

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...
...атье представлен клинический случай успешного...
...тании с использованием антагонистов прогестерона с про...
...дуры прерывания беременности. Существует бе...
...ние риска травматиза...
...м обр...
...уктив... потери, выкидыш, истмико...
...ева Д.А. Безопасное опорожнение ма...
...
...death of an...
...pregnan...
...ty of...



Т. 6, № 1
2023





28–31 МАЯ 2023,
МОСКВА

**VII Международный
Междисциплинарный Саммит
«Женское Здоровье»**

28 мая (прекурс)
29–30 мая (саммит)
31 мая (посткурс)

MAY 28–31 2023,
MOSCOW

**VII International Interdisciplinary Summit
"Women's Health"**

28 may (Pre-Summit Course)
29–30 may (Summit)
31 may (Post-Summit Course)

<https://саммит.женское-здоровье.инфо.сайт>

РМЖ. Мать и дитя

Т. 6, № 1, 2023

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

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

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

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://wchjournal.com>

главный редактор

Ю.Э. Доброхотова

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинские редакторы

М.В. Челюканова

Л.С. Ладенкова

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

Ю.М. Тарабрина

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва,

ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 327192

Распространяется по подписке (индекс 57974)

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

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ №ФС77-72777 от 17 мая 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей.

В связи с чем на него не распространяются требования

Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ

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

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов



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

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2020 – 0,684

Свободная цена

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

28.02.2023



Содержание

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

**К 20-летию заведования кафедрой акушерства
и гинекологии лечебного факультета
ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава
России Юлии Эдуардовны Доброхотовой** 4

**Течение и исходы многоплодной беременности
при монохориальной моноамниотической двойне**
*С.А. Калашников, А.Г. Коноплянников, К.Ю. Воскобоева,
Л.Р. Семенова, И.С. Кулакова* 6

**Мониторинг микробиоты родильниц —
необходимое условие диагностики инфекции
у новорожденных в раннем неонатальном периоде**
*Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова, А.Г. Асновская,
С.А. Панова, С.С. Устюгова, К.В. Захарчук* 13

**Аномалии плацентации: современное представление
об этиологии, патогенезе и диагностике**
*Ю.Э. Доброхотова, Е.И. Боровкова, И.А. Куликов, Т.Н. Белоусова,
М.В. Бурденко, Д.С. Давыдова, Н.Р. Манафова* 20

**Гинекологические аспекты сексуальной дисфункции
в постменопаузальном периоде**
Е.А. Сандакова, И.Г. Жуковская 26

**Определение источника метастазирования опухолей
в брюшину молекулярно-биологическим методом
(клиническое наблюдение)**
К.Р. Ишмуратова 31

ПЕДИАТРИЯ

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

**Прочность костной ткани по результатам
ультразвуковой денситометрии у детей, рожденных
после проведения экстракорпорального
оплодотворения (ЭКО) с массой тела менее 1500 г**
*Д.Р. Мерзлякова, Н.Р. Хафизова, Г.А. Вахитова,
З.А. Шангареева, Г.Г. Гилязова, А.И. Назарова* 34

**Значение герпесвирусов
в постковидном периоде у детей**
*М.С. Савенкова, И.А. Сотников, А.А. Афанасьева,
Я.В. Афанасьева, Р.В. Душкин* 39

**Особенности желудочковой экстрасистолии на фоне
коморбидной патологии у юных спортсменов**
*Н.С. Черкасов, Т.Н. Доронина,
А.В. Прахов, И.А. Семенова* 45

**Острые, рекуррентные и рецидивирующие
инфекции респираторного тракта у детей:
вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии**
*А.Л. Заплатников, А.А. Гирина, Е.И. Бурцева,
И.В. Леписева, И.Д. Майкова, В.И. Свиницкая,
М.В. Лешик, Н.В. Коройд, Н.Ф. Дубовец* 50

**Дефицит кальция у детей: причины, последствия
и возможности профилактических вмешательств**
Е.А. Самороднова 60

**Клинико-морфологические симптомы гангренозного
аппендицита у детей с лабораторно подтвержденной
новой коронавирусной инфекцией**
*Л.В. Феклисова, И.М. Расстригина, Е.Б. Ольхова,
И.С. Аллахвердиев, Е.Е. Целипанова, С.И. Заварохин* 68

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР: Доброхотова Юлия Эдуардовна

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

EDITOR-IN-CHIEF: Yulia E. Dobrokhotova,

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

Блюсс Олег, статистик, Лондонский университет королевы Марии, Великобритания

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

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

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

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

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

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

Мунблит Даниил, ассистент, Имперский колледж Лондона, Великобритания

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

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

Ди Ренцо Жан Карло, профессор, Университет Перуджи, Италия

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

Александар Стефанович, профессор, Университет Белграда, Сербия

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

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

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

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

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

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

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Aleksandar Stefanovic, professor, University of Belgrade, Serbia

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

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

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

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

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

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

Russian Journal of Woman and Child Health

Vol. 6, N 1, 2023

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Info»

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 Editors

Marina V. Chelyukanova

Lyudmila S. Ladenkova

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

Yuliya M. Tarabrina

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

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

The circulation of 50,000 copies. Order № 327192

Distributed by subscription (index 57974).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-72777

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

This journal is a scientific issue for doctors.

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

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

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

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



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

The Journal is indexed in Scopus

Open price

▲ – for publicity

Date of issue:

February 28, 2023



Contents

OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

- To 20-year work anniversary of Yulia E. Dobrokhotova as a Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Faculty of Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University** 4
- The course and outcomes of monoamniotic twin pregnancy**
S.A. Kalashnikov, A.G. Konoplyannikov, K.Yu. Voskoboeva, L.R. Semenova, I.S. Kulakova 6
- Monitoring the puerperium microbiota is a necessary condition for diagnosing newborn infections in the early neonatal period**
L.G. Boronina, E.V. Samatova, A.G. Asnovskaya, S.A. Panova, S.S. Ustyugova, K.V. Zakharchuk 13
- Abnormal placentation: modern views on etiology, pathogenesis and diagnosis**
Yu.E. Dobrokhotova, E.I. Borovkova, I.A. Kulikov, T.N. Belousova, M.V. Burdenko, D.S. Davydova, N.R. Manafova 20
- Gynecological aspects of sexual dysfunction in the postmenopausal women**
E.A. Sandakova, I.G. Zhukovskaya 26
- Identifying the source of peritoneal carcinomatosis by molecular biological method (a clinical case)**
K.R. Ishmuratova 31

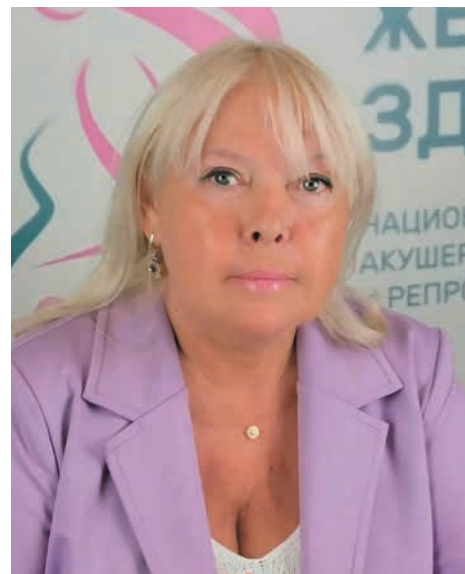
PEDIATRICS

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

- The assessment of bone strength based on the results of ultrasound densitometry in infants born after in vitro fertilization (IVF) weighing less than 1500 g**
D.R. Merzlyakova, N.R. Hafizova, G.A. Vakhitova, Z.A. Shangareeva, G.G. Gilyazova, A.I. Nazarova 34
- Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions**
M.S. Savenkova, I.A. Sotnikov, A.A. Afanasieva, Ya.V. Afanasieva, R.V. Dushkin 39
- Characteristics of ventricular extrasystoles co-occurring with comorbidities in young athletes**
N.S. Cherkasov, T.N. Doronina, A.V. Prakhov, I.A. Semenova 45
- Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy**
A.L. Zaplatnikov, A.A. Girina, E.I. Burtseva, I.V. Lepiseva, I.D. Maykova, V.I. Svintsitskaya, M.V. Leshik, N.V. Koroid, N.F. Dubovets 50
- Calcium deficiency in children: causes, effects, and opportunities for preventive interventions**
E.A. Samorodnova 60
- Clinical and morphological symptoms of gangrenous appendicitis in children with laboratory-confirmed novel coronavirus infection**
L.V. Feklisova, I.M. Rasstrigina, E.B. Oikhova, I.S. Allakhverdiev, E.E. Tselipanova, S.I. Zavarokhin 68

К 20-летию заведования кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России Юлии Эдуардовны Доброхотовой

Исполнилось 20 лет заведования кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Юлии Эдуардовны Доброхотовой, доктора медицинских наук, профессора, заслуженного врача РФ, лауреата премии Правительства РФ.



