clothing. The highest rate of scar deformities requiring surgery was reported in preschool and early school children (these are the ages of rapid growth). In preschool children, scar deformities are significantly more common in the earliest period (up to 2 years after epithelization).

Conclusion: rehabilitation of children after burns should be continued until a child stops growing. These measures should include complementary surgical and conservative treatment in both in-patient and out-patient departments.

KEYWORDS: burn, scar deformities, foot deformities, check-up of children after burns, prevention of scarring.

FOR CITATION: Filippova O.V., Afonichev K.A. Rehabilitation of children with post-burn scars of the distal limbs. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):168–172. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-168-172.

Актуальность

Как известно, дети с рубцовыми последствиями ожогов нуждаются в длительном наблюдении и регулярной диспансеризации, зачастую до окончания роста скелета [1].

Реабилитация пациентов после ожогов дистальных отделов конечностей — это наиболее трудоемкий процесс из-за большого количества мелких суставов и высокой функциональной нагрузки в данной анатомической области [2–4].

T.N. Pham et al. [5] отмечают, что около 45% пациентов с ожогами дистальных отделов конечностей выписывались из стационара с контрактурами различной степени выраженности, в 14% случаях это были тяжелые контрактуры.

В отличие от взрослых, у детей рубцовые деформации прогрессируют в процессе роста скелета и могут рецидивировать даже при своевременно проведенной реконструктивной операции [6–8]. В периоды скачков роста риск быстрого прогрессирования деформации особенно высок: интенсивный рост в условиях рубцового поражения может приводить к развитию вывихов в суставах и даже искривлению костей [9–11].

Вследствие интенсивного роста скелета в условиях рубцовой тяги у пациентов детского возраста возникает необходимость в дополнительных корригирующих операциях по мере роста [12–14]. Своевременное направление детей на хирургическое лечение и полный объем профилактических мероприятий в послеоперационном периоде и на последующих этапах реабилитации может обеспечить только адекватное взаимодействие амбулаторного и стационарного звеньев [1].

Значение консервативной профилактической терапии сложно переоценить. Как известно, консервативная терапия включает в себя комплекс мероприятий, направленных на профилактику развития контрактур после ожогов, оптимизацию функциональных и эстетических результатов [15]. Она включает в себя применение компрессионной одежды, лечебную физкультуру, лечебные уклады, назначение противовоспалительных, десенсибилизирующих и ферментативных препаратов, способствующих размягчению рубцовой ткани [16, 17]. Необходимым условием адекватного лечения является регулярное диспансерное наблюдение [18].

Цель исследования: на основании клинико-anamnestических данных проанализировать частоту и сроки развития деформаций стоп у детей различных возрастных групп и фактический объем реабилитационных мероприятий.

Материал и методы

За период с 2015 по 2019 г. в клинике последствий травм ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» было обследовано и пролечено 65 детей с рубцовыми деформациями стоп.

Для осуществления поставленной цели анализировались анамнестические данные, клиническая картина, данные рентгенологического исследования.

Пациенты с деформациями стоп были распределены по возрастным группам в соответствии с отечественными разработками (Н.П. Гундобин, Л.С. Выготский) и рекомендациями ВОЗ.

На сегодняшний день выделяют следующие возрастные периоды, отражающие этапы роста и развития:

- новорожденность (неонатальный период) — первые 4 нед. жизни;

- грудной возраст (младенческий) — от 1 мес. до 1 года;
- ранний возраст — от 1 года до 3 лет;
- дошкольный возраст (первое детство) — от 3 до 7 лет;
- младший школьный возраст (второе детство) — от 7 до 12 лет;
- подростковый возраст: девочки — 12–15 лет, мальчики — 13–16 лет;
- юность: девушки — 16–20 лет, юноши — 17 лет — 21 год.

Наиболее интенсивно ребенок растет на 1-м году жизни — прирост за год составляет около 25 см, а длина тела к концу 1-го года жизни достигает в среднем 75 см. В дальнейшем периоды интенсивного роста скелета распределены следующим образом:

- 1) период первого вытяжения (ускорения роста) приходится на возраст 4–6 лет у мальчиков и 6–7 лет у девочек;
- 2) период второго вытяжения (ускорения роста) приходится на возраст 13–16 лет у мальчиков и 10–12 лет у девочек.

Обработка полученных данных осуществлялась с помощью прикладных программ Excel, SPSS 17.0 и Statistica for Windows 6.0. Нормальность распределения выборки оценивали при помощи критерия Шапиро — Уилка. Все данные представлены в виде медианы с 25% и 75% квантилями.

Результаты исследования

По данным ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России за 2015–2019 гг., дистальные отделы конечностей занимают лидирующее положение в структуре рубцовых деформаций, требующих хирургического лечения (табл. 1), при этом на деформации стопы и голеностопного сустава приходится наибольшее число обращений пациентов, нуждающихся в хирургическом лечении, — 28,9%.

В таблице 2 представлена частота выявления различных вторичных деформаций стоп.

Как следует из таблицы 2, большинство детей с рубцовыми последствиями ожогов к моменту госпитализации

Таблица 1. Частота обращаемости детей для реконструктивного лечения в зависимости от локализации послеожоговых рубцов

Table 1. The rate of demands for reconstructive treatment of children depending on post-burn scar location

Локализация деформации Location of deformity	Число обращений, n (%) Rate of demands, n (%)
Кисть и лучезапястный сустав Hand and radiocarpal joint	58 (25,8%)
Крупные суставы (коленный, локтевой, плечевой, тазобедренный) Large joints (knee, elbow, shoulder, hip)	43 (19,1%)
Стопа и голеностопный сустав Foot and ankle joint	65 (28,9%)
Голова и лицо / Head and face	22 (9,7%)
Туловище / Body	37 (16,4%)
Всего / Total	225 (100%)

Таблица 2. Частота выявления вторичных деформаций стоп**Table 2.** The rate of secondary foot deformities

Вид вторичной деформации Type of secondary deformation	Частота, n (%) Rate, n (%)
Разгибательная контрактура в плюснефаланговых суставах с подвывихами и вывихами Extension contracture of metatarsophalangeal joints with luxation and subluxation	42 (64,6%)
Сгибательная контрактура в плюснефаланговых суставах с подвывихами и вывихами Flexion contracture of metatarsophalangeal joints with luxation and subluxation	17 (26,1%)
Многоплоскостная деформация с вовлечением нескольких суставов стопы и изменением формы костей Multiplanar deformation involving several foot joints and bone shape abnormalities	6 (9,2%)
Всего / Total	65 (100%)

для реконструктивного лечения имели вторичные деформации со стороны костно-суставного аппарата, которые развились на фоне рубцового процесса.

Распределение пациентов с деформациями дистальных отделов нижних конечностей по возрастным группам представлено в таблице 3. Наибольшая частота развития рубцовых деформаций, нуждающихся в хирургической коррекции, выявлена у детей дошкольного и младшего школьного возраста, что совпадает с периодами ускоренного роста (первое и второе вытяжение).

Как следует из таблицы 3, у детей дошкольного возраста рубцовые деформации развиваются достоверно чаще в наиболее ранние сроки (до 2 лет после эпителизации).

В таблице 4 на основании данных анамнеза и медицинской документации представлен объем консервативного профилактического лечения, полученного пациентами после выписки из ожоговых центров и отделений, поступившими в ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России. Некоторые пациенты проходили несколько консервативных мероприятий из указанных в таблице 4.

Анализ анамнестических данных выявил недостаточный объем профилактических реабилитационных мероприятий

после восстановления кожного покрова. Объем консервативного лечения включал кремы и гели с противорубцовым эффектом и в некоторых случаях — назначение компрессионной одежды. Лечебная физкультура с разработкой движений в суставах была рекомендована и выполнялась под контролем родителей лишь в 12,3% случаев. Профилактическая иммобилизация и компрессионная терапия применялись лишь у 10,7% пациентов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Необходимо отметить, что большое количество мелких суставов, относительно небольшой объем мягких тканей на тыльной поверхности стопы и поверхностное расположение функционально важных анатомических структур создают предпосылки для глубокого воздействия повреждающих агентов и раннего развития вторичных деформаций [19].

Согласно нашим данным контрактуры суставов пальцев стоп являются наиболее частым последствием ожоговой травмы и развиваются у детей дошкольного возраста (от 3 до 7 лет) в наиболее короткие сроки.

Все пациенты с послеожоговыми рубцами стоп на момент поступления имели вторичные деформации, развившиеся на фоне рубцового процесса, что свидетельствует о несвоевременном направлении детей на реконструктивное лечение. Вторичные деформации были представлены разгибательными и сгибательными контрактурами, которые в подавляющем большинстве случаев сочетались с вывихами в суставах.

Стопа является сегментом, несущим повышенную осевую механическую нагрузку. Постоянная нагрузка на деформированную стопу приводит к быстрому развитию вторичных патологических изменений с деформацией суставных поверхностей [10, 11]. Поэтому отсутствие реабилитационных мероприятий у детей с послеожоговыми рубцами стоп приводит к тяжелым последствиям.

В связи с перечисленными особенностями анатомического сегмента очевидна необходимость совершенствования диспансеризации и системы реабилитационных мероприятий для ожоговых реконвалесцентов детского возраста [2, 15, 16]. Ведущими факторами развития послеожоговых деформаций во всех случаях стали отсутствие динамического врачебного наблюдения и неосведомленность родителей.

Таблица 3. Сроки развития контрактур и частота обращаемости за реконструктивным лечением у детей разных возрастных групп**Table 3.** The terms of the development of contractures and the rate of demands for reconstructive treatment in children of various age groups

Возрастной период Age	Частота обращаемости по поводу рубцовых контрактур, n (%) Rate of demands for scar contractures, n (%)	Сроки после эпителизации или восстановления кожного покрова, лет Period after epithelization or skin integrity recovery, years
Дошкольный: 3 года — 7 лет / Preschool: 3-7 years	28 (43,1%)	2 (1;2) ^{1,2}
Младший школьный: 7-12 лет / Early school: 7-12 years	28 (43,1%)	6 (3;9)
Подростковый: девочки — 12-15 лет, мальчики — 13-16 лет Adolescence: girls — 12-15 years, boys — 13-16 years	9 (13,8%)	12 (6;13)

Примечание. ^{1,2} — различия достоверны по сравнению с младшим школьным возрастом и подростковым периодом.

Note. ^{1,2} — significant differences compared to early school-age and adolescence.

Таблица 4. Объем консервативного профилактического лечения у детей после восстановления кожного покрова
Table 4. Conservative preventive treatment in children after skin integrity recovery

Меры профилактики рубцовых деформаций Preventive measures for scar deformities	n (%)
Диспансерное наблюдение / Regular monitoring	44 (67,6%)
Лечебная физкультура / Physical therapy	8 (12,3%)
Профилактическая иммобилизация / Preventive immobilization	7 (10,7%)
Компрессионная одежда / Compression clothing	7 (10,7%)
Противорубцовые препараты (наружное нанесение, электрофорез, фонофорез) / Anti-scarring medications (topical, electrophoresis, phonophoresis)	20 (30,7%)

Неукоснительное соблюдение принципов реабилитации детей с рубцовыми последствиями глубоких ожогов позволяет снизить количество вторичных деформаций не менее чем на 30%, сократить объем и количество реконструктивных операций [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Очевидно, что реабилитация детей, перенесших ожоговую травму, должна продолжаться до окончания роста ребенка. Реабилитация включает диспансерное наблюдение, консервативное лечение и реконструктивное хирургическое лечение.

Целью оперативного лечения является максимально возможное восстановление формы и функции поврежденного анатомического сегмента или области.

Диспансерное наблюдение служит залогом гармоничного роста и развития ребенка и основывается на следующих принципах:

- диспансерное наблюдение по месту жительства осуществляется ортопедом, который контролирует консервативное лечение, назначенное специализированным отделением, обеспечивает своевременное направление ребенка в профильное отделение для реконструктивной операции;
- в течение первого года после ожога 3А степени дети должны наблюдаться не реже 1 раза в 3 мес., после ожога 3В–4-й степени (особенно функционально активных сегментов) — не реже 1 раза в месяц, далее, если нет выраженных изменений, ребенок наблюдается 1 раз в полгода.

Литература

1. Воздвиженский С.И., Ямалутдинова А.А., Герасимова Т.В. Значение реабилитации детей с термической травмой. Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции по проблеме термических поражений. Челябинск; 1999.
2. Баиндурашвили А.Г., Калева Т.А., Афоничев К.А. Профилактика последствий ожогов у детей. Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2012;25–26.
3. Lu H. Relation of early wound treatment and late deformity in burned children. Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi. 1990;6(2):89–90, 156 (in Chinese).
4. Fernandez-Palacios J., De Armas Diaz F., Deniz Hernandez V. et al. Radial free flaps in plantar burns. Burns. 1996;22:242. DOI: 10.1016/0305-4179 (95) 00128-X.
5. Pham T.N., Goldstein R., Carrougher G.J. et al. The impact of discharge contracture on return to work after burn injury: A Burn Model System investigation. Burns. 2020;46(3):539–545. DOI: 10.1016/j.burns.2020.02.001.

6. Гришкевич В.М., Мороз В.Ю. Хирургическое лечение последствий ожогов нижних конечностей. М.; 1996.
7. Михайлов И.А. Хирургическое лечение последствий ожогов стопы и области голеностопного сустава: дис. ... канд. мед. наук. М.; 1992.
8. Carmichael K.D., Maxwell S.C., Calhoun J.H. Recurrence rates of burn contracture ankle equinus and other foot deformities in children treated with Ilizarov fixation. J Pediatr Orthop. 2005;25(4):523–528. DOI: 10.1097/01.bpo.0000161093.31092.c4
9. Королев П.В., Ткаченко Е.И. Значение своевременного лечения термической травмы в функционально-активных зонах у детей. Проблемы термической травмы у детей и подростков. Екатеринбург; 2003.
10. Афоничев К.А., Никитин М.С., Купцова О.А. Лечение послеожоговой вторичной деформации стопы. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2015;3(2):52–55.
11. Kucan J.O., Bash D. Reconstruction of the burned foot. Clin. Plast. Surg. 1992;19:705. DOI: 10.1097/01.bpo.0000161093.31092.c4.
12. Куринный Н.А., Романенко А.А. Хирургическое лечение послеожоговых деформаций тыла стопы и голеностопного сустава у детей. Материалы Международного конгресса «Комбустиология на рубеже веков». М., 2000:196–197.
13. Островский Н.В., Белянина И.Б., Якунин Г.С. Выбор сроков и методов устранения рубцовых деформаций у детей. Проблемы термической травмы у детей и подростков. Екатеринбург; 2003.
14. Shaughnessey M.O., Zinn A.G., Vidal P. et al. The problem of bilateral foot reconstruction after severe burns. Br J Plast Surg. 1996;49:233. DOI: 10.1016/S0007-1226 (96) 90057-0.
15. Алексеев А.А., Кудзоев О.А., Клименто М.В., Шмелькин Б.В. Современные средства профилактики и лечения послеожоговых рубцов. Консервативное лечение рубцов. Материалы симпозиума. М.; 2000.
16. Мишакова Т.В., Остапенко В.И., Чадов В.И. и др. Возможности компрессионной терапии в комплексной реабилитации послеожоговых патологических рубцов у детей с термической травмой. Материалы Международного конгресса «Комбустиология на рубеже веков». М.; 2000.
17. Филиппова О.В. Хирургические и морфологические аспекты лечения рубцовых деформаций у детей: дис. ... д-ра мед. наук. СПб.; 2015.
18. Афоничев К.А., Филиппова О.В. Диспансерное наблюдение детей, перенесших ожоги. Ортопедия, травматология и восстановительная хирургия детского возраста. 2015;3(1):32–37.
19. Dantzer E., Querval P., Salinier L. et al. Dermal regeneration template for deep hand burns: clinical utility both early grafting and reconstructive surgery. Br J Plast Surg. 2003;56:764–777. DOI:10.1016/s0007-1226 (03) 00366-7.