Юлия Эдуардовна Доброхотова с отличием окончила 2-й Московский ордена Ленина государственный медицинский институт им Н.И. Пирогова (ныне — ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России). Затем обучалась в клинической ординатуре и очной аспирантуре на кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета этого вуза. Она является ученицей и первой аспиранткой предыдущего заведующего кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета Олега Васильевича Макарова, верным продолжателем его дела, хранителем заложенных учителем традиций.

Юлия Эдуардовна прошла путь от ассистента до доцента и профессора кафедры, путь, отмеченный пытливостью и трудолюбием, ей всегда удавалось совмещать лечебную, научную и педагогическую работу. В 1991 г. защитила кандидатскую диссертацию «Активное выявление рака яичников», а впоследствии приступила к разработке нового направления в акушерстве и гинекологии — системные изменения в организме женщины после гистерэктомии в репродуктивном возрасте. В 2000 г. Юлия Эдуардовна стала доктором медицинских наук, защитив диссертацию «Системные изменения в организме женщины после гистерэктомии в репродуктивном возрасте». Эта работа открыла новые горизонты в диагностике и лечении женщин репродуктивного возраста, перенесших гистерэктомию, сыграла значительную роль в улучшении здоровья и качества жизни многих пациенток. В 2004 г. Юлия Эдуардовна получила ученое звание профессора кафедры.

В 2003 г. создана кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета РГМУ, которую заслуженно возглавила профессор Ю.Э. Доброхотова. Перед сотрудниками кафедры стояла важная задача подготовки акушеров-гинекологов для амбулаторно-поликлинических учреждений города Москвы, которая была успешно решена.

В сентябре 2014 г. кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета и кафедра акушерства и гинекологии московского факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России были объединены в кафедру акушерства и гинекологии лечебного факультета, а Юлия Эдуардовна единогласно избрана заведующей кафедрой. Коллектив кафедры продолжает трудиться над решением важных проблем женского здоровья.

Под руководством Юлии Эдуардовны на кафедре активно разрабатываются и внедряются методики малоинвазивных манипуляций — эмболизации маточных артерий у больных миомой матки и восстановления у них фертильности, коррекции патологических состояний эндометрия, внутриматочной хирургии, консервативного и оперативного подхода при пролапсе гениталий, комплексного лечения эндометриоза. Большое внимание, научный и практический интерес проявляет кафедра к вопросам невынашивания и преждевременных родов, гестационным осложнениям, обусловленным гипоксией плаценты, возможности наступления беременности и пролонгирования ее у онкологических больных. Изучаются на кафедре и вопросы заболеваний шейки матки, профилактики рака, проблемы вакцинации.

Профессор Ю.Э. Доброхотова — автор и соавтор более 60 изобретений и патентов в области акушерства и гинекологии, около 700 научных трудов, соавтор монографий, клинических рекомендаций, национальных руководств по основным темам акушерства и гинекологии. Особого внимания врачей заслуживает «Клиническое руководство по гинекологии», выпущенное в 2023 г. Научные работы Ю.Э. Доброхотовой и коллектива кафедры посвящены актуальным вопросам акушерства и гинекологии — невынашиванию беременности, миоме матки, эндометриозу, восстановлению репродуктивной функции у гинекологических больных, акушерским кровотечениям, беременности, опухолям женских половых органов. Профессор Доброхотова ведет общественно-научную работу, она является главным редактором журнала «РМЖ. Мать и Дитя» и нового журнала «Актуальные вопросы женского здоровья», входит в редакционную коллегию журналов «Акушерство и гинекология», «Проблемы эндокринологии», «Фармакология&Фармакотерапия», «Проблемы здоровья и экологии» (Республика Беларусь).

В 2019 г. Ю.Э. Доброхотова организовала и возглавила национальную ассоциацию «Женское здоровье», объединившую специалистов в сфере акушерства, гинекологии и репродуктологии для осуществления совместной деятельности и проведения просветительной и научно-образовательной работы. Под руководством Юлии Эдуардовны с 2017 г. проходит ежегодный международный саммит

«Женское здоровье», в котором принимают участие специалисты не только России, но и ближнего и дальнего зарубежья, представленные на саммите доклады отличаются глубиной научного анализа и практической направленностью. Ю.Э. Доброхотова — заместитель председателя диссертационного совета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. В 2013 г. стала лауреатом премии Правительства Российской Федерации в области науки и техники, в 2014 г. ей присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Юлия Эдуардовна — блестящий врач, опытный хирург, посвящающий огромное количество сил и труда лечению больных, улучшению здоровья и репродуктивной функции женщин, профилактике заболеваний. Усилиями Юлии Эдуардовны и сотрудников кафедры вносится большой вклад в улучшение демографической ситуации в стране. Все разрабатываемые на кафедре темы имеют практическую направленность и реализуются в работе профессорско-педагогического состава кафедры, включающего более 40 сотрудников, на клинических базах кафедры. Специалист высокой квалификации, Юлия Эдуардовна владеет всеми основными видами акушерских и гинекологических (в том числе лапароскопических и вагинальных) операций. Знанием теории и практики медицинского искусства Юлия Эдуардовна щедро делится с коллегами и учениками. На кафедре акушерства и гинекологии лечебного факультета ежегодно обучаются более 500 студентов, 25–30 ординаторов, 10–12 аспирантов. Под ее руководством защищено более 40 кандидатских и докторских диссертаций.

Как чуткий, талантливый педагог и воспитатель, профессор Ю.Э. Доброхотова вносит большой вклад в повышение мастерства врачей, профессионализма ординаторов и аспирантов, прививает студентам любовь и преданность выбранной специальности. Большое внимание уделяется воспитанию молодежи в духе патриотизма, уважения к истории российского акушерства, к учителям, закладывающим основы профессионализма будущих врачей. Многие воспитанники кафедры стали ведущими учеными, известными акушерами-гинекологами, администраторами здравоохранения, несущими высоко звание врача и представителя школы РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Результаты научной, педагогической и лечебной работы, преданность выбранному делу и Университету снискали Юлии Эдуардовне Доброхотовой большое уважение среди коллег и пациентов.

Поздравляем Юлию Эдуардовну Доброхотову, прекрасного специалиста, вдумчивого ученого, авторитетного руководителя, с 20-летием руководства кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, желаем крепкого здоровья, благополучия и дальнейших успехов в нелегком и благородном труде.



DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-6-12

Течение и исходы многоплодной беременности при монохориальной моноамниотической двойне

С.А. Калашников¹, А.Г. Конопляников¹, К.Ю. Воскобоева¹, Л.Р. Семенова¹, И.С. Кулакова²¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить течение и исходы многоплодной беременности при монохориальной моноамниотической (МХМА) двойне.**Материал и методы:** было проведено проспективное исследование, в ходе которого изучены течение беременности и перинатальные исходы у 34 пациенток с МХМА-двойней (средний возраст 31,8±4,3 года). Оценены сроки родоразрешения и тактика ведения беременных с МХМА-двойней, перинатальные исходы и перинатальная смертность. Беременные с переплетением петель пуповин находились под динамическим наблюдением начиная с 16-й недели гестации, включающим УЗИ каждые 2 нед., после 26–28 нед. — 2–3 раза в неделю в сочетании с кардиотокографическим исследованием плодов.**Результаты исследования:** отмечена высокая частота истмико-цервикальной недостаточности, которую выявили у 10 (29,4%) беременных с МХМА-двойней в сроки от 18 до 28 нед. гестации. Переплетение пуповин было диагностировано у 16 (47,1%) пациенток, фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) — у 2 (5,9%) пациенток, синдром анемии-полицитемии (САП) — у 1 (2,9%) пациентки. Антенатальные потери составили 6 (8,8%) из 68 плодов. Перинатальные потери при МХМА-двойне составили 7 (10,3%) из 68. Антенатальные и перинатальные потери при МХМА-двойне были обусловлены специфическими осложнениями: ФФТС, переплетением петель пуповины и гипоксией вследствие селективной задержки роста плода. Родоразрешены преждевременно были 29 (85,2%) беременных с МХМА-двойней. У 5 (14,7%) пациенток осложнения отсутствовали, беременность удалось пролонгировать до 36 нед. Практически все беременные (33 (97,1%)) были родоразрешены путем кесарева сечения.**Заключение:** антенатальные и перинатальные потери при МХМА-двойне обусловлены специфическими осложнениями, что подтверждает необходимость тщательного динамического наблюдения пациенток с осложненной МХМА-беременностью в условиях перинатальных центров 3-го уровня. У всех беременных с МХМА-двойней рекомендуется проведение планового кесарева сечения. Досрочное оперативное родоразрешение ближе к 35-й неделе гестации при наличии осложнений позволяет повысить выживаемость плодов и тем самым улучшить перинатальные исходы. При отсутствии осложнений возможно пролонгирование беременности МХМА-двойней до 36-й недели с целью улучшения состояния новорожденных при родоразрешении.**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** многоплодная беременность, беременность монохориальной моноамниотической двойней; переплетение петель пуповин; неонатальный исход, фето-фетальный трансфузионный синдром, задержка роста плода, синдром анемии.**ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:** Калашников С.А., Конопляников А.Г., Воскобоева К.Ю. и др. Течение и исходы многоплодной беременности при монохориальной моноамниотической двойне. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):6–12. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-6-12.