References

1. Vozdvizhensky S.I., Yamalutdinova A.A., Gerasimova T.V. The importance of rehabilitation of children with thermal trauma. Materials of the VII All-Russian Scientific and Practical Conference on the Problem of Thermal Injuries. Chelyabinsk; 1999 (in Russ.).
2. Baindurashvili A.G., Kaleva T.A., Afonichev K.A. Prevention of the consequences of burns in children. Rossiyskiy vestnik detskoy khirurgii, anesteziologii i reanimatologii. 2012;25–26 (in Russ.).
3. Lu H. Relation of early wound treatment and late deformity in burned children. Zhonghua Zheng Xing Shao Shang Wai Ke Za Zhi. 1990;6(2):89–90, 156 (in Chinese).
4. Fernandez-Palacios J., De Armas Diaz F., Deniz Hernandez V. et al. Radial free flaps in plantar burns. Burns. 1996;22:242. DOI: 10.1016/0305-4179 (95) 00128-X.
5. Pham T.N., Goldstein R., Carrougher G.J. et al. The impact of discharge contracture on return to work after burn injury: A Burn Model System investigation. Burns. 2020;46(3):539–545. DOI: 10.1016/j.burns.2020.02.001.
6. Grishkevich V.M., Moroz V. Yu. Surgical treatment of the consequences of burns of the lower extremities. М.; 1996 (in Russ.).
7. Mikhaylov I.A. Surgical treatment of the consequences of foot and ankle burns: thesis. М.; 1992 (in Russ.).
8. Carmichael K.D., Maxwell S.C., Calhoun J.H. Recurrence rates of burn contracture ankle equinus and other foot deformities in children treated with Ilizarov fixation. J Pediatr Orthop. 2005;25(4):523–528. DOI: 10.1097/01.bpo.0000161093.31092.c4
9. Korolev P.V., Tkachenko E.I. The value of timely treatment of thermal injury in functionally active zones in children. Thermal injury problems in children and adolescents. Yekaterinburg; 2003 (in Russ.).
10. Afonichev K.A., Nikitin M.S., Kuptsova O.A. Treatment of post-burn secondary deformity of the foot. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. 2015;3(2):52–55 (in Russ.).
11. Kucan J.O., Bash D. Reconstruction of the burned foot. Clin. Plast. Surg. 1992;19:705. DOI: 10.1097/01.bpo.0000161093.31092.c4.
12. Kurinnyy N.A., Romanenko A.A. Surgical treatment of post-burn deformities of the dorsum of the foot and ankle joint in children. Materials of the International Congress "Combustiology at the turn of the century". М.; 2000:196–197 (in Russ.).

13. Ostrovsky N.V., Belyanina I.B., Yakunin G.S. The choice of terms and methods for eliminating cicatricial deformities in children. Thermal injury problems in children and adolescents. Yekaterinburg; 2003 (in Russ.).
14. Shaughnessey M.O., Zinn A.G., Vidal P. et al. The problem of bilateral foot reconstruction after severe burns. Br J Plast Surg. 1996;49:233. DOI: 10.1016/S0007-1226 (96) 90057-0.
15. Alekseev A.A., Kudzov O.A., Klimento M.V., Shmelkin B.V. Modern means of prevention and treatment of post-burn scars. Conservative scar treatment. Materials of the symposium. M.; 2000 (in Russ.).
16. Mishakova T.V., Ostapenko V.I., Chadov V.I. et al. Possibilities of compression therapy in the complex rehabilitation of post-burn pathological scars in children with thermal trauma. Materials of the International Congress "Combustiology at the turn of the century". M.; 2000 (in Russ.).
17. Filippova O.V. Surgical and morphological aspects of the treatment of cicatricial deformities in children: thesis. SPb.; 2015 (in Russ.).
18. Afonichev K.A., Filippova O.V. Dispensary observation of children who have suffered burns. Ortopediya, travmatologiya i vosstanovitel'naya khirurgiya detskogo vozrasta. 2015;3(1):32–37 (in Russ.).
19. Dantzer E., Querval P., Salinier L. et al. Dermal regeneration template for deep hand burns: clinical utility both early grafting and reconstructive surgery. Br J Plast Surg. 2003;56:764–777. DOI:10.1016/s0007-1226 (03) 00366-7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Филиппова Ольга Васильевна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения последствий травм и ревматоидного артрита ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России; 196603, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68; ORCID iD 0000-0002-1002-0959.

Афоничев Константин Александрович — д.м.н., руководитель отделения последствий травм и ревматоидного

артрита ФГБУ «НМИЦ детской травматологии и ортопедии имени Г.И. Турнера» Минздрава России; 196603, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Пушкин, ул. Парковая, д. 64–68; ORCID iD 0000-0002-6460-2567.

Контактная информация: Филиппова Ольга Васильевна, e-mail: olgafil@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 16.06.2020, поступила после рецензирования 14.07.2020, принята в печать 04.08.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Olga V. Filippova — *Doct. of Sci. (Med.)*, leading researcher of the Department of Injury Consequences & Rheumatoid Arthritis, G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery; 64–68, Parkovaya str., Pushkin, St. Petersburg, 196603, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1002-0959.

Konstantin A. Afonichev — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Injury Consequences & Rheumatoid Arthritis, G.I. Turner National Medical Research Center for Children's Orthopedics and Trauma Surgery; 64–68, Parkovaya str., Pushkin, St. Petersburg, 196603, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6460-2567.

Contact information: Olga V. Filippova, e-mail: olgafil@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 16.06.2020, revised 14.07.2020, accepted 04.08.2020.

Российский научно-практический конгресс ГИНЕКОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ



Российская
ассоциация
по менопаузе



МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ

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

11-13 ноября

2021

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Ивент»

Подробнее на сайте www.medievent.ru

Будет представлена заявка на аккредитацию конгресса по системе непрерывного медицинского образования с присвоением кредитов (баллов) участникам.



➤ Научная программа
Люзьял Искандеровна
Табеева
doctor.gt@gmail.com

➤ Регистрация участников
Николай Скибин
reg@medievent.ru
+7 (929) 646-51-66

➤ Менеджер проекта
Светлана Ранская
pro_1@medievent.ru
+7 (926) 610-23-74

➤ Аккредитация СМИ
Еремеева Ольга
pr@medievent.ru
+7 (926) 611-23-59

➤ Бронирование гостиниц,
заказ авиа и ж/д билетов
Елена Лазарева
hotel@medievent.ru
+7 (926) 611-23-59

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-173-177

Ночной сон у детей раннего возраста

М.И. Дубровская, О.В. Рязанова, О.К. Нетребенко, А.С. Боткина, В.В. Полунина,
А.Б. Моисеев, Е.Е. Вартапетова

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

РЕЗЮМЕ

Регулярный, полноценный сон в течение рекомендованного времени не только влияет на качество жизни и состояние психического и физического здоровья в целом, но и является профилактикой когнитивных, эмоциональных и соматических расстройств. Между тем частота ночных пробуждений среди детей раннего возраста колеблется от 20% до 66%. В обзоре литературы представлены современные данные о ночном сне у детей раннего возраста. Описаны методики, используемые для оценки продолжительности сна у детей. Представлены результаты исследований, согласно которым наиболее значимыми причинами нарушения ночного сна являются грудное вскармливание, наличие тревоги и депрессии у матери, практика совместного сна ребенка с родителями. Обсуждаются вопросы совместного сна ребенка и родителей не только как культурологической особенности, но и как индикатора возможных проблем в семье и возможного способа компенсации отсутствия семейной и партнерской близости. Отдельно рассматриваются факторы, влияющие на скорость засыпания и качество сна, в т. ч. особенности пищевого рациона. Показана роль аминокислот в процессах засыпания и регуляции сна и положительное влияние питания с преобладанием углеводного компонента.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ночной сон, дети раннего возраста, ночные пробуждения, совместный сон, питание.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дубровская М.И., Рязанова О.В., Нетребенко О.К. и др. Ночной сон у детей раннего возраста. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):173–177. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-173-177.

Night sleep in toddlers

M.I. Dubrovskaya, O.V. Ryazanova, O.K. Netrebenko, A.S. Botkina, V.V. Polunina,
A.B. Moiseev, E.E. Vartapetova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

A regular restful sleep for a recommended time affects the quality of life and psychic/physical health and prevents cognitive, emotional, and somatic disorders. Meanwhile, the rate of nocturnal awakenings among toddlers is 20–66%. This paper reviews current data on night sleep in toddlers. Techniques for assessing sleep duration in children are addressed. Research findings demonstrate that the most important causes of sleep disturbances are breastfeeding, mother's anxiety and depression, and sleeping with parents. Sleeping with parents is not only a cultural feature but also indicates potential problems in the family being a means of compensating for the lack of partner intimacy and family relations. Factors affecting sleep transition and sleep quality (including the specifics of food intake) are discussed. It was demonstrated that amino acids are important for falling asleep and sleep regulation. A high-carbohydrate diet is also beneficial.

KEYWORDS: night sleep, toddlers, nocturnal awakenings, sleeping with parents, nutrition.

FOR CITATION: Dubrovskaya M.I., Ryazanova O.V., Netrebenko O.K. et al. Night sleep in toddlers. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):173–177. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-173-177.

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение сна у детей является важной медико-социальной проблемой. Согласно данным ВОЗ и Американской академии медицины сна продолжительность сна младенцев до 1 года должна составлять 12–17 ч в сутки, а детей в возрасте 1–2 и 3–4 лет — 11–14 ч и 10–13 ч в сутки соответственно. Уменьшение продолжительности сна ведет к снижению внимания, ухудшению памяти и обучения, нарушениям поведения, увеличивает риск развития гипертонии, ожирения, сахарного диабета. Хроническое недосыпание у подростков ассоциируется с увеличением риска несчастных случаев и травм, депрессии и суицидальных мыслей [1].

МЕТОДЫ ОЦЕНКИ СНА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В современных исследованиях для измерения активности и сна у детей раннего возраста используется актиграфия, которая позволяет оценивать сон в привыч-

ных условиях [2]. Миниатюрный акселерометр (похожий на наручные часы) прикрепляется к запястью, лодыжке или талии и непрерывно регистрирует движение в течение длительного периода не менее 7 дней подряд. Наиболее доступными методами остаются анкетирование и заполнение дневника сна. Дневник представляет собой 24-часовое расписание на одном листе, в которое родители записывают время сна, засыпание и вставание с постели, купание и ночные пробуждения (о которых они знают) в течение указанного периода исследования. Для оценки ежедневного режима сна используются краткая анкета детского сна (BCSQ), опросник детских привычек сна (CSHQ), опросник по практике сна (SPQ), краткий опросник по детскому сну (BISQ). Например, краткий опросник по детскому сну содержит пункты по оценке характера сна, проблем со сном и экологии сна. Для оценки режима сна используются такие вопросы, как: продолжительность ночного сна, продолжительность дневного сна,

24-часовая продолжительность сна, дремлют ли дети днем и если дремлют, то в одно ли и то же время каждый день. Проблемы со сном отражены в вопросах: частота ночных пробуждений, необходимость помощи родителей в засыпании после пробуждения, легкость самостоятельного засыпания ночью, трудности сна в одиночестве и считают ли родители, что у ребенка есть проблема со сном. Вопросы по экологии сна включают: время отхода ко сну, время бодрствования, наличие у малышей обычного распорядка сна, условия во время ночного сна (расположение во время ночного сна) и способ засыпания ночью [3].

Влияние сна на формирование когнитивных функций

Механизмы регуляции сна и бодрствования начинают формироваться в эмбриональном периоде, а циклические изменения моторной активности плода наблюдаются уже с 22–24-й недели беременности. В первую очередь это обусловлено постепенным увеличением продукции нейромедиаторов, которая полностью формируется к трем годам [4]. Сон способствует психическому и физическому восстановлению, развитию иммунной системы и жизнеспособности организма в целом. Исследования показывают, что длительное недосыпание большинства экспериментальных животных приводит к летальному исходу [5, 6]. Депривация быстрой фазы сна в раннем возрасте у грызунов обуславливает увеличение скорости апоптоза нейронов и уменьшение массы мозга, а в более старшем возрасте — появление поведенческих нарушений и склонность к агрессии [7]. Хронический фрагментированный сон приводит к нарушению когнитивных функций, обусловленных активацией гиппокампа, за счет снижения нейрогенеза [8].

Закрепление памяти связано с медленным сном. Исследования у взрослых с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии выявили активность нейронов в областях мозга, поддерживающих эпизодическую память во время медленного волнового сна, а у детей раннего возраста — способность недавних воспоминаний реагировать во время сна, что отражает активацию гиппокампа и его способность отличать старые стимулы от новых [9]. Во время естественного полноценного ночного сна можно оценить функциональный вклад гиппокампа на раннем этапе развития временной и пространственной памяти, а также степень активации гиппокампа у двухлетних детей [10]. Изучение влияния дневного сна на закрепление памяти у маленьких детей показало, что дневной сон после обучения улучшает показатели памяти [11].

Ночные пробуждения у детей раннего возраста

Длительный дневной сон приводит к уменьшению продолжительности ночного сна, напротив, укорочение дневного сна способствует более продолжительному ночному сну у 1,5-летних детей [12]. В долгосрочном популяционном исследовании ($n=32\ 662$) [13] показано, что короткая продолжительность сна (≤ 10 ч) и частые ночные пробуждения в 18 мес. являются факторами риска развития у ребенка нарушения контроля поведения и эмоций в 18 мес. и 5 лет по сравнению с контрольной группой детей, которые спали не менее 13 ч в 18 мес. Установле-

но, что частые ночные пробуждения характерны для маленьких детей с проблемами развития, такими как аутизм и умственная отсталость [14]. Дети, получающие грудное вскармливание в ночное время, чаще просыпаются и, соответственно, имеют более короткую продолжительность ночного сна по сравнению с детьми без ночного кормления [12].

Ночные пробуждения среди детей раннего возраста — частая проблема, их частота колеблется от 20% до 66% [15]. При изучении ночного сна 590 здоровых младенцев (в возрасте 2–11 мес.) и 512 детей ясельного возраста из восьми провинций Китая была установлена следующая частота ночных пробуждений: дети первого года жизни не просыпались, просыпались за ночь 1 раз, 2 раза и ≥ 3 раз в 6,8, 20,2, 33,2 и 39,3% случаев соответственно, дети ясельного возраста — в 25,8, 34,6, 23,8 и 15,8% случаев соответственно. Ночные пробуждения чаще отмечались у мальчиков на грудном вскармливании у молодых матерей с низким уровнем образования. Было показано, что у младенцев, просыпавшихся 2 раза за ночь, индекс психического развития значительно выше, чем у детей, которые не просыпались или просыпались ≥ 3 раз за ночь. У детей ясельного возраста, просыпавшихся ≥ 3 раз за ночь, индекс психического развития оказался значительно ниже, чем у детей, которые просыпались реже. Частые ночные пробуждения у детей раннего возраста были связаны с грудным вскармливанием, наличием тревоги и депрессии у матери и практикой совместного сна детей с родителями [15].

Совместный сон с ребенком

Организация сна детей раннего возраста изучается наиболее часто. Распространенность совместного сна отражает культурные ценности и убеждения людей различных стран и континентов. Совместный сон поощряется в культурах, где взаимозависимость и связь между родителями и детьми являются целью воспитания (Азия). В культурах, где ценятся индивидуализм и автономия (Европа, Северная Америка и Австралия), совместный сон не приветствуется, кроме того, считается, что он может привести к внезапной смерти младенца [16].

При изучении сна детей первого года жизни в 2000 американских семьях было выявлено, что частота совместного сна с родителями в возрасте 1 мес. достигала 81,1%, 3 мес. — 63,0%, при этом частота раздельного сна в 6 мес. составляла уже 55,0%, а в 12 мес. — 71,4% [17]. У детей, которые чаще засыпали в одиночестве в отдельной кровати, отмечались большая продолжительность ночного сна, меньшее количество ночных пробуждений и более длительные эпизоды непрерывного сна [18].

Выбор родителями совместного или раздельного сна со своим маленьким ребенком отражает как существующие культурные нормы воспитания, так и представления родителей о благополучии их ребенка, что может противоречить культурным нормам. Родителей, нарушающих культурные нормы, часто критикуют, что в свою очередь может привести к депрессии и нарастающей тревожности относительно сна ребенка [17].

Эмоциональная доступность матери перед сном определяется уже с 1-го месяца жизни ребенка и не зависит от режима и условий его сна, обратно коррелирует с прерывистым сном матери и негативным отношением к ро-

дительству в паре, а также положительно ассоциируется с адаптацией матери к семейным отношениям в браке и положительным отношением к родительству в паре [19]. Качество сна у матерей, которые спят вместе с детьми старше 6 мес., хуже, чем у матерей, которые спят отдельно от ребенка с его рождения или с какого-либо возраста до 6 мес. [19].

Постоянный совместный сон с младенцем в течение первого года жизни младенца, особенно в культуре, в которой это не поддерживается, может быть признаком существующих у супружеской пары напряженности и проблем, которые становятся очевидными после рождения ребенка. Напряженность в супружеской и родительской сферах, остро переживаемая матерью, может реализоваться в упорядочении режима сна ребенка, чтобы она могла проводить больше времени с ним в ночное время, возможно, как способ компенсации ощущаемого отсутствия семейной и партнерской близости. Кроме того, усиление депрессивных симптомов и беспокойство матерей по поводу ночного бодрствования ребенка, по-видимому, побуждают их искать и проводить больше времени со своими детьми ночью, несмотря на отсутствие проблем у ребенка [19].

Влияние питания на качество сна

Чередование периодов сна и бодрствования регулируется циркадными ритмами, гормональным фоном и факторами внешней среды. Важная роль в процессах засыпания и регуляции сна отводится триптофану и его производным (серотонину и мелатонину). Серотонин — это нейротрансмиттер, контролирующий ритмы сна и бодрствования, настроение, аппетит, температуру тела, адаптацию к стрессу. Он синтезируется в желудочно-кишечном тракте, тромбоцитах, головном и спинном мозге из триптофана путем гидроксирования с образованием 5-гидрокситриптофана и его последующим декарбокислированием. В отличие от триптофана и 5-гидрокситриптофана, серотонин не способен проникать через гематоэнцефалический барьер. В эпифизе из серотонина образуется мелатонин — биогенный амин, непосредственно участвующий в регуляции суточных биоритмов. Аминокислоты триптофан, фенилаланин, тирозин, валин, лейцин, изолейцин, с учетом особенности их химического строения, относятся к группе больших нейтральных аминокислот (LNAA). Их транспорт через гематоэнцефалический барьер является конкурентным, так как осуществляется общей белковой транспортной системой (L-системой). При употреблении пищи с повышенным содержанием белка, по мере нарастания концентрации в крови больших нейтральных аминокислот и особенно разветвленных аминокислот (лейцина, изолейцина, валина), скорость транспорта триптофана в головной мозг уменьшается [20, 21]. У младенцев, получающих стандартную адаптированную молочную смесь, отмечалось снижение уровня триптофана по сравнению с детьми, получающими грудное молоко или молочную смесь, обогащенную триптофаном. При этом на продолжительность сна влияла не столько концентрация в сыворотке крови триптофана, сколько соотношение триптофан/LNAA [22, 23].

Питание с преобладанием углеводного компонента положительно воздействует на скорость засыпания и качество сна. Это связано с активацией синтеза пептидов и избира-

тельным транспортом больших нейтральных аминокислот в мышечные клетки под действием инсулина. Таким образом, высвобождается система транспортных белков, участвующих в поступлении триптофана через гематоэнцефалический барьер [24]. Так, постпрандиальное увеличение соотношения триптофан/LNAA отмечалось у здоровых добровольцев на фоне диеты с высоким гликемическим индексом (ГИ) в отличие от лиц, получавших низкоуглеводное питание [25, 26].

Питание детей второго полугодия жизни и детей более старших возрастных групп можно дополнять детскими молочными питьевыми кашками «ФрутоНяня», обогащенными инулином. Включение данных продуктов в вечернее кормление детей может способствовать более длительному насыщению, что в свою очередь поможет увеличить продолжительность сна, так как ребенок будет реже просыпаться от голода.

Употребление молока промышленного производства с низким или высоким ГИ не влияет на режим сна детей ясельного возраста, ГИ грудного молока аналогичен ГИ молока промышленного производства с низким ГИ. Прием углеводов во время ужина и более калорийная пища обеспечивают большую продолжительность сна у детей раннего возраста [27].

Добавление в состав адаптированных молочных смесей рисовой муки, потребление молочных каш за несколько часов до сна положительно сказывается на качестве сна младенцев и детей раннего возраста вследствие серотонинергического эффекта и ощущения сытости [28].

Нарушение пищевого поведения, отсутствие культуры питания и низкий уровень жизни обуславливают повышенное потребление гидрогенизированных масел, маргаринов и продуктов, жаренных во фритюре, не только взрослыми, но и детьми раннего возраста. Питание с преобладанием насыщенных жирных кислот и дефицитом омега-3 полиненасыщенных жирных кислот влияет на продукцию мелатонина и приводит к изменениям циркадных ритмов и нарушению ночного сна. Следствием дефицита докозгексаеновой кислоты (DHA) в развивающемся мозге являются расстройства зрения, когнитивной сферы и обучения, связанные с нарушениями процессов нейрогенеза и синтеза нейромедиаторов [29]. По результатам рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у детей, получающих DHA в течение 16 нед., отмечалось увеличение продолжительности сна на 58 мин по сравнению с группой контроля [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рассмотренные в настоящей статье результаты многочисленных исследований характера сна, проблем со сном и экологии ночного и дневного сна у детей раннего возраста разных рас и континентов в основном отражают физиологические процессы, которые обеспечивают формирование механизмов регуляции сна и бодрствования, а также созревание центральной нервной системы ребенка. При рационально организованном режиме сна, благоприятном психологическом климате в семье и рациональном питании у детей чаще наблюдается полноценный ночной сон, что имеет большое значение в формировании когнитивных функций и эмоциональной сферы ребенка раннего возраста.

Благодарность

Авторы и редакция благодарят АО «ПРОГРЕСС» за предоставление полных текстов иностранных статей, требовавшихся для подготовки данной публикации.

Acknowledgment

The authors and Editorial Board are grateful to JSC "PROGRESS" for providing full-text foreign articles required to write the review.

Литература/References

1. Paruthi S., Brooks L.J., D'Ambrosio C. et al. Consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine on the recommended amount of sleep for healthy children: methodology and discussion. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(11):1549–1561. DOI: 10.5664/jcsm.6288.
2. Nakagawa M., Ohta H., Nagaoki Y. et al. Daytime nap controls toddlers' nighttime sleep. *Sci Rep.* 2016;6:27246. DOI: 10.1038/srep27246.
3. Sadeh A., Mindell J.A., Luedtke K., Wiegand B. Sleep and sleep ecology in the first 3 years: a web-based study. *J Sleep Res.* 2009;18(1):60–73. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2008.00699.x.
4. Cusick S.E., Georgieff M.K. The role of nutrition in brain development: The golden opportunity of the "first 1000 days". *J Pediatr.* 2016;175:16–21. DOI: 10.1016/j.jpeds.2016.05.013.
5. Rechtschaffen A., Bergmann B.M. Sleep deprivation in the rat: an update of the 1989 paper. *Sleep.* 2002;25:18–24. DOI: 10.1093/sleep/25.1.18.
6. Grandner M.A., Hale L., Moore M., Patel N.P. Mortality associated with short sleep duration: The evidence, the possible mechanisms, and the future. *Sleep Med Rev.* 2010;14(3):191–203. DOI: 10.1016/j.smrv.2009.07.006.
7. Morrissey M.J., Duntley S.P., Anch A.M., Nonneman R. Active sleep and its role in the prevention of apoptosis in the developing brain. *Med Hypotheses.* 2004;62(6):876–879. DOI: 10.1016/j.mehy.2004.01.014.
8. Sportiche N., Suntsova N., Methippara M. et al. Sustained sleep fragmentation results in delayed changes in hippocampal-dependent cognitive function associated with reduced dentate gyrus neurogenesis. *Neuroscience.* 2010;170(1):247–258. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.06.038.
9. Johnson E.G., Prabhakar J., Mooney L.N., Ghetti S. Neuroimaging the sleeping brain: insight on memory functioning in infants and toddlers. *Infant Behav Dev.* 2020;58:101427. DOI: 10.1016/j.infbeh.2020.101427.
10. Mooney L.N., Johnson E.G., Prabhakar J., Ghetti S. Memory-related hippocampal activation during sleep and temporal memory in toddlers. *Dev Cogn Neurosci.* 2021;47:100908. DOI: 10.1016/j.dcn.2020.100908.
11. Desrochers P.C., Kurdziel L.B., Spencer R.M. Delayed benefit of naps on motor learning in preschool children. *Exp Brain Res.* 2016;234(3):763–772. DOI: 10.1007/s00221-015-4506-3.
12. Nakagawa M., Ohta H., Shimabukuro R. et al. Daytime nap and nighttime breastfeeding are associated with toddlers' nighttime sleep. *Sci Rep.* 2021;11(1):3028. DOI: 10.1038/s41598-021-81970-6.
13. Sivertsen B., Harvey A.G., Reichborn-Kjennerud T. et al. Later emotional and behavioral problems associated with sleep problems in toddlers: a longitudinal study. *JAMA Pediatr.* 2015;169:575–582. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2015.0187.
14. Souders M.C., Mason T.B.A., Valladares O. et al. Sleep behaviors and sleep quality in children with autism spectrum disorders. *SLEEP.* 2009;32(12):1566–1578. DOI: 10.1093/sleep/32.12.1566.
15. Sun W., Li S.X., Jiang Y. et al. A community-based study of sleep and cognitive development in infants and toddlers. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(6):977–984. DOI: 10.5664/jcsm.7164.
16. Jeon M., Dimitriou D., Halstead E.J. A systematic review on cross-cultural comparative studies of sleep in young populations: the roles of cultural factors. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2005. DOI: 10.3390/ijerph18042005.
17. Shimizu M., Teti D.M. Infant sleeping arrangements, social criticism, and maternal distress in the first year. *Infant Child Dev.* 2018;27(3):e2080. DOI: 10.1002/icd.2080.
18. Mindell J.A., Sadeh A., Kohyama J., How T.H. Parental behaviors and sleep outcomes in infants and toddlers: a cross-cultural comparison. *Sleep Med.* 2010;11(4):393–399. DOI: 10.1016/j.sleep.2009.11.011.
19. Teti D.M., Shimizu M., Crosby B., Kim Bo-Ram. Sleep arrangements, parent-infant sleep during the first year, and family functioning. *Dev Psychol.* 2016;52(8):1169–1181. DOI: 10.1037/dev0000148.

20. Fernstrom J.D. Large neutral amino acids: dietary effects on brain neurochemistry and function. *Amino Acids.* 2013;45(3):419–430. DOI: 10.1007/s00726-012-1330-y.
21. Burlina A.P., Cazzorla C., Massa P. et al. Large neutral amino acid therapy increases tyrosine levels in adult patients with phenylketonuria: a long-term study. *Nutrients.* 2019;11(10):2541. DOI: 10.3390/nu11102541.
22. Steinberg L.A., O'Connell N.C., Hatch T.F. et al. Tryptophan intake influences infants' sleep latency. *J Nutr.* 1992;122(9):1781–1791. DOI: 10.1093/jn/122.9.1781.
23. Fazzolari-Nesci A., Domianello D., Sotera V., Rähä N.C. Tryptophan fortification of adapted formula increases plasma tryptophan concentrations to levels not different from those found in breast-fed infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1992;14(4):456–459. DOI: 10.1097/00005176-199205000-00014.
24. Fernstrom J.D. Tryptophan availability and serotonin synthesis in brain. In: Huether G., ed. *NATO ASI Series, vol. 20. Amino acid Availability and Brain Function in Health and Disease.* Berlin: Springer-Verlag; 1988:137–146.
25. Herrera C.P., Smith K., Atkinson F. et al. High-glycaemic index and -glycaemic load meals increase the availability of tryptophan in healthy volunteers. *Br J Nutr.* 2011;105(11):1601–1606. DOI: 10.1017/S0007114510005192.
26. Afaghi A., O'Connor H., Chow C.M. High-glycemic-index carbohydrate meals shorten sleep onset. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):426–430. DOI: 10.1093/ajcn/85.2.426.
27. Misra S., Khor G.L., Mitchell P. et al. A pilot study to determine the short-term effects of milk with differing glycaemic properties on sleep among toddlers: a randomised controlled trial. *BMC Pediatr.* 2015;15:79. DOI: 10.1186/s12887-015-0393-9.
28. Diethelm K., Remer T., Jilani H. et al. Associations between the macronutrient composition of the evening meal and average daily sleep duration in early childhood. *Clin Nutr.* 2011;30:640–646. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.05.004.
29. Innis S.M. Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain. *Brain Res.* 2008;1237:35–43. DOI: 10.1016/j.brainres.2008.08.078.
30. Montgomery P., Burton J.R., Sewell R.P. et al. Fatty acids and sleep in UK children: subjective and pilot objective sleep results from the DOLAB study — a randomized controlled trial. *J Sleep Res.* 2014;23(4):364–388. DOI: 10.1111/jsr.12135.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дубровская Мария Игоревна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3487-2451.

Рязанова Ольга Владимировна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-8577-3373.

Нетребенко Ольга Константиновна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3366-6824.

Боткина Александра Сергеевна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии им. академика В.А. Таболина педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6890-2041.

Полунина Виктория Валерьевна — д.м.н., профессор кафедры реабилитации, спортивной медицины и физической культуры педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7165-6515.

Моисеев Анатолий Борисович — д.м.н., заведующий кафедрой пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-1704-2456.

Вартапетова Екатерина Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры пропедевтики детских болезней педиатрического факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-9999-7634.

Контактная информация: Дубровская Мария Игоревна, e-mail: marigdubr@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 25.02.2021, поступила после рецензирования 23.03.2021, принята в печать 15.04.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Mariya I. Dubrovskaya — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of Acad. V.A. Tabolin Department of Hospital Pediatrics of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3487-2451.

Olga V. Ryazanova — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of Acad. V.A. Tabolin Department of Hospital Pediatrics of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8577-3373.