The course and outcomes of monochorial monoamniotic twin pregnancy

S.A. Kalashnikov¹, A.G. Konoplyannikov¹, K.Yu. Voskoboeva¹, L.R. Semenova¹, I.S. Kulakova²¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the course and outcomes of monochorial monoamniotic (MCMA) twin pregnancy.**Patients and Methods:** this prospective study included 34 patients (a mean age 31.8±4.3 years) with MCMA twins for assessing the course of pregnancy and perinatal outcomes. The authors evaluated such criteria as the timing of delivery and the prenatal management of MCMA-twin pregnancy, as well as the perinatal outcomes and mortality. Monitoring of the pregnant women with umbilical cord entanglement was started at 16 weeks of gestation and included ultrasound examination every two weeks and after 26–28 weeks of gestation — two or three times a week coupled with cardiotocography for fetal assessment.**Results:** the study demonstrated a high prevalence of cervical insufficiency which was found in 10 (29.4%) MCMA twin pregnancies at 18 to 28 weeks of gestation. The diagnosis of umbilical cord entanglement was established in 16 (47.1%) patients, twin-twin transfusion syndrome (TTTS) — in 2 (5.9%) patients, and twin anemia-polycythemia syndrome (TAPS) — in 1 (2.9%) patient. The reported antenatal losses were 6 of 68 (8.8%) of fetuses. There were 7 perinatal losses of 68 MCMA-twin pregnancies (10.3%).

The antenatal and perinatal losses in MCMA twins were caused by the following specific complications: TTTS, cord entanglement and hypoxia due to the selective intrauterine growth restriction (sIUGR). A preterm operative delivery was used in 29 (85.2%) patients with MCMA twins. Five (14.7%) patients did not have complications and it was possible to prolong the pregnancy to 36 weeks. Caesarean sections were carried out almost for all the pregnant women (33 (97.1%)).

Conclusion: the antenatal and perinatal losses in MCMA twins are caused by the specific complications. These findings prove that patients with complicated MCMA twin pregnancies need to have a careful monitoring in Level III perinatal centers. Planned caesarean sections are

recommended for all MCMA twin pregnancies. If complications are detected, a preterm operative delivery closer to week 35 of gestation will enable to increase the fetal survival rates and thus to improve the perinatal outcomes. Uncomplicated MCMA twin pregnancies can be prolonged to week 36 for improving the condition of newborn babies at the time of delivery.

KEYWORDS: multifetal pregnancy, monochorial monoamniotic twin pregnancy, umbilical cord entanglement, neonatal outcome, twin-twin transfusion syndrome, selective intrauterine growth restriction, twin anemia-polycythemia syndrome.

FOR CITATION: Kalashnikov S.A., Konoplyannikov A.G., Voskoboieva K.Yu. et al. The course and outcomes of monochorial monoamniotic twin pregnancy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):6–12 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-6-12.

ВВЕДЕНИЕ

Проблема многоплодия в настоящее время является крайне актуальной в связи с увеличением его распространенности из-за широкого внедрения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [1]. Частота наступления беременности монохориальной моноамниотической (МХМА) двойней составляет около 1% от всех многоплодных беременностей и 0,01% — от всех спонтанных беременностей [2–4]. Частота родов МХМА-двоен варьирует от 1 на 5000 до 1 на 25 000 родов [5, 6]. МХМА-двойни появляются вследствие деления бластоцисты на 9–12-й день после оплодотворения [2, 7].

При МХМА-двойне в одной амниотической полости развиваются два плода с единой плацентой [4]. Высокая частота антенатальной гибели МХМА-двоен, достигающая 8–42%, обусловлена как общими для всех монохориальных двоен специфическими осложнениями (фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС), синдром обратной артериальной перфузии (СОАП), синдром анемии-полицитемии (САП), синдром селективной задержки роста плода (ЗРП)), так и высокой вероятностью переплетения петель пуповин и врожденных аномалий плодов [2, 3, 8–14]. Ввиду малого числа наблюдений в современных исследованиях отсутствует общепринятый алгоритм ведения беременности МХМА-двойней.

Цель исследования: оценить течение и исходы многоплодной беременности при МХМА-двойне.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

За период с 2012 по 2022 г. на базе ГБУЗ ЦПСИР ДЗМ (Москва) и Клинического госпиталя MD GROUP (АО «МД ПРОЕКТ 2000») нами было проведено проспективное исследование, в ходе которого изучены течение беременности и перинатальные исходы у 34 пациенток с МХМА-двойней в возрасте от 21 до 41 года (средний возраст $31,8 \pm 4,3$ года). У 31 (91,2%) пациентки беременность наступила спонтанно; у 3 (8,8%) — после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Все беременные подписывали информированное согласие на проведение обследования.

Критерии включения: беременность МХМА-двойней, наступившая как спонтанно, так и после ВРТ. **Критерий не включения:** «сиамские» (неразделившиеся) близнецы.

Диагностика МХМА-двойни в I триместре основывалась на визуализации двух плодных яиц и одного хориона, а также на отсутствии межамниотической перегородки по данным УЗИ. У всех 34 беременных при скрининговых исследованиях маркеры хромосомной патологии не выявлены.

Беременные с переплетением петель пуповин находились под тщательным динамическим наблюдением начиная с 16-й недели гестации, включающим УЗИ каждые 2 нед., после 26–28 нед. — УЗИ 2–3 раза в неделю в сочетании с кардиотокографическим (КТГ) исследованием

плодов. УЗИ выполнялось с помощью приборов Acuson 128/10 XP и Logic 500 (США). Для проведения КТГ использовался аппарат Sonicaid Team.

Для статистической обработки данных применяли пакет программ IBM SPSS Statistics 23.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Угроза прерывания беременности отмечалась у 21 (61,8%) беременной с МХМА-двойней: в I триместре — у 5 (14,7%), во II — у 16 (47,1%), что потребовало стационарного лечения 11 (68,8%) из 16 женщин. Железодефицитная анемия в I и II триместрах диагностирована у 12 (35,3%) и у 9 (26,4%) пациенток соответственно.

Обращала на себя внимание высокая частота истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН), которую отмечали у 10 (29,4%) беременных с МХМА-двойней в сроки от 18 до 28 нед. гестации. У 8 (23,5%) беременных была выполнена коррекция (серкляж, акушерский пессарий, микронизированный вагинальный прогестерон), что позволило пролонгировать беременность в среднем на 9 ± 4 нед. гестации.

Преэклампсия умеренной степени тяжести диагностирована у 1 (2,9%) беременной с МХМА-двойней, холестаза — у 2 (5,9%) беременных, гестационный сахарный диабет, не требующий инсулинотерапии, — у 3 (8,8%), многоводие — у 2 (5,9%), маловодие — у 4 (11,8%).

Задержка роста одного плода (снижение предполагаемой массы плода (ПМП)) менее 10-го перцентиля нормативов физического развития для многоплодной беременности) отмечена у 2 (5,9%) пациенток. Клинически значимый дискордантный рост плодов (разница в ПМП 20% и более) по данным фетометрии к моменту родоразрешения диагностирован у 3 (8,8%) беременных с МХМА-двойней, селективная ЗРП (разница в массе плодов более 25% при задержке роста одного плода с ПМП менее 10-го перцентиля, интермитентный кровоток в артерии пуповины плода с задержкой роста) — у 1 (2,9%) беременной.

В ходе исследования ФФТС был выявлен у 2 (5,9%) пациенток. При этом одна из двух беременных с ФФТС обратилась за специализированной помощью в наше учреждение в срок 28 нед. гестации с антенатально погибшим плодом. У другой пациентки с бесплодием в анамнезе и первой беременностью после ЭКО, сопровождавшейся угрозой прерывания и ИЦН (наложены швы на шейку матки), по данным УЗИ выявлена легкая степень ФФТС (I стадия по Quintero), что не потребовало фетоскопической коагуляции анастомозов. Несмотря на динамическое УЗИ-наблюдение, у нее также произошла антенатальная гибель одного плода, причиной которой был не ФФТС, а острая гипоксия плода вследствие селективной ЗРП; околоплодные воды у пациентки были мекониальные; при морфологическом исследовании последа выявлен вариант промежуточных дифференцированных ворсин.

Синдром анемии-полицитемии был выявлен у 1 (2,9%) беременной с МХМА-двойней, лазерная коррекция синдрома не проводилась. Пациентка родоразрешена оперативно в срок 32 нед. гестации, оба ребенка выжили, масса тела новорожденных составила 1660 и 1960 г, уровень гемоглобина — 129 и 142 г/л соответственно.

У 1 беременной в срок 20 нед. гестации у одного плода из МХМА-двойни по данным УЗИ диагностированы множественные пороки развития. После консилиума врачей с привлечением детского хирурга и получения согласия родителей было принято решение о проведении фетоскопии с коагуляцией сосудов пуповины плода, после которой беременность вторым плодом была пролонгирована до 37 нед. гестации. Родился новорожденный массой 3400 г, погибший плод был аморфным.