Olga K. Netrobenko — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of Acad. V.A. Tabolin Department of Hospital Pediatrics of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3366-6824.

Aleksandra S. Botkina — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of Acad. V.A. Tabolin Department of Hospital Pediatrics of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6890-2041.

Viktoriya V. Polunina — *Doct. of Sci. (Med.)*, professor of Department of Rehabilitation, Sport Medicine, and Physical Education of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7165-6515.

Anatoliy B. Moiseev — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head of Department of Propedeutics of Children's Diseases of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1704-2456.

Ekaterina V. Vartapetova — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of Department of Propedeutics of Children's Diseases of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9999-7634.

Contact information: Mariya I. Dubrovskaya, e-mail: marigdubr@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 25.02.2021, revised 23.03.2021, accepted 15.04.2021.



МОЛОЧНЫЕ ПИТЬЕВЫЕ КАШКИ «ФРУТОНЯНЯ»

ДЛЯ ДЕТЕЙ СТАРШЕ
6 МЕСЯЦЕВ



- ★ **ОБОГАЩЕННЫЕ ПРОБИОТИКОМ ИНУЛИНОМ, СПОСОБСТВУЮЩИМ УЛУЧШЕНИЮ ПИЩЕВАРЕНИЯ.**
- ★ **ПРОШЛИ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В НИИ ПИТАНИЯ*.**
- ★ **ХОРОШО ПЕРЕНОСЯТСЯ ДЕТЬМИ СТАРШЕ 6 МЕСЯЦЕВ ЖИЗНИ**
- ★ **ЕЖЕДНЕВНОЕ УПОТРЕБЛЕНИЕ МОЛОЧНЫХ ЖИДКИХ КАШЕК «ФРУТОНЯНЯ», ОБОГАЩЕННЫХ ИНУЛИНОМ В ГРУППЕ ДЕТЕЙ СО СКЛОННОСТЬЮ К ЗАПОРАМ ПРИВОДИЛО К НОРМАЛИЗАЦИИ СТУЛА (ЧАСТОТА И КОНСИСТЕНЦИЯ), ЧТО УКАЗЫВАЛО НА ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ ВЛИЯНИЕ НА ФУНКЦИЮ КИШЕЧНИКА.**

*Исследование в ФГБУ «НИИ питания» в 2012 году прошли жидкие молочные каши «ФрутоНяня»: кашка молочная пшеничная, обогащенная пребиотиками, кашка молочная рисовая, обогащенная пребиотиками, кашка молочная овсяная, обогащенная пребиотиками, кашка молочная мульти-злаковая (кукурузно-рисово-гречневая), обогащенная пребиотиками, кашка молочная гречневая с яблоками, обогащенная пребиотиками, кашка молочная овсяная с бананом, обогащенная пребиотиком. Рецептúra АО «ПРОГРЕСС».

Идеальным питанием для ребенка раннего возраста является грудное молоко. Перед введением прикорма необходимо проконсультироваться с педиатром. Сведения о возрастных ограничениях применения продукции «ФрутоНяня» смотрите на индивидуальной упаковке. Реклама.



УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 октября 2021 года состоится

XX РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»



Это одно из важнейших событий года в жизни педиатрической общности страны. Конгресс вносит достойный вклад в решение проблемы повышения квалификации детских врачей и других специалистов, работающих в области охраны здоровья детей.

Научно-практические симпозиумы, семинары, школы, круглые столы и дискуссии будут посвящены актуальным проблемам и новейшим достижениям в диагностике и лечении в различных разделах педиатрии: аллергологии и иммунологии, гастроэнтерологии, гематологии, вакцинопрофилактике, эндокринологии, кардиологии, генетическим заболеваниям, неврологии, нефрологии, неонатологии, нутрициологии, пульмонологии, эктопатологии.

Научная программа будет содержать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.

В рамках Конгресса будет проходить Конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов.

На Конгрессе будет работать тематическая выставка, в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания, будут представлены новые лекарственные препараты, биологические активные добавки, современные нутрициологические средства, новейшее лабораторное, диагностическое и лечебное оборудование.

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования. Для достижения образовательных целей программа сбалансирована по времени и содержит мультимедийные презентации, интерактивные лекции, дискуссии, «круглые столы», сессии «вопрос-ответ» и клинические разборы. По завершению проводится тестирование, по результатам которого будут выдаваться сертификаты НМО.

Прием тезисов до 10 июля 2021 года.

Организаторы конгресса:

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

2021

Москва, 21-23 октября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:

125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии

Оргкомитет XX Российского Конгресса

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»

Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-178-183

Использование натуральных масел в уходе за кожей новорожденных и младенцев

И.И. Рюмина

ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Кожа новорожденного — это тонкая и нежная структура, которая является первым барьером, защищающим от воздействия внешнего мира. Проблемы с кожей младенца — частое явление, что обусловлено адаптацией к новой среде. Вопрос о выборе правильного средства для увлажнения и ухода за кожей остается актуальным. В статье обсуждаются структурные и функциональные особенности кожи новорожденных, роль липидов в обеспечении нормального функционирования кожного барьера. Недостаточно сформированные кислотная мантия и микробиом кожи, постепенное созревание системы иммунной защиты становятся причиной частого возникновения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи, особенно при дефектах ухода. Жирные масла нередко используются как эмолиенты или являются основой средств по уходу, эфирные масла и их ароматические соединения широко используются в парфюмерной и косметической промышленности, в т. ч. в производстве косметики для ухода за кожей новорожденных и детей раннего возраста. Описаны особенности влияния натуральных масел (оливкового, подсолнечного, семян горчицы и др.) на гидратацию и проницаемость кожи, их способность индуцировать воспаление. Особое внимание уделено разработанному единому стандарту для сертификации натуральной косметики, в т. ч. средств для ухода за кожей детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кожа, новорожденный, средство для ухода, натуральное масло, эфирное масло.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Рюмина И.И. Использование натуральных масел в уходе за кожей новорожденных и младенцев. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):178–183. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-178-183.

Natural oils for skincare of newborns and infants

I.I. Ryumina

V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The skin of a newborn is a delicate structure that is the first barrier protecting from exposures. Skin conditions in newborns are common due to adaptation to novel environment. The choice of an adequate moisturizing and skincare product is still an important issue. This paper discusses the structural and functional specificity of the skin of newborns and the role of lipids in the healthy functioning of skin barrier. Inadequate acid mantle and skin microbiome, gradual maturation of immune defense account for the frequent occurrence of infective inflammatory skin disorders, in particular, in skincare defects. Fatty oils are commonly used as emollients or the basis of care products, while essential oils and aromatic compounds are widely applied in perfume and cosmetic industries (including the production of skincare products for babies and toddlers). The effects of natural oils (e.g., olive, sunflower-seed, mustard-seed oil etc.) on skin hydration and permeability and their ability to induce inflammation. A single standard for certifying natural cosmetics including skincare products for babies is highlighted.

KEYWORDS: skin, newborn, care product, natural oil, essential oil.

FOR CITATION: Ryumina I.I. Natural oils for skincare of newborns and infants. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):178–183. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-178-183.

ВВЕДЕНИЕ

Важную роль в обеспечении полноценной функции кожи играют липиды, поэтому традиционно для ухода за кожей, в т. ч. новорожденных, использовалось масло животного и растительного происхождения, а также минеральное масло. В производстве большинства средств ухода за кожей также используются различные масла, однако вопрос о преимуществах и недостатках масел различного происхождения до сих пор активно дискутируется. Методы ухода за кожей новорожденных и младенцев различаются и во многом зависят от культурных традиций, субъективного опыта родителей и медицинских работников. В 2016 г. были опубликованы европейские рекомендации по уходу за кожей, основанные на доказательных клинических исследованиях. Согласно современным рекомендациям практика ухода за кожей должна обеспечивать

сохранность кожи, физиологическую адаптацию кожного барьера новорожденных к условиям внешней среды, защищать при контакте кожи с потенциально токсическими веществами [1].

СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ КОЖИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Исследования последних лет показали, что кожа здорового доношенного новорожденного отличается структурной и функциональной незрелостью по сравнению с кожей взрослого, процесс физиологического созревания продолжается в течение первого года жизни. Основной функцией кожи является поддержание внутреннего гомеостаза путем предотвращения потери воды, терморегуляции и защиты от внешнего воздействия, проникновения микроорганизмов.

Барьерная функция кожи в основном зависит от целостности самого верхнего — рогового — слоя, его структура похожа на кирпичную стену, в которой корнеоциты, «кирпичи», окружены межклеточными липидными пластинками, действующими как строительный раствор, что обеспечивает целостность и проницаемость кожи одновременно. Во время дифференцировки плазматическая мембрана наружных кератиноцитов заменяется ороговевающей оболочкой корнеоцитов, что придает клеткам определенную жесткость.

Кожа плода может достаточно полноценно реализовывать все функции уже с 30-й недели гестации, на 34-й неделе у плода уже хорошо развит эпидермис, к 37-й неделе почти полностью созревает роговой слой. Верхний слой эпидермиса, несмотря на толщину всего 7–35 мкм, что в среднем на 20–30% меньше, чем у взрослого человека, в основном осуществляет защитную и регулирующую функции кожного барьера. Корнеоциты у новорожденных меньше, так как после рождения отмечается активная пролиферация клеток, созревание же клеток происходит относительно медленно, этот процесс сохраняется и на втором году жизни. Кожа новорожденного также более восприимчива к растяжению и сжатию из-за слабого дермо-эпидермального соединения. После рождения в процессе адаптации к внеутробной среде меняются гидратация рогового слоя, поверхностный pH кожи и проницаемость рогового слоя для воды, что влияет на трансэпидермальную потерю жидкости (ТЭПЖ). Роговой слой кожи новорожденных и младенцев содержит больше воды, но меньше естественных увлажняющих факторов, из-за этого гидратация кожи при рождении снижается, ТЭПЖ увеличивается, и поэтому кожа новорожденных после рождения значительно суше, чем у взрослых. Гидратация рогового слоя и pH поверхности кожи постоянно меняются в течение неонатального периода, скорость этих изменений зависит от участка тела и от ухода за ребенком [2–4]. В течение первого месяца жизни гидратация кожи у младенцев увеличивается и в возрасте 3–24 мес. становится выше, чем у взрослых [5, 6]. В этот период роговой слой разглаживается. Содержание воды в коже также влияет на барьерную функцию, регулируя активность гидролитических ферментов, которые участвуют в созревании и десквамации корнеоцитов. Компоненты естественного увлажняющего фактора в корнеоцитах, такие как свободные аминокислоты, пирролидонкарбоновая, молочная, урокановая кислоты, органические кислоты, пептиды, сахара, мочевины, цитрат, глицерин и многие другие, способствуют гидратации рогового слоя. Филаггрин, один из маркеров терминальной дифференцировки эпидермиса, также обеспечивает увлажнение рогового слоя, расщепляется на свободные аминокислоты, которые далее метаболизируются до гигроскопических производных, таких как пирролидонкарбоновая кислота — производное глутамина и урокановая кислота — производное гистидина.

При рождении pH кожи характеризует среду как щелочную. В первые семь дней pH меняется от почти нейтрального до нейтрального с последующим снижением в течение месяца, так как кислая реакция кожи обеспечивает защиту от проникновения патогенных микроорганизмов [7]. Недостаточно сформированные кислотная мантия и микробиом кожи, постепенное созревание системы иммунной защиты становятся причиной более высокого риска патологической микробной колонизации и частого воз-

никновения инфекционно-воспалительных заболеваний кожи у новорожденных и младенцев, особенно при дефектах ухода.

В настоящее время активно изучается влияние провоспалительного цитокина интерлейкина-1 α на созревание кожного барьера плода и новорожденного. Установлено, что относительно низкий уровень этого цитокина повышается в неонатальном периоде, что может способствовать созреванию кожного барьера [8]. Микробная колонизация кожи человека начинается сразу после рождения, однако необходимый баланс между многочисленными микроорганизмами, колонизирующими кожу ребенка, достигается только к концу первого года жизни. Было высказано предположение, что микробная колонизация кожи в неонатальном периоде существенно влияет на развитие иммунной функции кожи и, возможно, на созревание других барьерных функций, а также на развитие иммунной системы в целом [9].

Таким образом, система иммунной защиты кожи новорожденного и ребенка первого года жизни, состоящая из немедленных неспецифических (врожденный иммунитет) и отсроченных (адаптивный иммунитет) механизмов, находится в процессе созревания, что делает их кожу уязвимой.

В кератиноцитах зернистого слоя синтезируются липиды — предшественники керамидов, свободных жирных кислот (СЖК), холестерина, часть из которых затем высвобождается из пластинчатых (ламеллярных) телец в пространство между роговым и зернистым слоем, тогда как оставшиеся липиды выделяются на поверхность кожи сальными железами (кожное сало). Барьер, обеспечивающий проницаемость кожи, зависит от состояния межклеточного матрикса, содержащего керамиды, СЖК и холестерин. После секреции из ламеллярных телец межклеточные липиды модифицируются под воздействием ферментов и становятся межклеточными пластинками. Они в основном состоят из насыщенных жирных кислот, среди которых преобладают пальмитиновая (С16:0), стеариновая (С18:0), бегеновая (С22:0), лигноцеринавая (С24:0) и гексаказановая (С26:0) кислоты [10]. Содержание полиненасыщенных СЖК, таких как олеиновая (С18:1, n-9), эйкозагексаеновая (С20:5, n-3), арахидоновая (С20:4, n-6), докозагексаеновая (С22:6, n-3) кислоты, а также линолевая кислота (С18:2, n-6) и ее производные — линоленовая [α -линоленовая (С18:3, n-3), γ -линоленовая (С18:3, n-6)] и дигомо- γ -линоленовая (С20:3, n-6) кислоты, значительно меньше в роговом слое, чем насыщенных СЖК. Линолевая кислота — наиболее распространенная полиненасыщенная жирная кислота, однако, помимо линолевой и арахидоновой кислот, в кератиноцитах синтезируются и другие СЖК [11].

Эпидермис также характеризуется активным метаболизмом полиненасыщенных СЖК. Линолевая кислота, основная 18-углеродная n-6 полиненасыщенная СЖК в нормальном эпидермисе, метаболизируется в эпидермисе по 15-липноксигеназному пути, в основном в 13-гидроксиоктадекадиеновую кислоту, которая обладает антипролиферативными свойствами [12].

Арахидоновая кислота, вторая по значимости полиненасыщенная СЖК в коже, является еще одним субстратом 15-липноксигеназы, с помощью которой она превращается в 15-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту (15-НЕТЕ). 15-НЕТЕ ингибирует индуцированный лейкотриеном В4 хемотаксис полиморфноядерных нейтрофилов [13]. Однако арахидоновая кислота в основном метаболизируется

по пути циклооксигеназы в простагландины E2, F2 α и D2. В низких концентрациях простагландины модулируют гомеостаз кожи, тогда как в высоких концентрациях они вызывают воспаление кожи и гиперпролиферацию кератиноцитов [14].

ВЛИЯНИЕ РАСТИТЕЛЬНЫХ МАСЕЛ НА ФУНКЦИЮ КОЖИ

Растительные масла издавна используются для ухода за кожей в косметических и медицинских целях, поскольку они оказывают положительное влияние на физиологические процессы в коже, характеризуются высокой биодоступностью и действуют в основном локально, не вызывая системных эффектов [15]. Натуральные масла используются во многих странах как часть ухода за кожей новорожденных, однако исследований, подтверждающих эту практику с точки зрения доказательной медицины, немного. До сих пор остается открытым вопрос об использовании чистого (пищевого) растительного масла в рутинной практике ухода за кожей новорожденных и детей первого года жизни.

Растительные масла разделяют на эфирные и жирные. Исследования показали, что масла миндаля, жожоба, соевых бобов и авокадо при местном применении в основном остаются на поверхности, не проникая глубоко в кожу. Известно, что нанесение натурального масла может действовать как защитный барьер за счет окклюзионного эффекта, помогая коже удерживать влагу, что приводит к снижению ТЭПЖ. Хотя триглицериды не проникают глубоко в роговой слой, глицерин способствует его гидратации. СЖК, особенно мононенасыщенные, например олеиновая кислота, могут нарушать кожный барьер и усиливают проницаемость кожи для других соединений, присутствующих в растительных маслах [16]. Другие компоненты, такие как фенольные соединения и токоферолы, обладают антиоксидантным эффектом и могут влиять на гомеостаз кожного барьера, воспаление и заживление ран [17, 18].

Экспериментальные исследования показали, что фосфолипиды, содержащиеся в растительных маслах, увеличивают проницаемость кожи, обладают противовоспалительным эффектом за счет регулирования ковалентно связанных ω -гидроксицерамидов в эпидермисе и снижения экспрессии генов активации регулируемого хемокина и стромального лимфопоэтина тимуса [19, 20].

Во многих странах в рутинной практике ухода за кожей новорожденных и младенцев используются оливковое масло, масло семян подсолнечника и другие растительные жирные масла. В Южной Азии и странах Африки к югу от Сахары традиционно практикуется применение различных растительных масел в качестве эмоментов местного действия, например, широко используется доступное масло семян горчицы из-за смягчающего, согревающего действия и аромата, однако оно может быть токсичным для кератиноцитов кожи, так же как и чистое оливковое масло [21–23]. В родильных отделениях и отделениях интенсивной терапии новорожденных в Великобритании в качестве смягчающего средства для кожи часто используют оливковое масло [24].

Оливковое масло для ухода за кожей использовалось еще в Древнем Египте, и хотя это средство ухода за кожей стало популярным во многих странах, опубликовано лишь небольшое количество исследований, свидетельствующих о его смягчающем действии [25–28].

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что, в отличие от подсолнечного, оливковое масло, преобладающим компонентом которого является олеиновая кислота, значительно повреждает кожный барьер и, следовательно, может способствовать развитию дерматита и усугублять уже имеющийся атопический дерматит. В связи с этим не рекомендуется использовать чистое оливковое масло для смягчения сухой кожи и для массажа у младенцев, однако это не относится к косметическим средствам, в т. ч. детским, в состав которых входит оливковое масло [28].

A. Cooke et al. [29], проведя слепое рандомизированное контролируемое исследование на здоровых доношенных новорожденных, стратифицированных по семейному анамнезу атопической экземы, показали, что оливковое масло и подсолнечное масло одинаково улучшали гидратацию кожи, но не влияли на структуру межклеточных пластин, pH, ТЭПЖ и тяжесть эритемы кожи по сравнению с группой детей, у которых масло не использовалось. Исследование не имело клинической значимости, но до тех пор, пока не будут проведены дальнейшие исследования, следует с осторожностью рекомендовать масла для ухода за кожей новорожденных. Хотя существуют противоречивые клинические данные о пользе оливкового масла в качестве смягчающего средства, лабораторные исследования показывают, что оно может быть вредным из-за его основного компонента — олеиновой кислоты, которая увеличивает проницаемость кожи, уменьшая конформационный порядок липидов рогового слоя и вызывая разделение липидной фазы [30]. Олеиновая кислота также может индуцировать воспаление посредством рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты в кератиноцитах. Молекулярные ингибиторы этих рецепторов снижают ТЭПЖ, вызванный нанесением олеиновой кислоты на кожу мышей [31].

Исследования *in vitro* подтверждают, что оливковое масло и олеиновая кислота практически не оказывают антибактериального действия, хотя есть доказательства того, что оливковое масло, содержащее, в частности, антиоксидант гидроксицитрозол, обладает противогрибковой активностью [26]. Тем не менее к его применению при некоторых кожных заболеваниях, таких как себорейный дерматит, следует подходить с осторожностью, поскольку оливковое масло содержит насыщенные и ненасыщенные жирные кислоты, которые могут стимулировать рост некоторых видов грибов и индуцировать воспаление [32]. Также важно учитывать риск аллергического контактного дерматита, причиной которого может стать оливковое масло [33].

В последние годы все более популярным становится кокосовое масло, которое содержит большое количество лауриновой кислоты, обладающей антимикробным и противовоспалительным действием [34]. Монолаурин — моноглицерид, полученный из лауриновой кислоты, — проявляет антимикробную активность, разрушая липидную мембрану бактерий, включая *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris* и *Bacillus subtilis* [35]. Исследования на культуре клеток также показали, что монолаурин демонстрирует противовирусную и противогрибковую активность [36].

Доказано, что кокосовое масло благотворно влияет на кожный барьер у новорожденных и взрослых. В рандомизированном слепом исследовании было установлено, что использование кокосового масла в течение первых семи

дней жизни у недоношенных детей почти на 50% снижало ТЭПЖ по сравнению с детьми, у которых кожа не обрабатывалась маслом, это подтверждает эффективность кокосового масла в качестве смягчающего средства [37]. М.Т.Р. Evangelista et al. [38] при использовании кокосового масла и минерального масла для обработки кожи у детей обнаружили статистически значимо более низкий показатель ТЭПЖ и Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) в группе использования кокосового масла, чем в группе использования минерального масла, что также подтверждает эффективность первого.

Подсолнечное масло содержит олеиновую, пальмитиновую, стеариновую, линоленовую и линолевую кислоты, причем доля последней достигает 60%. Доказано, что линолевая кислота необходима для поддержания нормальной барьерной функции эпидермиса. Кожное воспаление модулируется путем превращения линолевой кислоты в арахидоновую кислоту, предшественник простагландина E2. По данным рандомизированного контролируемого исследования с применением вазелинового и подсолнечного масла у новорожденных и младенцев, проведенного в Бангладеш, предполагаемый противовоспалительный эффект масел и повышение барьерных свойств кожи способствуют снижению смертности у недоношенных детей из-за меньшей вероятности развития у них нозокомиальных инфекций [39]. В другом проспективном рандомизированном исследовании при обработке кожи недоношенных детей подсолнечным маслом V. Kanti et al. [40] обнаружили более высокий уровень ТЭПЖ, чем в контрольной группе, что свидетельствовало о нарушении кожного барьера, хотя авторы отметили, что все показатели оставались в диапазоне значений, ранее описанных у здоровых недоношенных и доношенных детей после рождения.

Исследования влияния натуральных масел и синтетического смягчающего средства Аквафор на функцию эпидермального барьера у мышей показали, что масло семян горчицы оказывает вредное воздействие на эпидермальный барьер, а подсолнечное масло и Аквафор, напротив, значительно ускоряют восстановление эпидермиса [21, 41]. Клинические исследования [39, 40] выявили, что массаж с использованием подсолнечного масла приводит к снижению заболеваемости новорожденных и младенцев сепсисом на 41% и снижению смертности на 26% по сравнению с контрольной группой. Этот факт подчеркивает потенциал недорогих, приемлемых с культурной точки зрения альтернатив традиционного средства — масла семян горчицы для ухода за кожей недоношенных детей с низкой массой тела при рождении в Южной Азии. Проект по приоритетам борьбы с болезнями в развивающихся странах (DCP2) определил исследования смягчающих средств в качестве глобального приоритета [42].

Эфирные масла — это летучие, с характерным сильным запахом и вкусом, маслоподобные (маслянистые), нерастворимые в воде, в основном бесцветные или слабо окрашенные жидкости, которые испаряются уже при комнатной температуре. Эфирные масла образуются в растениях, поэтому их различают по видам растений, из которых их получают (мятная, лавандовое, розовое и др). Эфирные масла представляют собой смесь нескольких отдельных химических соединений — терпенов и их производных (терпеноидов), которые относятся к углеводородам и характеризуются тем, что их молекулы содержат много ненасыщенных углеродных связей, которые обуславливают высокую химическую ак-

тивность этих веществ. Большинство эфирных масел хорошо растворяются в спирте, липидах и жирных маслах, восках и других липофильных веществах и в такой форме очень широко используются в парфюмерии, пищевой промышленности, медицине, а также в быту для улучшения физического и психологического благополучия. Эфирные масла хорошо всасываются через кожу и влияют на систему обоняния, поэтому чаще всего применяются местно или в виде ингаляций. При местном применении, например при массаже, в эфирное масло обычно рекомендуется добавлять жирные масла. В терапевтических целях наиболее часто используются эфирные масла лаванды, эвкалипта, розмарина, ромашки и перечной мяты, хотя в мире известны эфирные масла более сорока растений. Эфирные масла, доступные в настоящее время для использования в медицинских целях, Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) в целом признаны безопасными. В отношении детей, и особенно новорожденных, нет единых рекомендаций по использованию эфирных масел с учетом эффективности и безопасности. Американская ассоциация врачей-натуропатов вообще не рекомендует использовать эфирные масла у детей до 3 мес. жизни, однако это мнение не подтверждено научными исследованиями [43].

Надо подчеркнуть, что существуют немногочисленные, но высококачественные эмпирические обзоры, в которых была изучена эффективность применения эфирных масел с целью обезболивания, в т. ч. у детей [44]. Многие исследования, посвященные использованию ароматерапии для уменьшения боли, сосредоточены на терапевтическом массаже, что делает изолированное воздействие эфирных масел без массажа неясным.

N. Goubet et al. [45] использовали ароматерапию лавандой для облегчения боли, связанной с забором крови у младенцев, и показали, что эти дети успокаивались быстрее, чем те, которым ароматерапия лавандой не проводилась [45]. Другие исследователи, сравнивая влияние запаха околоплодных вод, грудного молока, дистиллированной воды и лаванды на снижение болевых ощущений, оцениваемых по шкале боли у новорожденных (NIPS), при заборе крови из пятки, также показали, что запахи лаванды и грудного молока предотвращают учащение пульса, падение насыщения (сатурации) гемоглобина кислородом и уменьшают боль во время инвазивных процедур у новорожденных в большей степени, чем околоплодные воды или дистиллированная вода [46].

Дети, получающие лечение при серьезных заболеваниях, часто испытывают стресс, не связанный напрямую с их заболеванием, поэтому целостный подход к уходу является неотъемлемой частью лечения [47]. Массаж с маслом лаванды эффективно уменьшал симптомы колики у доношенных младенцев в возрасте от 2 до 6 нед. [48–50].

Эфирные масла и их ароматические соединения являются очень важным ингредиентом продуктов парфюмерной и косметической промышленности, в частности средств для ухода за кожей новорожденных и детей раннего возраста. В настоящее время создан единый стандарт для сертификации натуральной косметики, а в 2010 г. — международная некоммерческая организация COSMOS-standard AISBL. Существует также Единая европейская система сертификации натуральной и органической косметики — NaTrue (www.natrue.org), согласно которой выделяется три уровня натуральной косметики: натуральная косметика, натуральная косметика с присутствием органических ком-

понентов и органическая косметика. NaTrue разработала единый подход к сертификации продукции любого производителя косметики, а также общую систему оценки для всех европейских потребителей. Главная задача NaTrue — определить качество выпускаемой натуральной косметики по собственной системе стандартов. Согласно стандарту NaTrue *натуральная косметика* должна содержать натуральные ингредиенты (но не обязательно органического происхождения). В процессе получения и обработки сырья должны использоваться исключительно щадящие технологии, а в зависимости от категории косметического средства должно быть строго регламентировано максимальное и минимальное содержание в нем определенных компонентов. Продукты, относящиеся к *натуральной косметике с добавлением органической части*, должны содержать не менее 70% натуральных компонентов, выращенных в экологичном хозяйстве или собранных в экологически чистых районах, а также не менее 15% натуральных веществ, не измененных химическими процессами, и не более 15% компонентов, идентичных натуральным.

Органическая косметика характеризуется самым высоким содержанием химически не измененных натуральных веществ, как минимум 95% натуральных ингредиентов должны быть выращены в экологически чистых условиях. Допускается применение исключительно натуральных консервантов, в то время как использование продуктов нефтехимии или других синтетических средств, например минеральных масел, запрещено.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время нет единого мнения в отношении того, какое масло лучше всего использовать для ухода за кожей новорожденных и младенцев, кроме того, существуют традиции и определенные предпочтения как у родителей, так и у медицинских работников. По-видимому, не может быть рекомендовано какое-либо масло или средство, содержащее масла, как наилучшее, однако неонатологи и педиатры должны знать о преимуществах и потенциальном негативном воздействии масел, исходя прежде всего из информации, основанной на доказательных данных. Учитывая структурно-функциональные особенности кожи новорожденных и детей раннего возраста, необходимы дальнейшие исследования влияния различных масел с точки зрения их эффективности и безопасности.