Переплетение пуповин диагностировано в 16 (47,1%) наблюдениях. У 14 (87,5%) из 16 беременных с переплетением петель пуповин, родоразрешенных в сроки 32–35 нед. гестации путем кесарева сечения (КС), родились живые дети (см. рисунок). Несмотря на интенсивное наблюдение, антенатально погибли 3 плода у 2 пациенток (29 и 30 лет). В указанных случаях отмечали многократное переплетение между собой петель пуповины с образованием множества узлов. Беременности наступили после ЭКО, сопровождались угрозой прерывания на протяжении всего срока беременности и ИЦН (вводился акушерский пессарий). У 1 пациентки в срок 29 нед. гестации погибли оба плода, у другой в срок 36 нед. — один плод, так как в начале исследования (2012–2016 гг.) при переплетении петель пуповин мы пытались пролонгировать беременность до 36 нед. для достижения зрелости плодов.

Итого антенатальные потери в нашем исследовании, включая эвтаназию нежизнеспособного плода с множественными пороками развития, составили 8,8% (6 из 68).

Родоразрешены преждевременно были 29 (85,2%) беременных с МХМА-двойней. В сроки 32–34 нед. гестации были родоразрешены 11 (32,3%) женщин, в 34–36 нед. — 16 (47,1%). В срок 28 нед. оперативно родоразрешена поздно обратившаяся в стационар беременная с ФФТС, антенатально погибшим одним плодом и отслойкой нормально расположенной плаценты. В срок 29 нед. гестации была родоразрешена пациентка, у которой антенатально погибли оба плода.

Отдельно стоит выделить 5 (14,7%) пациенток с несложной беременностью МХМА-двойней (по данным УЗИ были исключены ФФТС и переплетение петель пуповин), которым на ранних этапах нашей работы (2012–2016 гг.) удалось пролонгировать беременность до 36 нед. Все 10 детей родились в удовлетворительном состоянии и не требовали реанимационных мероприятий, асфиксии и дыхательных расстройств не выявлено.

Практически все (33 (97,1%)) беременные были родоразрешены путем КС, кроме одной пациентки, у которой антенатально погибли оба плода. Пациентка была родоразрешена через естественные родовые пути (индуцирована родовая деятельность) в срок 29 нед. гестации.

Объем кровопотери в родах при МХМА-двойне варьировал от 500 до 1400 мл, в среднем составляя $661,4 \pm 173,7$ мл. Гипотоническое кровотечение в объеме 1400 мл развилось после планового КС лишь у 1 (3%) первородящей пациентки с САП и наследственной тромбофилией, ей проведена реинфузия аутоэритроцитов (500 мл) с помощью аппарата Cell Saver.



Рисунок. Родоразрешение МХМА-двойней: А — при переплетении петель пуповин; В — при переплетении пуповин с образованием узлов

Figure. MCMA twin delivery: А — in case of umbilical cord entanglement; В — in case of umbilical cord entanglement and knots

По данным морфологического исследования плодов у беременных с МХМА-двойней прикрепление пуповин было центральным или парацентральным, расстояние между пуповинами варьировало от 1 до 5 см.

Всего родились живыми 62 (91,2%) ребенка. В состоянии умеренной асфиксии родились 8 (12,9%) из 62 детей, практически все (7 из 8) — в сроки 28–35 нед. беременности. Дыхательные расстройства различной степени выраженности были выявлены у 29 (46,8%) детей из МХМА-двойни, 26 (89,7%) из 29 рождены в сроки 28–35 нед. гестации. В связи с дыхательной недостаточностью в искусственной вентиляции легких нуждались 10 (16,1%) новорожденных, во вспомогательной вентиляции с постоянным положительным давлением — 19 (30,6%); при этом 20 (68,9%) из 29 рождены в сроки 32–34 нед. Маловесными к сроку гестации родились 5 (8,1%) детей.

Гипоксически-ишемические поражения центральной нервной системы (ЦНС) обнаружены у 20 (32,3%) детей из МХМА-двоен, преимущественно у рожденных в 30–33 нед. гестации; внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) 2-й степени — у 1 (1,6%) ребенка, рожденного в срок 28 нед. гестации путем экстренного КС. Неонатальная желтуха выявлена у 10 (16,1%) из 62 новорожденных, переходящая ишемия миокарда — у 7 (11,3%), анемия — у 4 (6,5%), а также некротизирующий энтероколит — у 4 (6,5%) детей с хронической внутриутробной гипоксией, рожденных в сроки 28–32 нед. гестации, что подтверждает целесообразность уточнения оптимальных сроков родоразрешения пациенток с МХМА-двойней.

У 7 (11,3%) из 62 детей были диагностированы врожденные пороки развития (дефект межжелудочковой перегородки, атрезия легочной артерии 2-го типа, мальпозиция магистральных сосудов, атрезия левого наружного слухового прохода).

Постнатально погиб 1 (1,6%) ребенок, рожденный на 35-й неделе гестации. Причиной смерти явились недоношенность, ЗРП, дыхательная недостаточность и внутриутробная инфекция. Перинатальные потери при МХМА-двойне составили 7 (10,3%) из 68.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что многоплодная беременность МХМА-двойней характеризуется высокой частотой гестационных осложнений [3, 11–14]. При этом благодаря протективному действию артерио-артериальных анастомозов при МХМА-двойне частота такого специфического осложнения, как ФФТС, ниже, чем при монохориальной диамниотической двойне (2–6 и 9–15% соответственно) [2, 6, 8, 10, 15]. Низкая частота ФФТС при МХМА-двойне подтверждена и в нашей работе — 5,9% (2 из 34). Дискутабельной на сегодня остается проблема выбора тактики ведения беременных с МХМА-двойней и ФФТС, вопрос о необходимости коррекции ФФТС при МХМА-двойне все еще открыт.

В нашем исследовании коррекция ФФТС не проводилась ни в одном из двух наблюдений, так как одна беременная с ФФТС обратилась за специализированной помощью в срок 28 нед. гестации с антенатально погибшим плодом, у другой — по данным УЗИ выявлена легкая степень ФФТС (I стадия по Quintero), не требующая коррекции, а плод погиб от острой гипоксии вследствие селективной ЗРП.

Наши данные о неблагоприятных исходах беременности МХМА-двойней, осложненной ФФТС, не противоречат результатам, полученным D. Murgano et al. [16], согласно которым коррекция ФФТС не улучшает исход по сравнению с ее отсутствием (27 и 25% соответственно, $p > 0,05$).

В то же время при развитии САП, по данным литературы, подтверждена возможность использования выжидательной тактики у беременных с МХМА-двойней [17]. Однако есть мнение, что исходы беременности, осложненной САП, как для доноров, так и для реципиентов, зависят исключительно от успешности лазерной коррекции синдрома [18]. В нашем исследовании у беременной с САП, которой лазерная коррекция синдрома не проводилась, исход оказался благоприятным — пациентка оперативно родоразрешена в срок 32 нед. гестации, оба ребенка выжили. Однако стоит отметить, что ограничением нашего исследования является оценка единичного случая.

Известно, что при осложненном течении беременности МХМА-двойней с наличием множественных врожденных пороков развития плода проводится лазерная коагуляция сосудов пуповины с целью эвтанази нежизнеспособного плода [9, 16, 19–21]. В нашем исследовании у беременной в срок 20 нед. гестации у одного плода из МХМА-двойни по данным УЗИ диагностированы множественные пороки развития. Проведение фетоскопии с коагуляцией сосудов пуповины плода позволило пролонгировать беременность вторым плодом до 37-й недели гестации.

Одним из частых осложнений беременности МХМА-двойней является переплетение петель пуповин, что может привести к значительной компрессии сосудов и, как следствие, к внутриутробной гибели обоих плодов [6, 22]. По данным разных авторов, формирование узлов или переплетения пуповин плодов в первой половине беременности связано прежде всего с большой подвижностью плодов в общей амниотической полости [23–25]. Возможности УЗИ-диагностики во второй половине беременности позволяют диагностировать две близко расположенные пуповины, не смещающиеся при движениях плодов и смене положения тела беременной, однако в первой половине беременности это осложнение выявить сложнее [23].

Переплетение петель пуповин в нашем исследовании диагностировано у 47,1% пациенток, частота антенатальной гибели плодов при этом осложнении — 9,4%, что согласуется с данными литературы — 42–95 и 8–42% соответственно [22, 24–25].

Итак, антенатальные потери при МХМА-двойне в нашей работе составили 8,8%, что не противоречит результатам других авторов — 3–12% [4, 26].

Еще одной обсуждаемой в литературе проблемой являются сроки родоразрешения при МХМА-двойне, но единого мнения по данному вопросу в настоящее время нет [26, 27]. Учитывая высокие риски антенатальных потерь, обусловленных переплетением петель пуповин, большинство специалистов у беременных с МХМА-двойней рекомендуют плановое оперативное родоразрешение в 32–34 нед. беременности после проведения курса антенатальной профилактики респираторного синдрома плодов [4, 28–30].

В нашей работе в 2012–2016 гг. с целью достижения зрелости плодов осуществлялась попытка пролонгировать беременность до 36 нед. гестации. Неблагоприятный исход отмечен у одной пациентки с переплетением петель пуповин, у которой в срок 36 нед. гестации антенатально погиб один плод. У других беременных с переплетением петель пуповин, родоразрешенных в сроки 32–35 нед. гестации путем КС ($n=14$), родились живые дети. Также благоприятный исход отмечен у всех 5 пациенток с неосложненной беременностью МХМА-двойней (не выявлено переплетения петель пуповин, ФФТС, САП, селективной ЗРП), родоразрешенных в 36 нед., — асфиксии и дыхательных расстройств у новорожденных не было.

Важной проблемой ведения беременности МХМА-двойней, помимо сроков, является метод родоразрешения. Из-за риска гибели плодов при переплетении петель пуповин во время родов и опасности развития остро интранатального ФФТС при выборе метода родоразрешения у большинства (97,1%) беременных с МХМА-двойней мы отдавали предпочтение операции КС. В этом вопросе наше мнение совпадает с мнением большинства авторов [7, 26, 27].

Следовательно, беременных с МХМА-двойней при отсутствии ФФТС и переплетения петель пуповин мож-

но родоразрешать путем КС позже рекомендуемых сроков (32–34 нед.) и пролонгировать беременность до 36-й недели с целью улучшения состояния новорожденных. При переплетении петель пуповин родоразрешение целесообразно проводить оперативно досрочно, ближе к 35-й неделе гестации, что позволяет повысить выживаемость плодов и тем самым улучшить перинатальные исходы.

Известно, что новорожденные из МХМА-двоен по причине ранних сроков гестации при рождении характеризуются высокой частотой ВЖК, некротизирующего энтероколита, преходящей ишемии миокарда и гипоксически-ишемических поражений ЦНС — 14,5–24,9% [16, 27], что согласуется с нашими данными (1,6, 6,5, 11,3 и 32,3% соответственно) и подтверждает целесообразность уточнения оптимальных сроков родоразрешения пациенток с МХМА-двойней.

Врожденные пороки развития диагностированы нами у 11,3% детей, это реже, чем по данным литературы — 15,7–23,3% [13, 14, 26], и доказывает важность своевременного обследования беременных с МХМА-двойней с целью диагностики пороков развития плода.

Частота перинатальных потерь при МХМА-двойне в нашем исследовании (10,3%) соответствовала данным литературы (6,6–12,4%) [4, 26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Аntenатальные и перинатальные потери (8,8 и 10,3% соответственно) при МХМА-двойне обусловлены в основном специфическими осложнениями (ФФТС, переплетение петель пуповины и гипоксия вследствие селективной ЗРП), что подтверждает необходимость тщательного динамического наблюдения пациенток с осложненной МХМА-беременностью в условиях перинатальных центров 3-го уровня. Вопрос о применении лазерной коагуляции анастомозов при необходимости коррекции ФФТС и САП при МХМА-двойне требует дальнейшего изучения.

У всех беременных с МХМА-двойней рекомендуется проведение планового КС. Досрочное оперативное родоразрешение ближе к 35-й неделе гестации при наличии осложнений (переплетение петель пуповины, ФФТС, САП, селективная ЗРП) позволяет повысить выживаемость плодов и тем самым улучшить перинатальные исходы.

При отсутствии ФФТС, переплетения петель пуповин и других осложнений возможно пролонгирование беременности МХМА-двойней до 36-й недели с целью улучшения состояния новорожденных при родоразрешении.

Частота пороков развития у новорожденных из МХМА-двоен составляет 11,3%. При выявлении множественных пороков развития у одного из плодов целесообразно рассмотрение вопроса о проведении селективного фетотрида методом фетоскопии с коагуляцией сосудов пуповины, позволяющего пролонгировать беременность вторым плодом, однако эффективность и безопасность метода требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Мальгина Г.Б., Фассахова А.Ф., Третьякова Т.Б. и др. Сверхранные преждевременные роды и истмико-цервикальная недостаточность при беременности, наступившей в результате вспомогательных репродуктивных технологий. *Акушерство и гинекология*. 2018;5:44–49. DOI: 10.18565/aig.2018.5.44-49.
2. Айтов А.Э., Башмакова Н.В., Третьякова Т.Б. и др. Полиморфизм генов ангиогенеза и сосудистого тонуса у женщин с монохориальной

многоплодной беременностью, осложненной фето-фетальным трансфузионным синдромом. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018;4(18):16–20. DOI: 10.17116/rosakush201818416.

3. Прибушена О.В., Лазаревич А.А. Монохориальная тройня с синдромом обратной артериальной перфузии близнецов. *Акушерство и гинекология*. 2021;11:278–285. DOI: 10.18565/aig.2021.11.278-285.

4. D'Antonio F., Odibo A., Berghella V. et al. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(2):166–174. DOI: 10.1002/uog.20100.

5. Ярыгина Т.А., Классен А.А., Трифонова Е.В., Батаева Р.С. Монохориальная двойня с близким прикреплением пуповин к плаценте (обзор литературы и клинические наблюдения). *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. 2017;2:25–32.

6. Романовский А.Н., Михайлов А.В., Каштанова Т.А. и др. Монохориальное моноамниотическое многоплодие — основные осложнения и подходы к ведению беременности. *Акушерство и гинекология Санкт-Петербурга*. 2019;1:14–16.

7. Zhang C.Y., Wei Y., Zhao Y.Y. Clinical characteristics and outcomes of monochorionic monoamniotic twin pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2020;55(9):627–632 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200531-00462.

8. Маркова Т.В., Косовцова Н.В., Куклин Е.С. и др. Современные представления о синдроме анемии-полицитемии при монохориальном многоплодии (ТАПС). *Акушерство и гинекология*. 2019;7:24–29. DOI: 10.18565/aig.2019.7.24-29.

9. Косовцова Н.В., Поспелова Я.Ю., Павличенко М.В. и др. Опыт хирургической коррекции синдрома фето-фетальной трансфузии при беременности моноамниотической двойней. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2022;22(1):85–88. DOI: 10.17116/rosakush20222201185.

10. Некрасова Е.С. Стандартизация ультразвукового исследования при монохориальной двойне в центрах первого и второго уровней. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017;66(3):105–109. DOI: 10.17816/JOWD663105-109.

11. Кузнецов А.А., Халиков А.Д., Семенова М.Д. и др. Магнитно-резонансная томография в диагностике и оценке состояния выжившего плода при синдроме гибели одного плода из монохориальной двойни. *Трансляционная медицина*. 2020;7(4):61–73. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-61-73.

12. Костюков К.В., Гладкова К.А. Перинатальные исходы при монохориальной многоплодной беременности, осложненной синдромом селективной задержки роста плода. *Акушерство и гинекология*. 2020;6:50–58. DOI: 10.18565/aig.2020.6.50-58.

13. Shields L.B.E., Peppas D.S., Rosenberg E. Cloacal Anomalies in Monoamniotic, Monochorionic Twins with Complete Urinary Tract Obstruction. *Urol Int*. 2019;103(3):369–371. DOI: 10.1159/000494566.

14. Abreu-Ramirez M.G., García-Gutiérrez I., Seoane-Reula M.E., Infante S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in monochorionic monoamniotic twins. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;127(2):274–275. DOI: 10.1016/j.anai.2021.05.006.

15. Jha P., Morgan T.A., Kennedy A. US Evaluation of twin pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionity. *Radiographics*. 2019;39(7):2146–2166. DOI: 10.1148/rg.2019190042.

16. Murgano D., Khalil A., Prefumo F. et al. Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;55(3):310–317. DOI: 10.1002/uog.21889.

17. Hill K.M., Masoudian P., Fung-Kee-Fung K., El Demellawy D. Intrauterine Interventions for the Treatment of Twin Anemia-Polycythemia Sequence: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(7):981–991. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.04.005.

18. Bahtiyar M.O., Ekmekci E., Demirel E. et al. In utero Partial Exchange Transfusion Combined with in utero Blood Transfusion for Prenatal Management of Twin Anemia-Polycythemia Sequence. *Fetal Diagn Ther*. 2019;45(1):28–35. DOI: 10.1159/000486198.

19. Косовцова Н.В., Башмакова Н.В., Маркова Т.В., Потапов Н.Н. Селективный фетотрида при осложненном течении беременности монохориальной двойней или дихориальной тройней с использованием лазерной коагуляции сосудов пуповины. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2016;16(1):45–50. DOI: 10.17116/rosakush201616145-50.