Литература/References

- Ulrike Blume-Peytavi U., Lavender T., Jenerowicz D. et al. Recommendations from a European Roundtable Meeting on Best Practice Healthy Infant Skin Care. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:311–321. DOI: 10.1111/pde.12819.
- Garcia B.N., Mleczo A., Schink T. et al. Influence of bathing or washing on skin barrier function in newborns during the first four weeks of life. *Skin Pharmacol Physiol.* 2009;22:248–257. DOI: 10.1159/000235552.
- Garcia B.N., Scheufele R., Prosch F. et al. Effect of standardized skin care regimens on neonatal skin barrier function in different body areas. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:1–8. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2009.01068.x.
- Hoeger P.H., Enzmann C.C. Skin physiology of the neonate and young infant: a prospective study of functional skin parameters during early infancy. *Pediatr Dermatol.* 2002;19:256–262. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2002.00082.x.
- Nikolovski J., Stamatias G., Kollias N., Wiegand B.C. Barrier function and water-holding and transport properties of infant stratum corneum are different from adult and continue to develop through the first year of life. *J Invest Dermatol.* 2008;128:1728–1736. DOI: 10.1038/sj.jid.5701239.
- Giusti F., Martella A., Bertoni L., Seidenari S. Skin barrier, hydration, and pH of the skin of infants under 2 years of age. *Pediatr Dermatol.* 2001;18:93–96. DOI: 10.1046/j.1525-1470.2001.018002093.x.
- Ludrikson L., Garcia Bartels N., Kanti V. et al. Skin barrier function in infancy: a systematic review. *Arch Dermatol Res.* 2014;306:591–599. DOI: 10.1007/s00403-014-1458-6.
- Garcia B.N., Massoudy L., Scheufele R. et al. Standardized diaper care regimen: a prospective, randomized pilot study on skin barrier function and epidermal IL-1α in newborns. *Pediatr Dermatol.* 2012;29:270–276. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2011.01590.x.
- Capone K.A., Dowd S.E., Stamatias G.N., Nikolovski J. Diversity of the human skin microbiome early in life. *J Invest Dermatol.* 2011;131:2026–2032. DOI: 10.1038/jid.2011.168.
- Kang L., Ho P.C., Chan S.Y. Interactions between a skin penetration enhancer and the main components of human stratum corneum lipids. *J Therm Anal Calorim.* 2006;83:27–30. DOI: 10.1007/s10973-005-7050-8.
- Lin T.K., Zhong L., Santiago J.L. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *Int J Mol Sci.* 2018;19(1):70. DOI: 10.3390/ijms19010070.
- Ziboh V.A., Miller C.C., Cho Y. Metabolism of polyunsaturated fatty acids by skin epidermal enzymes: Generation of antiinflammatory and antiproliferative metabolites. *Am J Clin Nutr.* 2000;71(Suppl. 1):361S–366S. DOI: 10.1093/ajcn/71.1.361s.
- Ternowitz T., Fogh K., Kragballe K. 15-Hydroxyeicosatetraenoic acid (15-HETE) specifically inhibits LTB4-induced chemotaxis of human neutrophils. *Skin Pharmacol.* 1988;1:93–99. DOI: 10.1159/000210754.
- Ziboh V.A., Cho Y., Mani I., Xi S. Biological significance of essential fatty acids/prostanoids/lipoxygenase-derived monohydroxy fatty acids in the skin. *Arch Pharm Res.* 2002;25:747–758. DOI: 10.1007/BF02976988.
- Vaughn A.R., Clark A.K., Sivamani R.K., Shi V.Y. Natural Oils for Skin-Barrier Repair: Ancient Compounds Now Backed by Modern Science. *Am J Clin Dermatol.* 2018;19:103–117. DOI: 10.1007/s40257-017-0301-1.
- Mack Correa M.C., Mao G., Saad P. et al. Molecular interactions of plant oil components with stratum corneum lipids correlate with clinical measures of skin barrier function. *Exp Dermatol.* 2014;23:39–44. DOI: 10.1111/exd.12296.
- Parish W.E., Read J., Paterson S.E. Changes in basal cell mitosis and transepidermal water loss in skin cultures treated with vitamins C and E. *Exp Dermatol.* 2005;14:684–691. DOI: 10.1111/j.0906-6705.2005.00340.x.
- De Freitas Cuba L., Braga Filho A., Cherubini K. et al. Topical application of Aloe vera and vitamin E on induced ulcers on the tongue of rats subjected to radiation: Clinical and histological evaluation. *Support. Care Cancer.* 2016;24:2557–2564. DOI: 10.1007/s00520-015-3048-3.
- Dreier J., Sorensen J.A., Brewer J.R. Superresolution and Fluorescence Dynamics Evidence Reveal That Intact Liposomes Do Not Cross the Human Skin Barrier. *PLoS One* 2016;11: e0146514. DOI: 10.1371/journal.pone.0146514.
- Morifuji M., Oba C., Ichikawa S. et al. A novel mechanism for improvement of dry skin by dietary milk phospholipids: Effect on epidermal covalently bound ceramides and skin inflammation in hairless mice. *J Dermatol Sci.* 2015;78:224–231. DOI: 10.1016/j.jdermsci.2015.02.017.
- Darmstadt G.L., Mao-Qiang M., Chi E. et al. Impact of topical oils on the skin barrier: possible implications for neonatal health in developing countries. *Acta Paediatr.* 2002;91:546–554. DOI: 10.1080/080352502753711678.
- Darmstadt G.L., Saha S.K. Traditional practice of oil massage of neonates in Bangladesh. *J Health Popul Nutr.* 2002;20:184–188.
- Mullany L.C., Darmstadt G.L., Khatry S.K., Tielsch J.M. Traditional massage of newborns in Nepal: implications for trials of improved practice. *J Trop Pediatr.* 2005;51:82–86. DOI: 10.1093/tropej/fmh083.
- Cooke A., Cork M.J., Danby S., Lavender T. Use of oil for baby skincare: a survey of UK maternity and neonatal units. *Br J Midwifery.* 2011;19:354–362. DOI: 10.12968/bjom.2011.19.6.354.
- Lucas A. Cosmetics, perfumes and incense in ancient. Use of "natural" oils for moisturization: Review of olive, coconut, and sunflower seed oil. *Egypt. J Egypt Archaeol.* 1930;16:41–53. DOI: 10.1177/030751333001600112.
- Karagounis T.K., Gittler J.K., Rotemberg V., Morel K.D. *Pediatr Dermatol.* 2019;36(1):9–15. DOI: 10.1111/pde.13621.
- Cooke A., Cork M., Victor S. et al. Olive oil, sunflower oil or no oil for baby dry skin or massage: a pilot, assessor-blinded, randomized controlled trial (the Oil in Baby SkincaRE [OBSeRvE] Study). *Acta Derm Venereol.* 2016;96:323–330. DOI: 10.2340/00015555-2279.

28. Danby S.G., Enezi T.A., Sultan A. et al. Effect of olive and sunflower seed oil on the adult skin barrier: implications for neonatal skin care. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(1):42–50. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2012.01865.x.
29. Cooke A., Cork M.J., Victor S. et al. Olive oil, sunflower oil or no oil for baby dry skin or massage: a pilot, assessor-blinded, randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol.* 2016;96(3):323–330. DOI: 10.2340/00015555-2279.
30. Jiang S.J., Zhou X.J. Examination of the mechanism of oleic acid-induced percutaneous penetration enhancement: an ultrastructural study. *Biol Pharm Bull.* 2003;26:66–68. DOI: 10.1248/bpb.26.66.
31. Katsuta Y., Iida T., Hasegawa K. et al. Function of oleic acid on epidermal barrier and calcium influx into keratinocytes is associated with N-methyl-D-aspartate-type glutamate receptors. *Br J Dermatol.* 2009;160:69–74. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08860.x.
32. Kaneko T., Makimura K., Abe M. et al. Revised culture-based system for identification of *Malassezia* species. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3737–3742. DOI: 10.1128/JCM.01243-07.
33. Malajian D., Belsito D.V. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:232–237. DOI: 10.1016/j.jaad.2013.03.012.
34. There Is Coconut Everywhere (Electronic resource.) URL: <https://www.wsj.com/articles/there-is-coconut-everywhere-1490626663> (access date: 03.10.2021).
35. Oyi A.R., Onaolapo J., Obi R.C. Formulation and antimicrobial studies of coconut (*cocos nucifera* linne) oil. *Res J Appl Sci Eng Technol.* 2010;2:133–137.
36. Esquenazi D., Wigg M.D., Miranda M.M. et al. Antimicrobial and antiviral activities of polyphenolics from *Cocos nucifera* Linn. (*Palmae*) husk fiber extract. *Res Microbiol.* 2002;153:647–652. DOI: 10.1016/S0923-2508(02)01377-3.
37. Nangia S., Paul V., Chawla D., Deorari A. Topical coconut oil application reduces transepidermal water loss in preterm very low birth weight neonates: a randomized clinical trial. *Pediatrics.* 2008;121(Suppl):S139. DOI: 10.1542/peds.2007-2022KKKKK.
38. Evangelista M.T.P., Abad-Casintahan F., Lopez-Villafuerte L. The effect of topical virgin coconut oil on SCORAD index, transepidermal water loss, and skin capacitance in mild to moderate pediatric atopic dermatitis: a randomized, double-blind, clinical trial. *Int J Dermatol.* 2014;53:100–108. DOI: 10.1111/ijd.12339.
39. Darmstadt G.L., Saha S.K., Ahmed A.S. et al. Effect of skin barrier therapy on neonatal mortality rates in preterm infants in Bangladesh: a randomized, controlled, clinical trial. *Pediatrics.* 2008;121:522–529. DOI: 10.1542/peds.2007-0213.
40. Kanti V., Grande C., Stroux A. et al. Influence of sunflower seed oil on the skin barrier function of preterm infants: a randomized controlled trial. *Dermatology.* 2014;229:230–239. DOI: 10.1159/000363380.
41. Darmstadt G.L., Badrawi N., Law P.A. et al. Topically applied sunflower seed oil prevents invasive bacterial infections in preterm infants in Egypt: a randomized, controlled clinical trial. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:719–725. DOI: 10.1097/01.inf.0000133047.50836.6f.
42. Lawn J.E., Zupan J., Begkoyian G., Knippenberg R. Newborn survival. In: Jamison D., Breman J., Measham A. et al., eds. *Disease control priorities in developing countries*, 2nd ed. Washington, DC: The World Bank and Oxford University Press; 2006:531–549. DOI: 10.1596/978-0-8213-6179-5/Chpt-27.
43. Barrell A. Are essential oils safe for babies? *MedicalNewsToday.* (Electronic resource.) URL: https://www.medicalnewstoday.com/articles/322532#_noHeaderPrefixedContent (access date: 03.10.2021).
44. Lakhani S.E., Sheafer H., Tepper D. The effectiveness of aromatherapy in reducing pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain Res Treat.* 2016;2016:8158693. DOI: 10.1155/2016/8158693.
45. Goubet N., Rattaz C., Pierrat V. et al. Olfactory experience mediates response to pain in preterm newborns. *Dev Psychobiol.* 2003;42(2):171–180. DOI: 10.1002/dev.10085.
46. Akcan E., Polat S. Comparative Effect of the Smells of Amniotic Fluid, Breast Milk, and Lavender on Newborns' Pain During Heel Lance. *Breastfeed Med.* 2016;11(6):309–314. DOI: 10.1089/bfm.2015.0174.
47. De Jong M., Lucas C., Bredero H. et al. Does postoperative 'M' technique® massage with or without mandarin oil reduce infants' distress after major craniofacial surgery? *J Adv Nurs.* 2012;68(8):1748–1757. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05861.x.
48. Çetinkaya B., Başbakkal Z. The effectiveness of aromatherapy massage using lavender oil as a treatment for infantile colic. *Int J Nurs Practice.* 2012;18(2):164–169. DOI: 10.1111/j.1440-172X.2012.02015.x.
49. Gardiner P. Complementary, Holistic, and Integrative Medicine: Chamomile. *Pediatr Rev.* 2007;28:16–18. DOI: 10.1542/pir.28-4-e16.
50. Solanki K., Matnani M., Kale M. et al. Transcutaneous absorption of topically massaged oil in neonates. *Indian Pediatr.* 2005;42:998–1005.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Рюмина Ирина Ивановна — д.м.н., руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, профессор кафедры неонатологии ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»; 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4; ORCID iD 0000-0003-1831-887X.

Контактная информация: Рюмина Ирина Ивановна, e-mail: i_ryumina@oparina4.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 15.03.2021, поступила после рецензирования 07.04.2021, принята в печать 30.04.2021.**

ABOUT THE AUTHOR:

Irina I. Ryumina — *Doct. of Sci. (Med.)*, Head of the Department of Diseases of Newborns and Premature Children, professor of the Department of Neonatology, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; 4, Academician Oparin str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1831-887X.

Contact information: Irina I. Ryumina, e-mail: i_ryumina@oparina4.ru. **Financial Disclosure:** the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 15.03.2021, revised 07.04.2021, accepted 30.04.2021.**



ПРИРОДНАЯ ЗАЩИТА КОЖИ МАЛЫША С ПЕРВЫХ ДНЕЙ ЖИЗНИ



Детская серия Weleda с календулой

Совместно с акушерами-гинекологами мы разработали продукты для ежедневного мягкого ухода за нежной кожей малыша.

Целебные экстракты растений и чистейшие органические масла питают и защищают чувствительную кожу, создают естественный согревающий защитный слой и способствуют ее здоровому гармоничному развитию.

НАМ ДОВЕРЯЮТ
ВОТ УЖЕ 100 ЛЕТ

- ✓ Эффективность подтверждена клинически****
- ✓ Не содержит синтетических компонентов
- ✓ 100% натуральный продукт



www.weleda.ru    @weledarussia

*Независимое маркетинговое исследование в 2019 году, Германия.
** С ценными органическими ингредиентами. *** Сертифицированная натуральная косметика
**** Исследование CALENTOL. Заказчик «Веледа АГ» Швейцария. Исследовательская организация - «СЛАБ ФАРМА». Выборка - 66 младенцев от 3 до 36 мес. Место проведения - Франция. 7 педиатрических центров. Период исследования - 22.08.2019 по 28.11.2019

WELEDA

Since 1921 

baby 

По рекомендации
акушеров Германии

No.1*



DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-184-188

Ренокардиальный синдром у ребенка с ненаследственной дисплазией соединительной ткани

Н.С. Черкасов, О.В. Давыдова, Л.И. Дербенева, Ю.А. Луценко

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье приводится клиническое наблюдение ренокардиального синдрома у ребенка с ненаследственной дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Актуальность изучения проблемы диагностики ДСТ (код по МКБ-10: М35.9) обусловлена высокой частотой (до 80%) ее встречаемости, неоднозначной интерпретацией фенотипических и висцеральных признаков. У детей сочетания заболеваний чаще формируются под влиянием сходных патогенетических факторов либо одно заболевание возникает под влиянием другого. Имеются сведения, что при ДСТ у 20% детей выявляется одновременное вовлечение 5 систем, у 40% — 3 систем. Часто встречаются изменения со стороны сердечно-сосудистой и костно-суставной систем, несколько реже — изменения гастроинтестинальной сферы, более чем у 33% — костно-мышечной, у 19,5% — поражение мочевыделительной системы. Особое внимание в аспекте коморбидности заслуживает ренокардиальный синдром. В данном клиническом наблюдении представлен вариант развития ренокардиального синдрома у мальчика 6 лет. У пациента определялось сочетание 8 фенотипических и 6 висцеральных признаков ДСТ. Из внутренних признаков преобладали изменения в сердце и почках. Таким образом, в развитии ренокардиального синдрома важную роль играет ДСТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дисплазия соединительной ткани, ренокардиальный синдром, дети, сердце, почки, коморбидность.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Черкасов Н.С., Давыдова О.В., Дербенева Л.И., Луценко Ю.А. Ренокардиальный синдром у ребенка с ненаследственной дисплазией соединительной ткани. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(2):184–188. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-184-188.

Renocardiac syndrome in a child with non-inherited connective tissue disease

N.S. Cherkasov, O.V. Davydova, L.I. Derbeneva, Yu.A. Lutsenko

Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation

ABSTRACT

This paper describes a case report of renocardiac syndrome in a child with non-inherited connective tissue disease (CTD). The importance of CTD is accounted for by its high occurrence (up to 80%) and controversial interpretation of phenotypic and visceral signs. In children, combined diseases more commonly develop under the effects of similar pathogenic factors or one disease impacts the development of another one. It was demonstrated that five organ systems are affected in 20% of children with CTD and three organ systems are affected in 40% of children with CTD. The most common conditions are cardiovascular and osteoarticular disorders followed by gastrointestinal disorders. Musculoskeletal and urinary tract disorders occurred in 33% and 19.5%, respectively. Renocardiac syndrome is of particular interest from the viewpoint of comorbidity. This case report addresses renocardiac syndrome in a 6-year-old boy. Eight phenotypic and six visceral signs of CTD were identified in this child. Cardiac and renal abnormalities prevailed among internal signs. Therefore, CTD plays an important role in the development of renocardiac syndrome.

KEYWORDS: connective tissue disease, renocardiac syndrome, children, heart, kidney, comorbidity.

FOR CITATION: Cherkasov N.S., Davydova O.V., Derbeneva L.I., Lutsenko Yu.A. Renocardiac syndrome in a child with non-inherited connective tissue disease. Russian Journal of Woman and Child Health. 2021;4(2):184–188. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-2-184-188.

Актуальность

Соединительная ткань присутствует во всех органах человека и составляет 45–50% от общей массы тела. Она активно участвует в обеспечении большинства физиологических функций и процессов. Актуальность изучения развития ренокардиального синдрома у детей с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) определяется достаточно широкой распространенностью последней, нарастанием ее частоты с возрастом и недостаточной изученностью ренокардиального синдрома [1].