20. Sung C.A., Lin T.Y., Lee H.N. et al. Maternal outcome of selective feticide due to fetal anomaly in late trimester: A retrospective 10 years' experience in Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 2022;85(2):212–215. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000610.
21. Wu T., Chen Z., Yin X. et al. Perinatal outcomes after selective feticide via umbilical cord occlusion in complicated monochorionic pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2022;42(1):37–48. DOI: 10.1002/pd.6064.
22. Whittum M., Ros S.T. Umbilical Cord Entanglement. *Neoreviews.* 2022;23(3):e216–e220. DOI: 10.1542/neo.23-3-e216.
23. Шелаева Е.В., Прохорова В.С., Аржанова О.Н. и др. Переплетение пуповин при монохориальной моноамниотической двойне. *Журнал акушерства и женских болезней.* 2016;65(3):75–78. DOI: 10.17816/JOWD65375-78.
24. Sherer D.M., Roach C., Soyemi S., Dalloul M. Current Perspectives of Prenatal Sonographic Diagnosis and Clinical Management Challenges of Complex Umbilical Cord Entanglement. *Int J Womens Health.* 2021;13:247–256. DOI: 10.2147/IJWH.S285860.
25. Nkwabong E., Njikam F., Kalla G. Outcome of pregnancies with marginal umbilical cord insertion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(7):1133–1137. DOI: 10.1080/14767058.2019.1628206.
26. Van Mieghem T., Abbasi N., Shinar S. et al. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2S):100520. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100520.
27. Segal N.L. The 16th International Twin Congress: Highlights from Madrid/Twin Research: Twin Study of Partner Aggression; ABO Incompatibility in Dizygotic Twins; Growth Discordance in a Monoamniotic Twin Pair; Quick Note on Twin Implantation/In the Media: Long-Lost Twins Found; NASA Twin Experiment; Twin Brothers and the Las Vegas Attack; Retired Twin Airline Pilots; Twin Film Clips. *Twin Res Hum Genet.* 2018;21(1):67–72. DOI: 10.1017/thg.2017.70.
28. Многоплодная беременность. Клинические рекомендации. 2021. (Electronic resource.) URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics?ysclid=lafkti0845523483691 (дата обращения: 14.11.2022).
29. Bibbo C., Easter S.R., Saadeh M. et al. Timing of Antenatal Corticosteroid Administration in Monoamniotic Twins. *AJP Rep.* 2019;9(2):e153–e159. DOI: 10.1055/s-0039-1687872.
30. MONOMONO Working Group. Inpatient vs outpatient management and timing of delivery of uncomplicated monochorionic monoamniotic twin pregnancy: the MONOMONO study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(2):175–183. DOI: 10.1002/uog.19179.
- References**
1. Malgina G.B., Fassakhova A.F., Tretyakova T.B. et al. Very early premature birth and isthmic-cervical insufficiency in pregnancy resulting from assisted reproductive technologies. *Obstetrics and Gynecology.* 2018;5:44–49 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2018.5.44-49.
2. Aitov A.E., Bashmakova N.V., Tretyakova T.B. et al. Gene polymorphisms of angiogenesis and vascular tone in women with monochorionic multiple pregnancies complicated by feto-fetal transfusion syndrome. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2018;4(18):16–20 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201818416.
3. Pribushenya O.V., Lazarevich A.A. Monochorionic-triplet pregnancy with twin reverse arterial perfusion syndrome. *Obstetrics and Gynecology.* 2021;11:278–285 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2021.11.278-285.
4. D'Antonio F., Odibo A., Berghella V. et al. Perinatal mortality, timing of delivery and prenatal management of monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(2):166–174. DOI: 10.1002/uog.20100.
5. Yarygina T.A., Klassen A.A., Trifonova E.V., Bataeva R.S. Monochorionic pregnancy with proximate cord insertion (literature review and case reports). *Ultrasonic and functional diagnosis.* 2017;2:25–32 (in Russ.).
6. Romanovsky A.N., Mikhailov A.V., Kashtanova T.A. et al. Monochorionic monoamniotic multiple pregnancy — the main complications and approaches to pregnancy management. *Obstetrics and gynecology of St. Petersburg.* 2019;1:14–16 (in Russ.).
7. Zhang C.Y., Wei Y., Zhao Y.Y. Clinical characteristics and outcomes of monochorionic monoamniotic twin pregnancy. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2020;55(9):627–632 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112141-20200531-00462.
8. Markova T.V., Kosovtsova N.V., Kuklin E.S. et al. Current ideas on anemia-polycythemia syndrome in monochorionic multiple pregnancy (TAPS). *Obstetrics and Gynecology.* 2019;7:24–29 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.7.24-29.
9. Kosovtsova N.V., Pospelova Ya.Yu., Pavlichenko M.V. et al. Experience of surgical correction of fetal-fetal transfusion syndrome in monoamniotic twins. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2022;22(1):85–88 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush2022201185.
10. Nekrasova E.S. Standard approach to ultrasound investigation of monochorionic twin pregnancy in centers of primary and secondary level of care. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2017;66(3):105–109 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD663105-109.
11. Kuznetsov A.A., Khalikov A.D., Semenova M.D. et al. Agnetic resonance imaging changes of brain injured survivors of multiple pregnancy complicated by single intrauterine fetal demise. *Translyatsionnaya meditsina.* 2020;7:4:61–73 (in Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-4-61-73.
12. Kostyukov K.V., Gladkova K.A. Perinatal outcomes of monochorionic multiple pregnancies with selective intrauterine growth restriction. *Obstetrics and Gynecology.* 2020;6:50–58 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2020.6.50-58.
13. Shields L.B.E., Peppas D.S., Rosenberg E. Cloacal Anomalies in Monoamniotic, Monochorionic Twins with Complete Urinary Tract Obstruction. *Urol Int.* 2019;103(3):369–371. DOI: 10.1159/000494566.
14. Abreu-Ramirez M.G., García-Gutiérrez I., Seoane-Reula M.E., Infante S. Food protein-induced enterocolitis syndrome in monochorionic monoamniotic twins. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;127(2):274–275. DOI: 10.1016/j.anai.2021.05.006.
15. Jha P., Morgan T.A., Kennedy A. US Evaluation of twin pregnancies: Importance of Chorionicity and Amnionicity. *Radiographics.* 2019;39(7):2146–2166. DOI: 10.1148/rg.2019190042.
16. Murgano D., Khalil A., Prefumo F. et al. Outcome of twin-to-twin transfusion syndrome in monochorionic monoamniotic twin pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(3):310–317. DOI: 10.1002/uog.21889.
17. Hill K.M., Masoudian P., Fung-Kee-Fung K., El Demellawy D. Intrauterine Interventions for the Treatment of Twin Anemia-Polycythemia Sequence: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(7):981–991. DOI: 10.1016/j.jogc.2018.04.005.
18. Bahtiyar M.O., Ekmekci E., Demirel E. et al. In utero Partial Exchange Transfusion Combined with in utero Blood Transfusion for Prenatal Management of Twin Anemia-Polycythemia Sequence. *Fetal Diagn Ther.* 2019;45(1):28–35. DOI: 10.1159/000486198.
19. Kosovtsova N.V., Bashmakova N.V., Markova T.V., Potapov N.N. Selective feticide in the complicated course of pregnancy monochorionic twins or dichorial triplets using laser coagulation of the umbilical cord. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist.* 2016;16(1):45–50 (in Russ.). DOI: 10.17116/rosakush201616145-50.
20. Sung C.A., Lin T.Y., Lee H.N. et al. Maternal outcome of selective feticide due to fetal anomaly in late trimester: A retrospective 10 years' experience in Taiwan. *J Chin Med Assoc.* 2022;85(2):212–215. DOI: 10.1097/JCMA.0000000000000610.
21. Wu T., Chen Z., Yin X. et al. Perinatal outcomes after selective feticide via umbilical cord occlusion in complicated monochorionic pregnancies: A systematic review and meta-analysis. *Prenat Diagn.* 2022;42(1):37–48. DOI: 10.1002/pd.6064.
22. Whittum M., Ros S.T. Umbilical Cord Entanglement. *Neoreviews.* 2022;23(3):e216–e220. DOI: 10.1542/neo.23-3-e216.
23. Shelaeva E.V., Prokhorova V.S., Arzhanova O.N. et al. Umbilical cord entanglement in monochorionic monoamniotic twins. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2016;65(3):75–78 (in Russ.). DOI: 10.17816/JOWD65375-78.
24. Sherer D.M., Roach C., Soyemi S., Dalloul M. Current Perspectives of Prenatal Sonographic Diagnosis and Clinical Management Challenges of Complex Umbilical Cord Entanglement. *Int J Womens Health.* 2021;13:247–256. DOI: 10.2147/IJWH.S285860.
25. Nkwabong E., Njikam F., Kalla G. Outcome of pregnancies with marginal umbilical cord insertion. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021;34(7):1133–1137. DOI: 10.1080/14767058.2019.1628206.
26. Van Mieghem T., Abbasi N., Shinar S. et al. Monochorionic monoamniotic twin pregnancies. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2022;4(2S):100520. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2021.100520.

27. Segal N.L. The 16th International Twin Congress: Highlights from Madrid/ Twin Research: Twin Study of Partner Aggression; ABO Incompatibility in Dizygotic Twins; Growth Discordance in a Monoamniotic Twin Pair; Quick Note on Twin Implantation/In the Media: Long-Lost Twins Found; NASA Twin Experiment; Twin Brothers and the Las Vegas Attack; Retired Twin Airline Pilots; Twin Film Clips. *Twin Res Hum Genet.* 2018;21(1):67–72. DOI: 10.1017/thg.2017.70.
28. Multiple pregnancy. Clinical guidelines. 2021. (Electronic resource.) URL: https://roag-portal.ru/recommendations_obstetrics?ysclid=lafk ti0845523483691 (access date: 14.11.2022) (in Russ.).
29. Bibbo C., Easter S.R., Saadeh M. et al. Timing of Antenatal Corticosteroid Administration in Monoamniotic Twins. *AJP Rep.* 2019;9(2):e153–e159. DOI: 10.1055/s-0039-1687872.
30. MONOMONO Working Group. Inpatient vs outpatient management and timing of delivery of uncomplicated monochorionic monoamniotic twin pregnancy: the MONOMONO study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2019;53(2):175–183. DOI: 10.1002/uog.19179.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Калашников Сергей Аркадьевич — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-2658-5417.

Конопляников Александр Георгиевич — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-9923-8833.

Воскбоева Ксения Юрьевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4484-2229.

Семенова Лейла Рамазановна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4201-5588.

Кулакова Ираида Сахаветовна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-2717-8218.

Контактная информация: Калашников Сергей Аркадьевич, e-mail: homeksa@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 16.12.2022.

Поступила после рецензирования 16.01.2023.

Принята в печать 30.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Sergey A. Kalashnikov — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2658-5417.

Aleksandr G. Konoplyannikov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9923-8833.

Kseniya Yu. Voskoboeva — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4484-2229.

Leila R. Semenova — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Pediatric Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4201-5588.

Iraida S. Kulakova — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2717-8218.

Contact information: Sergey A. Kalashnikov, e-mail: homeksa@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 16.12.2022.

Revised 16.01.2023.

Accepted 30.01.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-13-19

Мониторинг микробиоты родильниц — необходимое условие диагностики инфекции у новорожденных в раннем неонатальном периоде

Л.Г. Боронина^{1,2}, Е.В. Саматова², А.Г. Асновская², С.А. Панова², С.С. Устюгова²,
К.В. Захарчук²

¹ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

²ГАУЗ СО «ОДКБ», Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: охрана здоровья женщин и детей считается приоритетным направлением медицины каждого государства.

Цель исследования: изучение микробиоты родовых путей беременных/родильниц для диагностики предполагаемых инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Материал и методы: проведен ретроспективный анализ результатов микробиологического обследования различных локусов от 1915 беременных/родильниц и новорожденных в период с 1 февраля 2020 г. по 28 февраля 2022 г. Анализировали результаты микробиологических исследований биологического материала следующих локализаций: 1) у беременной/родильницы: задний свод влагалища, цервикальный канал, послед, полость матки; 2) у ребенка: кровь, ликвор, содержимое трахеи, катетер.

Результаты исследования: у 38,1% родильниц родоразрешение проведено путем кесарева сечения. У 513 (26,8%) родильниц и их новорожденных микробиологическое исследование не проводили из-за отсутствия клинических проявлений инфекционной патологии. При мониторинге результатов микробиологического исследования материала из различных локусов было выделено 3 основные группы: 1-я — материал поступал только от новорожденного (n=458); 2-я — материал поступал только от матери (n=294); 3-я — материал поступал от матери и новорожденного (n=650). В третьей группе выделено несколько подгрупп: рост микроорганизмов не выявлен или обнаружена нормофлора (n=459); у матери обнаружены вероятные возбудители инфекционно-воспалительной патологии, а у новорожденного — нет (n=161); у новорожденного и матери обнаружился один и тот же потенциальный возбудитель инфекционно-воспалительных заболеваний (n=19); у новорожденного и матери обнаружались разные потенциальные возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний (n=6); у новорожденного выделялся потенциальный возбудитель инфекционно-воспалительных заболеваний, а у матери — нет (n=5). Из родовых путей беременных и родильниц наиболее часто выделялись *E. coli* (31,6%) и *Streptococcus agalactiae* (15,7%). Эти же микроорганизмы у новорожденных чаще всего обнаруживались в крови или содержимом трахеи.

Заключение: микробиологический мониторинг родовых путей беременных и родильниц, а также новорожденных необходим для своевременной профилактики или лечения инфекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мониторинг, микробиота, родильницы, новорожденные, инфекция, бактерионосительство.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Асновская А.Г. и др. Мониторинг микробиоты родильниц — необходимое условие диагностики инфекции у новорожденных в раннем неонатальном периоде. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):13–19. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-13-19.

Monitoring the puerperium microbiota is a necessary condition for diagnosing newborn infections in the early neonatal period

L.G. Boronina^{1,2}, E.V. Samatova², A.G. Asnovskaya², S.A. Panova², S.S. Ustyugova²,
K.V. Zakharchuk²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

²Regional Children's Clinical Hospital, Yekaterinburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: maternal and child healthcare is considered a priority area of the public health services in all countries.

Aim: to assess the birth canal microbiota in pregnant women and puerperia for diagnosing potential infections of newborn infants in the early neonatal period.

Patients and Methods: this retrospective study analyses the results of microbiological examination of the samples taken from various loci of 1915 pregnant women and/or puerperia and newborn infants in the period of February 1, 2020, to February 28, 2022. The biological material samples for microbiological examination were obtained from the following locations: 1) in the pregnant women and/or puerperia: the posterior vaginal vault, cervical canal, afterbirth, and the uterine cavity; 2) in the newborn infants: the blood, cerebrospinal fluid, tracheal secretions, and the catheter.

Results: in 38.1% of puerperia, the caesarean section was performed to deliver a baby. In 513 (26.8%) women in labor and their newborns, microbiological tests were not carried out, as they did not have clinical manifestations of infectious diseases. Based on the monitoring of the results of microbiological examination of the biomaterial samples taken from various loci, the following three groups were formed: group 1 — the samples were taken only from the newborns (n=458); group 2 — the samples were taken only from the mothers (n=294);

group 3 — the samples were taken both from the mothers and newborns (n=650). Then, group 3 was divided into the following subgroups: the growth of microorganisms was not detected or the normal flora was found (n=459); the potential causative agents of infectious and inflammatory diseases were found in the mother, but not in the newborn (n=161); the same potential causative agents of infectious and inflammatory diseases were detected in the newborn and the mother (n=19); different potential causative agents of infectious and inflammatory diseases were found in the newborn and the mother (n=6); potential causative agents of infectious and inflammatory diseases were detected in the newborns, but not in the mothers (n=5). *Escherichia coli* (31.6%) and *Streptococcus agalactiae* (15.7%) were the most prevalent microorganisms in the birth canal of the pregnant women and puerperia. In the newborns, the same agents were most frequently found in the blood or the tracheal secretions.

Conclusion: the microbiological monitoring of the birth canal of pregnant women and puerperia, as well as of newborn infants is necessary for a timely prevention or treatment of infectious diseases.

KEYWORDS: monitoring, microbiota, puerperia, newborns, infection, bacterial carriage.

FOR CITATION: Boronina L.G., Samatova E.V., Asnovskaya A.G. et al. Monitoring the puerperium microbiota is a necessary condition for diagnosing newborn infections in the early neonatal period. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):13–19 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-13-19.

ВВЕДЕНИЕ

Охрана здоровья женщин и детей считается приоритетным направлением системы здравоохранения любого государства. Несмотря на значительные успехи в диагностике и антимикробной терапии, инфекционно-воспалительные заболевания при беременности и после родов остаются основной причиной материнской смертности [1–4].

На территории Российской Федерации создано большое количество перинатальных центров, на базе которых осуществляется внедрение современных технологий с целью выхаживания новорожденных с различной патологией, в том числе и недоношенных детей. Низкая масса тела при рождении является одним из ведущих факторов риска возникновения инфекций, в том числе связанных с оказанием медицинской помощи [5–7].

При описании клинических проявлений инфекционно-воспалительных поражений плода и новорожденного, возникающих в результате передачи инфекции от матери и обнаруженных на ранней стадии неонатального периода, применяют термин «перинатальная/врожденная инфекционно-воспалительная патология» [8, 9]. В развитии данной патологии ведущими являются микроорганизмы, инфицирующие плод внутриутробно: трансплацентарно, трансамниотически или интранатально [8]. Сегодня перинатальные инфекции — это и инфекции, передаваемые половым путем, и дисбиозы влагалища, и инфекции, составляющие TORCH-синдром.

Таким образом, важен инфекционный контроль и микробиологическая диагностика в перинатальных центрах, для которых в настоящее время нет специфических нормативных актов, предписывающих обязательное наличие лаборатории микробиологии и регламента микробиологического обследования новорожденных в отделениях высокого риска по развитию инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, — отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных [5, 10–12].

Цель исследования: изучение микробиоты родовых путей беременных/родильниц для диагностики предполагаемых инфекций у новорожденных в раннем неонатальном периоде.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ результатов микробиологического обследования различных локусов от 1915 беременных/родильниц и новорожденных в период с 01.02.2020 по 28.02.2022. Кратность микро-

биологических исследований родовых путей беременных/родильниц определялась акушером-гинекологом, исходя из клинических проявлений. Все родильницы родоразрешены в областном перинатальном центре (ОПЦ), 38,1% из них — методом кесарева сечения.