Клинико-патогенетические, диагностические, а также прогностические аспекты ДСТ в последнее время активно

изучаются. Под ДСТ сегодня понимают гетерогенную группу полигенно наследуемых заболеваний мультифакторной природы, в основе патогенеза которых могут быть нарушения синтеза и/или распад белков внеклеточного матрикса, способствующие проградияльному течению процесса.

ДСТ может иметь наследственную моногенную природу, развитие процесса возможно и в результате неблагоприятного воздействия факторов окружающей среды на эмбрион и плод при наличии генетической предрасположенности. В связи с этим ранее было принято выделять дифференцированную и недифференцированную формы ДСТ [2].

В настоящий момент используется унифицированная терминология, основанная на рекомендациях проекта «Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей» [3]. Согласно данному проекту целесообразно выделять наследственные нарушения соединительной ткани и ДСТ ненаследственного характера. Ко второй форме можно отнести «мягкие мутации», микроделеции с невыраженной клинической картиной. К ДСТ, ранее называемой «недифференцированная», относили патологию, сочетающую несколько фенотипических признаков без определенного синдрома.

К наследственным (моногенным) относятся ДСТ, ранее именовавшиеся «дифференцированные дисплазии», имеющие определенную симптоматику и тип наследования: синдром Марфана, синдром Элерса — Данло, синдром Стиклера, несовершенный остеогенез, пролапс митрального клапана, MASS-синдром (включает пролапс митрального клапана, миопию, умеренное расширение аорты, стрии на коже). Однако вне зависимости от причины при любом варианте ДСТ страдают несколько систем или органов, что объективно проявляется внешними фенотипическими признаками и симптомами со стороны внутренних органов [4].

Поражение нескольких органов и систем у пациента с ДСТ позволяет применять понятие коморбидности. Под коморбидностью в настоящее время понимают сочетание двух или более самостоятельных заболеваний, не являющихся осложнением друг друга. При ДСТ основным патогенетическим механизмом формирования сочетанной патологии является нарушение функции соединительной ткани, дисметаболизм белков внеклеточного матрикса. Параллельное поражение систем и органов, спровоцированное одним патологическим фактором, обозначается как причинная коморбидность [5].

Понятие коморбидности существует уже около 40 лет, и в терапевтической практике давно используется индекс коморбидности Чарлсона для прогнозирования риска осложнений и летального исхода при наличии у больного нескольких заболеваний. В педиатрии на проблему коморбидности обратили внимание лишь в последние годы [6], коморбидные заболевания выявляются у детей уже с момента рождения [7].

Замечено, что сочетания заболеваний чаще формируются под влиянием сходных патогенетических факторов либо одно заболевание возникает под влиянием другого. Наличие коморбидности негативно влияет на течение основного заболевания, создает проблемы в диагностике, увеличивает финансовые затраты на больного. Следовательно, коморбидность необходимо учитывать при выработке оптимальной стратегии ведения таких больных [5–7].

Особое внимание в аспекте коморбидности заслуживает ренокардиальный синдром, поскольку при ДСТ часто встречается сочетанное поражение почек и сердца [8, 9]. Ренокардиальный синдром используется для характеристики сочетанных поражений, при которых дисфункция сердца и почек возникает одновременно [10]. Наглядным примером развития и диагностики ренокардиального синдрома при ДСТ является представленное ниже клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Мальчик Г., 6 лет. Из анамнеза известно, что ребенок рожден от 4-й беременности, возраст матери на момент родов — 41 год. Беременность протекала неблагоприятно,

на фоне миомы матки, несостоятельности рубца на матке, хронического пиелонефрита, преэклампсии. На 12–13-й неделе беременности мать перенесла острое респираторное заболевание. Роды состоялись на 39-й неделе гестации, родоразрешение проведено путем кесарева сечения.

Масса ребенка при рождении 3820 г, длина тела 54 см. Оценка по шкале Апгар: 8/8 баллов. Физиологическая желтуха не отмечалась. Период адаптации протекал в целом благоприятно. Эксклюзивное грудное вскармливание сохранялось до 3 мес., далее применялось смешанное кормление, прикормы вводились с 6 мес. Психомоторное развитие на первом году без особенностей. С раннего возраста отмечаются отставание в массе и росте, циклические ацетонемические состояния. Респираторными заболеваниями болел не часто, вакцинация проводилась по возрасту, без побочных реакций.

Из семейного анамнеза известно, что у матери имеется хронический пиелонефрит, хронический аутоиммунный тиреозит, у бабушки по линии матери — гипотиреоз.

С 1-го года ребенок находился на диспансерном учете у нефролога, регулярно наблюдался амбулаторно, проходил стационарное обследование в отделении уронефрологии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой» в 2016 и 2018 гг. В 2019 г. был выставлен диагноз: «Газовая дистопия правой почки. Дисметаболическая нефропатия. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря. Вторичный хронический пиелонефрит».

В 2018 и 2019 гг. обследован в отделении педиатрии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н.Н. Силищевой», выставлен диагноз: «Хронический гастродуоденит. Вторичная билиарная дисфункция. Субклинический гипотиреоз». Амбулаторно наблюдался у гастроэнтеролога с диагнозом: хронический гастродуоденит, хронический панкреатит; консультирован кардиологом и генетиком, ими выявлены множественные признаки ДСТ. Для уточнения генеза патологии у данного пациента, а также уточнения функционального состояния внутренних органов (в частности, почек) было принято решение направить ребенка на обследование в Научно-исследовательский клинический институт педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (Москва), там в отделении нефрологии ребенок находился с 20.02.2020 по 11.03.2020.

При поступлении *жалобы* на ночное недержание мочи (энурез). Объективно состояние удовлетворительное, сознание ясное. Масса тела 18 кг (перцентиль 3–10%), индекс массы тела 13,61 кг/м², рост 115 см (перцентиль 10–25%). Площадь поверхности тела 0,76 м². Физическое развитие ниже среднего, дисгармоничное за счет дефицита массы.

Визуально отмечаются микроаномалии: длинная глазная щель, длинные ресницы, широкий кончик носа, асимметрия ушных раковин, нарушение прикуса. Кожные покровы бледные. Периферические лимфатические узлы без особенностей. Обращает на себя внимание нарушение осанки (грудной кифоз 1-й степени.), вальгусная девиация локтевых суставов, симптом гипермобильности межфаланговых суставов. Со стороны дыхательной системы без патологии. Ритм сердца неправильный, частота сердечных сокращений (ЧСС) 82–100 в минуту, артериальное давление (АД) на левой руке 99/45 мм рт. ст. В пищеварительной системе патологических симптомов на момент осмотра не выявлено. Отмечались явления дизурии в виде ночного недержания мочи.

Таким образом, при проведении объективного осмотра были обнаружены 8 внешних фенотипических признаков ДСТ: длинная глазная щель, длинные ресницы, широкий кончик носа, асимметрия ушных раковин, нарушение прикуса, вальгусная девиация локтевых суставов, симптом гипермобильности межфаланговых суставов, нарушение осанки (грудной кифоз 1-й степени).

Лабораторно в общем анализе крови, при исследовании показателей кислотно-щелочного состояния, в биохимическом анализе крови отклонений не выявлено. Иммунохимия на маркеры ВИЧ, гепатита и сифилиса — результат отрицательный. В копрологическом анализе выявлялась выраженная амилорея и креаторея, умеренная стеаторея за счет мыл, реакция на скрытую кровь отрицательная. В общем анализе мочи обращало на себя внимание измененное соотношение белок/креатинин (200 мг/г при норме <80 мг/г), микроскопически определялась слизь и большое количество плоского эпителия. В пробе Зимницкого суточный диурез 570 мл (ниже возрастной нормы), плотность мочи 1005–1023.

УЗИ брюшной полости: печень не увеличена, эхогенность обычная, экоструктура паренхимы однородная, сосуды не расширены. Желчный пузырь: сокращен после приема пищи. Поджелудочная железа: контур ровный, обычной эхогенности, экоструктура неоднородная, размеры: головка 2 см, тело 1,6 см, хвост 1,9 см. Заключение: реактивный панкреатит.

По результатам опроса, объективному статусу, УЗИ брюшной полости, результатам биохимического исследования врачом-гастроэнтерологом выставлен диагноз: «Реактивный панкреатит, нельзя исключить наличие гастродуоденита». Даны рекомендации по дальнейшему обследованию и наблюдению.

При проведении ЭКГ (с клиноортостатическим положением и физической нагрузкой) отмечалась резко выраженная синусовая аритмия по типу «тахи-бради», ЧСС 111–62 в минуту, при ритме 62 удара в минуту — признаки укорочения интервала QT (327 мс при норме >350 мс), нарушения адаптации QT к ЧСС.

Эхо-КГ с доплерометрией: в средней части межпредсердной перегородки регистрируется турбулентный поток, направленный слева направо, шириной до 19 мм. Конечный диастолический размер левого желудочка (ЛЖ) 4,1 см, конечный систолический размер ЛЖ 3,4 см, правый желудочек 1,6 см, левое предсердие 3,5 см, межжелудочковая перегородка 0,5 см, толщина задней стенки ЛЖ 0,5 см, фракция выброса 60%, фракция укорочения 42%, в полости ЛЖ лоцируется дополнительная хорда. Градиент давления на легочной артерии 4,9 мм рт. ст., митральная регургитация (+) — (++)). Систолическое давление в правом желудочке 29 мм рт. ст. Заключение: обнаружены открытое овальное окно (рис. 1), дополнительная хорда ЛЖ, пролапс митрального клапана 1-й степени, регургитация 1-й степени.

При суточном мониторинге АД зарегистрированы признаки лабильной систоло-диастолической артериальной гипертензии в дневное время и лабильной диастолической гипертензии ночью с повышением индексов времени гипертензии для систолического АД (САД) до 31% днем, а для диастолического АД (ДАД) до 27% днем и до 34% ночью. Средние показатели АД в дневное и ночное время в пределах нормы. Максимальный подъем САД до 148 мм рт. ст. в 20:13 при ЧСС 115 в минуту. Максималь-

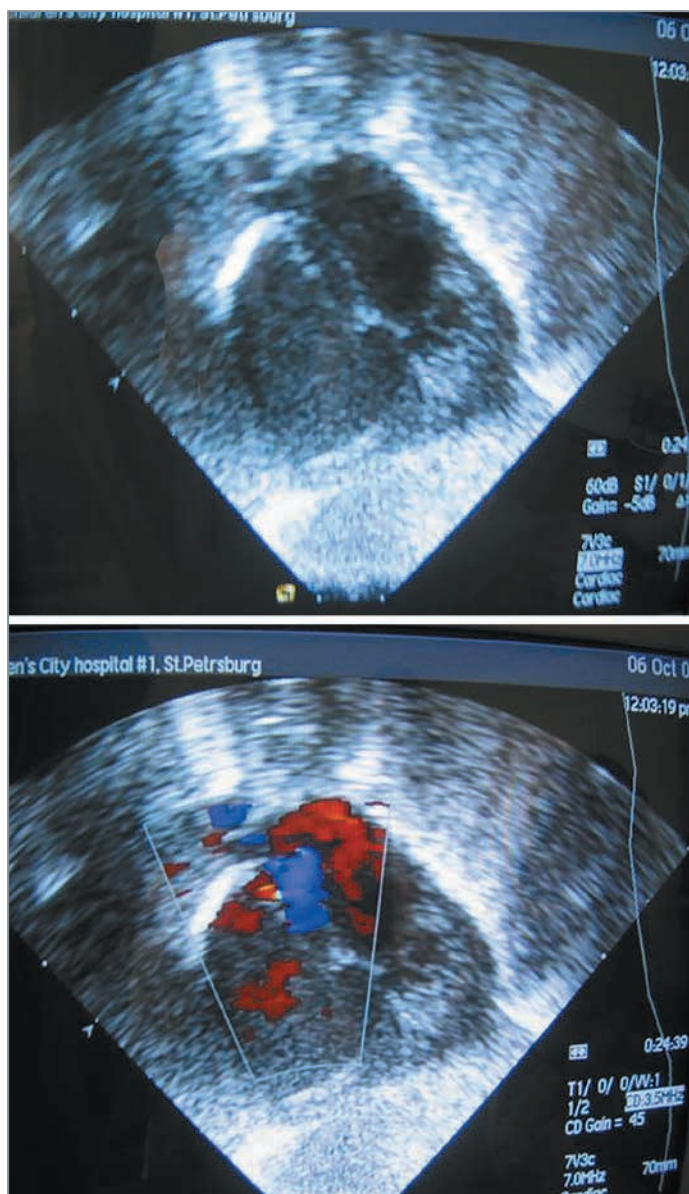


Рис. 1. Эхокардиограмма мальчика Г., 6 лет. Наблюдается турбулентный поток в средней части межпредсердной перегородки (открытое овальное окно)

Fig. 1. Echocardiography of a 6-year-old boy. Turbulent flow in the middle part of the atrial septum (pa-tent foramen ovale)

ный подъем ДАД до 94 мм рт. ст. в 19:06 при ЧСС 107 в минуту. Циркадные колебания АД не нарушены — диппер.

Ребенок осматривался врачом-кардиологом, клинический диагноз: «Малые аномалии развития сердца. Открытое овальное окно, дополнительная хорда ЛЖ. Пролапс митрального клапана 1-й степени. Ренальная артериальная гипертензия 1-й степени, лабильная форма».

Проведенное обследование демонстрирует наличие у данного пациента висцеральных кардиологических признаков ДСТ: дополнительной хорды ЛЖ, пролапса митрального клапана с регургитацией, открытого овального окна и нарушения ритма сердца в виде синусовой аритмии по типу «тахи-бради».

УЗИ почек с ультразвуковой доплерографией: правая почка в типичном месте не определяется, визуализируется справа в малом тазу, левая — в поясничной области на 1,5 см ниже XII ребра, ротирована, подвижность левой почки 2,3% (при норме 1,8% от роста), контур обеих почек неровный.

Цветовое доплеровское картирование: правая почка — кровоток несколько обеднен, левая — до капсулы, раннее ветвление почечной артерии, центральный эхокомплекс справа пересечен паренхимой, слева расщеплен, лоханка слева — смешанного типа, до и после микции 0,6 см. Слева почечный индекс 0,52% при норме 0,2–0,3%, справа 0,26%. Мочевой пузырь без особенностей. Заключение: «Тазовая дистопия правой почки, нельзя исключить удвоение чашечно-лоханочной системы (ЧЛС) справа. Левая почка ротирована, увеличена в объеме, повышенной подвижности».

При УЗИ выявлены висцеральные нефрологические признаки ДСТ: удвоение ЧЛС в аномально расположенной (тазовая дистопия) правой почке, повышенная подвижность левой почки.

При проведении экскреторной урографии тазовая дистопия правой почки подтверждена, левая почка ротирована, увеличена в объеме (рис. 2).

Заключение уролога по данным обследования: «Тазовая дистопия правой почки, удвоение ЧЛС справа. Вторичный обструктивный пиелонефрит, период клинко-лабораторной ремиссии. Хроническая болезнь почек I стадии. Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря по гиперрефлекторному типу. Вторичный энурез».

Наличие признаков ДСТ послужило основанием для консультации генетика для уточнения генеза ДСТ. Объективно отмечены низкие показатели физического развития, нарушение осанки (грудной кифоз), вальгусная девиация локтевых суставов, симптом гипермобильности межфаланговых суставов. Кожа эластичная, умеренной растяжимости. Микропризнаки: длинная глазная щель, длинные ресницы, широкий кончик носа, асимметрия ушных раковин, нарушение прикуса. Проведено дополнительное обследование: тандемная масс-спектрометрия — данных за наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления не выявлено; моча на органические кислоты — концентрация органических кислот в пределах нормы; ферментодиагностика — активность лизосомных ферментов в пределах референсных значений. С учетом данных обследования генетиком выставлен клинический диагноз: ненаследственная ДСТ средней степени тяжести.

Таким образом, у данного пациента отмечается сочетание фенотипических (в количестве 8) и висцеральных (в количестве 6) признаков ДСТ. Из внутренних (висцеральных) признаков преобладают изменения в сердце и почках, причем имеет место сочетание диспластических изменений с пороком развития почки. Сочетание симптомов ДСТ в сердце и почках встречается довольно часто [8, 9]. Ассоциация поражения почек и сердца у ребенка может рассматриваться как вариант ренокардиального (кардиоренального) синдрома (континуума), когда дисфункция любого органа в этой паре приводит к развитию или усугублению патологии другого органа. Коморбидность почечной и кардиальной патологии известна и достаточно неплохо изучена в терапевтической практике, в педиатрии рассматривалось формирование вариантов кардиоренального синдрома при сочетании пороков сердца и почек у детей, развитие кардиоваскулярной патологии у детей с хронической болезнью почек [10–12]. Применительно к вышеописанному клиническому наблюдению можно сделать заключение о том, что у нашего пациента ренокардиальный синдром реализуется в виде ренальной артериальной гипертензии, пока еще в лабильной форме и без явного поражения органов-мишеней.



Рис. 2. Урограмма мальчика Г., 6 лет. На снимке правая почка дистопирована в область малого таза, гипоплазирована, правый мочеточник короткий, виден на всем протяжении, расширен до 0,5 см в диаметре, левая почка ротирована

Fig. 2. Urography of a 6-year-old boy. Pelvic dystopia and hypoplasia of the right kidney. The right ureter is short and visible all over, enlarged (to 0.5 cm), the left kidney is rotated

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное клиническое наблюдение демонстрирует сочетание у ребенка патологии нескольких органов, предположительно формируется причинная коморбидность, и большая часть диагнозов связана с ДСТ, признаки которой выявлены при объективном и инструментальном обследовании и подтверждены генетиком. Однако вопрос истинной причины заболеваний пока остается открытым, ребенку требуется регулярное наблюдение у большого количества специалистов, дополнительное лабораторное и инструментальное обследование, дальнейший поиск возможных наследственных причин патологии.

Все это создает дополнительные сложности в организации ведения такого пациента на амбулаторно-поликлиническом этапе, требует разработки индивидуальных схем обследования, лечения, диспансеризации и реабилитации. Неясным выглядит и прогноз у такого «трудного пациента», поскольку обнаруженный ренокардиальный синдром является собой уже осложненную форму коморбидности. Актуальность проблемы ренокардиального синдрома при коморбидности обусловлена трудностями диагностики и возможным развитием осложнений в виде утраты функций заинтересованных органов.

Литература

1. Педиатрические аспекты дисплазии соединительной ткани. Достижения и перспективы. Под. ред. Т.И. Кадуриной, С.Ф. Гнусаева, Е.А. Николаева. Российский сборник научных трудов с международным участием. Тверь, СПб.: ПРЭ 100; 2013.
2. Нечаева Г.И., Яковлев В.М., Конев В.П. и др. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение. Лечащий врач. 2008;2:22–28.
3. Аббакумова Л.Н., Арсентьев В.Г., Гнусаев С.Ф. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики. Тактика ведения. Российские рекомендации. Педиатр. 2016;7(2):5–39.
4. Арсентьев В.Г., Середа Ю.В., Тихонов В.В. и др. Дисплазии соединительной ткани — конституциональная основа полиорганных нарушений у детей и подростков. Педиатрия. 2011;5(90):54–57.

5. Муталов А.Г. Коморбидная патология в практике врача-педиатра — особенности диагностики и тактики ведения (Электронный ресурс.) URL: <https://medvestnik.ru/content/medarticles> (дата обращения: 18.02.2021).
6. Артамонов Р.Г. К вопросу коморбидности в педиатрии. Педиатрия. 2012;4(91):146–149.
7. Давыдова О.В., Черкасов Н.С., Макухина Л.П. и др. Коморбидная патология у детей раннего возраста, рожденных с низкой и очень низкой массой тела. Астраханский медицинский журнал. 2015;4:50–57.
8. Луценко Ю.А., Черкасов Н.С., Давыдова О.В. и др. Клинико-инструментальная оценка форм и синдромов недифференцированной дисплазии соединительной ткани у детей. Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2019;3(71):58–61.
9. Нечаева Г.И., Логинова Е.Н., Цуканов А.Ю. и др. Патология почек при дисплазии соединительной ткани: междисциплинарный подход. Лечащий врач. 2016;1:54–57.
10. Зуева Т.В., Жданова Т.В., Уразлина С.Е. Коморбидность почечной и кардиальной патологии. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019;4(14):711–715. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14178.
11. Эрман М.В., Первунина Т.М. Кардиоренальный континуум у детей (обзор литературы). Вестник Санкт-Петербургского университета. 2012;2(11):53–57.
12. Аксенова М.Е. Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хроническими болезнями почек: эпидемиология, факторы риска, патогенез. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2015;2:22–28.

References

1. Pediatric aspects of connective tissue dysplasia: achievements and prospects. Ed. T.I. Kadurina, S.F. Gnusaev, E.A. Nikolaev. Russian collection of scientific papers with international participation. Tver, Saint Petersburg: PRE 100; 2013 (in Russ.).

2. Nechaeva G.I., Yakovlev V.M., Konev V.P. et al. Connective tissue dysplasia: major clinical syndromes, the wording of the diagnosis, treatment. *Lechashchiy vrach*. 2008;2:22–28 (in Russ.).
3. Abbakumova L.N., Arsentyev V.G., Gnusaev S.F. et al. Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. Russian guidelines. *Pediatr*. 2016;7(2):5–39 (in Russ.).
4. Arsentiev V.G., Sereda Yu.V., Tikhonov V.V. et al. Connective tissue dysplasia is the constitutional basis of multiple organ disorders in children and adolescents. *Pediatriya*. 2011;5(90):54–57 (in Russ.).
5. Mutalov A.G. Comorbid pathology in the practice of a pediatrician-features of diagnosis and management tactics. (Electronic resource.) URL: <https://medvestnik.ru/content/medarticles> (access date: 18.02.2021) (in Russ.).
6. Artamonov R.G. On the issue of comorbidity in Pediatrics. *Pediatriya*. 2012;4(91):146–149 (in Russ.).
7. Davydova O.V., Cherkasov N.S., Makukhina L.P. et al. Comorbid pathology in infants born with low and very low birth weight. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2015;4:50–57 (in Russ.).
8. Lutsenko Yu.A., Cherkasov N.S., Davydova O.V. et al. Clinical and instrumental assessment of forms and syndromes undifferentiated connective tissue dysplasia in children. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*. 2019;3(71):58–61 (in Russ.).
9. Nechaeva G.I., Loginova E.N., Tsukanov A.Yu. et al. Kidney pathology in connective tissue dysplasia: an interdisciplinary approach. *Lechashchiy vrach*. 2016;1:54–57 (in Russ.).
10. Zueva T.V., Zhdanova T.V., Uraslina S.E. Comorbidity of renal and cardiac pathology. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza*. 2019;4(14):711–715 (in Russ.). DOI: 10.14300/mnnc.2019.14178.
11. Erman M.V., Pervunina T.M. Cardiorenal continuum in children (literature review). *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta*. 2012;2(11):53–57 (in Russ.).
12. Aksenova M.E. Cardiovascular system diseases in children with chronic kidney diseases: Epidemiology, risk factors, pathogenesis. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015;2:22–28 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черкасов Николай Степанович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-9532-5446.

Давыдова Оксана Владимировна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-5616-7342.

Дербенева Лариса Ивановна — к.м.н., доцент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0002-5416-9042.

Луценко Юлия Анатольевна — аспирант кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-6336-7887.

Контактная информация: Давыдова Оксана Владимировна, e-mail: oksada2009@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 04.03.2021, поступила после рецензирования 21.03.2021, принята в печать 15.04.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Nikolay S. Cherkasov — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Hospital pediatrics with the Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9532-5446.

Oksana V. Davydova — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Hospital pediatrics with the Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5616-7342.

Larisa I. Derbeneva — *Cand. of Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Hospital pediatrics with the Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5416-9042.

Yuliya A. Lutsenko — postgraduate student of the Department of Hospital pediatrics with the Course of Postgraduate Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6336-7887.

Contact information: Oksana V. Davydova, e-mail: oksada2009@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 04.03.2021, revised 21.03.2021, accepted 15.04.2021.

Актиферт®

zaberemenet.com

- **Актиферт-Гино:** единственная в России комбинация мио-инозитола и d-хиро-инозитола в соотношении 40:1, которая рекомендована как наиболее эффективная для восстановления овуляции при СПКЯ и нормализации свободного тестостерона, прогестерона, эстрогена и соотношения ЛГ/ФСГ¹
- **Актиферт-Андро:** первое в России сочетание мио-инозитола, N-ацетилцистеина, селена, цинка, карнитина, фолиевой кислоты и витамина E для улучшения мужской фертильности. Применяется при астено-, олиго- и тератозооспермии²
- **Актиферт-Гель:** уникальный гель с мио-инозитолом для улучшения качества цервикальной слизи и коэффициента разжижения спермы во влагалище для повышения подвижности сперматозоидов³

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

УЛУЧШАЕТ ФЕРТИЛЬНОСТЬ У ЖЕНЩИН И МУЖЧИН



Всегда в наличии на
apteka.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ

На правах рекламы

ДОСТИНЕКС®

ОРИГИНАЛЬНЫЙ КАБЕРГОЛИН

ТОНКАЯ НАСТРОЙКА
ГОРМОНАЛЬНОГО ФОНА



СТАРТОВАЯ ДОЗИРОВКА
при возможном увеличении:
от 1 таблетки в неделю
в 1 или 2 приёма¹



ОПТИМАЛЬНЫЙ КУРС
препарата, рекомендованный
ведущими специалистами:
2 года непрерывного приёма²



Реклама

- ✓ До 30% случаев бесплодия вызваны повышенным уровнем пролактина у одного из партнёров в паре^{2,3,4}
- ✓ Любое нарушение менструального цикла может быть связано с повышенным уровнем пролактина^{3,4}

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Достинекс® N1 3905/01. 2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Эндокринологов «Гиперпролактинемия: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы 2015». 3. Ваганова Г. Р. Репродуктивные нарушения у женщин с гиперпролактинемией: патогенез, клинические проявления, диагностика. Акушерство и гинекология, № 2/2018. 4. Мельниченко Г. А., Марова Е. И., Дзеранова Л. К., Вакс В. В. Гиперпролактинемия у женщин и мужчин. Пособие для врачей. М., 2007. С. 1–57. Лицо, изображенное в данном материале, не является реальным пациентом.



Приложение «Пролактин»

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ДОСТИНЕКС®

Международное непатентованное название: каберголин. **Лекарственная форма:** таблетки. **Состав:** каждая таблетка содержит действующее вещество: каберголин 0,5 мг. Достинекс® (каберголин) – дофаминергическое производное эрголина – характеризуется выраженным и длительным пролактиностатическим действием, обусловленным прямой стимуляцией D₂-дофаминовых рецепторов лактотрофных клеток гипофиза. **Показания к применению:** предотвращение и подавление физиологической лактации; лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, включая аменорею, олигоменорею, ановуляцию, галакторею, пролактинсекретирующие аденомы гипофиза (микро- и макропролактиномы), идиопатическая гиперпролактинемия, синдром «пустого турецкого седла» в сочетании с гиперпролактинемией. **Противопоказания:** гиперчувствительность к каберголину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата, а также к любым алкалоидам спорыньи. Фиброзные изменения в легких, перикарде или забрюшинном пространстве в анамнезе. При длительной терапии: анатомические признаки патологии клапанного аппарата сердца, подтвержденные ЭхоКГ, проведенным до начала терапии. Применение у детей и подростков до 16 лет (безопасность и эффективность препарата не установлены). Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Беременность и период грудного вскармливания. **С осторожностью назначают при следующих состояниях и/или заболеваниях:** артериальная гипертензия, развивавшаяся на фоне беременности, например, преэклампсия или послеродовая артериальная гипертензия; тяжелые сердечно-сосудистые заболевания, синдром Рейно; пептическая язва, желудочно-кишечные кровотечения; печеночная недостаточность тяжелой степени (рекомендовано применение более низких доз); тяжелые психические или когнитивные нарушения (в т. ч. в анамнезе); одновременное применение с препаратами, оказывающими гипотензивное действие (из-за риска развития ортостатической артериальной гипотензии). Назначение Достинекса® во время беременности возможно только в случаях крайней необходимости, с учетом соотношения польза/риск для женщины и плода. Сведений об введении препарата с молоком нет, но Достинекс® противопоказан пациенткам, планирующим грудное вскармливание. **Способ применения и дозы:** внутрь, во время еды. Для предотвращения лактации 1 мг (2 таблетки по 0,5 мг) однократно в первый день после родов. Для подавления лактации – по 0,25 мг (1/2 таблетки) 2 раза в сутки через каждые 12 часов в течение 2 дней. Лечение нарушений, связанных с гиперпролактинемией, – начальная доза составляет 0,5 мг в неделю в один прием (1 таблетка 0,5 мг) или в два приема (по 1/2 таблетки 0,5 мг, например, в понедельник и четверг). Повышение недельной дозы должно проводиться постепенно – на 0,5 мг с месячным интервалом до достижения оптимального терапевтического эффекта. Терапевтическая доза обычно составляет 1 мг в неделю, но может колебаться от 0,25 до 2 мг в неделю. Максимальная доза не должна превышать 4,5 мг в неделю. **Побочное действие:** при приеме препарата Достинекс® наиболее часто встречаются следующие побочные явления: головная боль, головокружение/вертиго, тошнота, повреждение клапанов сердца (вальвулопатия), в том числе ретрорградия, и сопутствующие нарушения (перикардит и выпот в перикарде), тошнота, диспепсия, гастрит, боль в животе, запор, рвота, «прыгающая» астеня, повышенная утомляемость, депрессия; сонливость, при длительном применении каберголин обычно оказывает гипотензивное действие, в некоторых случаях может иметь место ортостатическая артериальная гипотензия; возможно бессимптомное снижение АД в течение первых 3–4 дней после родов (систолического – не менее чем на 20 мм рт. ст., диастолического – не менее чем 10 мм рт. ст.). **Срок годности:** 2 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Форма выпуска:** по 2 или 8 таблеток во флаконе темного стекла или во флаконе из полиэтлена высокой плотности. 1 флакон с инструкцией по применению в картонной упаковке с контролем первого вскрытия. Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению. Регистрационный номер: П N 013905/01.



Служба Медицинской Информации:
Medinfo.Russia@Pfizer.com
Доступ к информации о рецептурных
препаратах Pfizer на интернет-сайте
www.pfizermedinfo.ru

ООО «Пфайзер Инновации»:
123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,
БЦ «Башня на Набережной» (блок С)
Тел: +7 (495) 287 50 00, факс: +7 (495) 287 53 00
PP-DOS-RUS-0438 от 12.02.2021