Анализировали результаты микробиологических исследований следующих локализаций: 1) у беременной/родильницы: задний свод влагалища, цервикальный канал, послед, полость матки; 2) у ребенка: кровь, ликвор, содержимое трахеи, катетер. Новорожденные дети в 1-е сутки поступали в отделение анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей № 1 (ОАРИТНиНД № 1) этого же центра. За исследуемый период пар «мать — ребенок» было 1915.

В течение анализируемого периода сотрудниками лаборатории в форму в виде таблицы Excel вносились результаты микробиологического исследования материалов, взятых у матери и ребенка в течение первых трех дней от момента рождения ребенка. Таким образом, учитывалась ранняя стадия неонатального периода для выявления перинатальной/врожденной инфекционно-воспалительной патологии, а не внутрибольничной инфекции. Данная таблица отправлялась заинтересованным специалистам: эпидемиологам, клиническому фармакологу, неонатологам и реаниматологам ОАРИТНиНД № 1. Результаты микробиологических исследований вносились ежедневно последовательно, при этом отслеживались следующие показатели: есть ли рост микрофлоры, морфология и тинкториальные свойства микроорганизма, окончательные результаты идентификации, маркеры резистентности (продукция карбапенемаз, β-лактамаз расширенного спектра, резистентность энтерококков к ванкомицину, резистентность стафилококков к оксациллину/метициллину и т. д.).

Забор биологического материала и микробиологическое исследование проводили согласно общепринятым методам [13].

Для посева крови, забранной, как правило, в 1-е сутки после рождения из интактной вены и/или катетера, использовались: системы для гемокультур Signal (Oxoid, Великобритания), флаконы для автоматического анализатора гемокультур ВАСТЕС™FX (Becton Dickinson, США). При культуральном исследовании спинномозговой жидкости использовали модифицированный посев согласно нормативной документации [14]: чашки с шоколадным и кровяно-сывороточным агаром (оригинальные рецепты) [15, 16] инкубировали при 35 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 48 ч, 0,1% полужидкий сывороточный агар —

при 37 °С в течение 5 сут с ежедневным просмотром. Посев с катетеров осуществляли полуколичественным методом по D. Makі на кровяно-сыровоточный агар (инкубировали при 37 °С в атмосфере 5% CO₂ в течение 72 ч) и погружением катетера в сахарный бульон для изучения его внутреннего канала (инкубация при 37 °С в течение 3 сут с ежедневным просмотром). На питательные среды Эндо, желточно-солевой, кровяно-сыровоточный, шоколадный агар (помещался в атмосферу 5% CO₂) и агар Сабуро осуществлялся посев содержимого трахеи полуколичественно [17]. На питательные среды Эндо, желточно-солевой, кровяно-дрожжевой-сыровоточный, шоколадный агар (последние два помещались в атмосферу 5% CO₂) и агар Сабуро осуществлялся посев отделяемого заднего свода влагалища и цервикального канала полуколичественно [17]. Пробы из полости матки и с последа дополнительно заседали на прорегенерированную тиогликолевую среду. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили классическим бактериологическим методом, а также на полуавтоматическом анализаторе Phoenix M50 (Becton Dickinson, США). Определение антибиотикочувствительности проводили диско-диффузионным методом в соответствии с клиническими рекомендациями [18] на полуавтоматических анализаторах SENSITITRE (TREC Diagnostic Systems, США/Великобритания) и Phoenix M50 (Becton Dickinson, США) с определением минимальной подавляющей концентрации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Задачей микробиологического мониторинга пары «мать — ребенок» прежде всего является информирование сотрудников отделения анестезиологии-реанимации и интенсивной терапии новорожденных и недоношенных детей, куда после родоразрешения поступает ребенок, о результатах микробиологических исследований биологического материала матери, так как перинатальная/врожденная инфекционно-воспалительная патология занимает ведущее место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных, где в этиологии лидируют микроорганизмы, поступающие к ребенку от матери. При выделении из родовых путей матери потенциальных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний докторами реанимации (ОАРИИТНИД № 1) новорожденному назначалась или проводилась коррекция антибиотикотерапии с учетом резистентности к антибиотикам данного микроорганизма.

Кроме того, микробиологический мониторинг необходим для сопоставления выделенной у матери и ребенка флоры с последующим ретроспективным анализом и установлением частоты бактериальной перинатальной/врожденной инфекционно-воспалительной патологии.

Отсутствие микробиологических исследований у 513 матерей и их новорожденных связано с отсутствием клинических признаков инфекционной патологии у женщины, согласно клиническим рекомендациям, [19] и ребенка — он выписан домой или переведен в другое отделение для выхаживания и/или оказания медицинской помощи (отделение патологии новорожденных и недоношенных детей, хирургическое отделение новорожденных).

Согласно ретроспективному анализу 1402 пары «мать — ребенок» в зависимости от результатов микробиологического обследования были разделены на три основные группы.

В первой группе пар «мать — ребенок» (n=458) микробиологическому обследованию подвергался только новорожденный при ухудшении его клинического состояния. При этом в 449 (98%) случаях в посевах крови и/или содержимого трахеи роста микроорганизмов не было либо со слизистой трахеи выделены представители нормофлоры зева — *Streptococcus viridans*, коагулазоотрицательные стафилококки (КОС; *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus epidermidis*). Колонизация новорожденных детей различными микроорганизмами является естественным физиологическим процессом, в результате которого формируется нормальная микрофлора и происходит становление защитных свойств организма. Лишь в 7 (1,5%) случаях из первой группы наблюдалось выделение микроорганизма из крови новорожденного (*Streptococcus agalactiae* — 2, *Enterococcus* spp. — 1, *Klebsiella pneumoniae* — 1, *S. haemolyticus* — 3) и в 2 (0,5%) случаях — из катетера (*Staphylococcus aureus* — 1, *Escherichia coli* — 1). Обнаруженные в посевах крови КОС, с одной стороны, могут являться контаминантами при нарушении техники сбора материала. С другой стороны, они могут иметь этиологическое значение, особенно у недоношенных детей, и при катетер-ассоциированных инфекциях, что требует проведения неоднократных (не менее трех) посевов крови и количественной оценки уровня прокальцитонина и других клинико-лабораторных показателей. Отсутствие материала для микробиологического исследования от женщины, вероятно, связано с отсутствием у нее после родов симптомов инфекционно-воспалительной патологии и выпиской из стационара.

Во второй группе пар «мать — ребенок» (n=294) анализ поступал только от женщины. При этом в 228 (77,5%) случаях материал, доставленный для микробиологического исследования, был без роста или выделялись представители нормобиоты урогенитального тракта: *Lactobacillus* spp., грибы рода *Candida*, КОС (*S. haemolyticus*, *S. epidermidis*). В 66 (22,5%) случаях обнаруживался гноеродный микроорганизм в посевах материала с последа и/или из цервикального канала и заднего свода влагалища. Преимущественно микроорганизмы выделялись в монокультуре, среди них лидировали представители порядка *Enterobacterales*. *E. coli* у 5 пациенток выделялась одновременно с последа и из цервикального канала / заднего свода влагалища, у 18 — только из цервикального канала / заднего свода влагалища, у 16 — только с последа. Сочетание *E. coli* + *S. agalactiae* обнаружено дважды (с последа и из цервикального канала). В остальных случаях *S. agalactiae* выделялась преимущественно в монокультуре с последа (n=5). Среди других представителей порядка *Enterobacterales*, выделенных из цервикального канала, наблюдались *K. pneumoniae* (n=4), *Citrobacter freundii* (n=1), *Enterobacter cloacae* (n=1), *Enterobacter aerogenes* (n=1), *E. coli* + *E. cloacae* (n=1), среди грамположительных микроорганизмов — *S. aureus* (n=2, из цервикального канала), *Enterococcus faecalis* (n=7, с последа), *Peptostreptococcus* spp. (n=1, с последа). В 1 случае была обнаружена ассоциация грамотрицательных (*K. pneumoniae*) и грамположительных (*S. aureus*) микроорганизмов. Материала для микробиологического исследования от новорожденного не было из-за отсутствия признаков перинатальной инфекции и перевода из реанимации в другое отделение для выхаживания и/или оказания медицинской помощи.

Третья группа пар «мать — ребенок» включала 650 случаев, в которых проводилось микробиологическое обследование как новорожденного, так и матери. При этом у большей части (n=459) пар потенциальных бактериальных и грибковых возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний не выявлено. Данную группу необходимо обследовать на возбудителей TORCH-синдрома. К числу инфекционных агентов, которые могут передаваться трансплацентарным путем и вызывать серьезные инфекции у плода и новорожденного, относятся вирусы иммунодефицита человека, гепатита В и С, цитомегаловирус, вирусы герпеса, краснухи, парвовирус В19, а также возбудители сифилиса, токсоплазмоза [9]. Результаты обследования на данные инфекционные агенты не анализировались в этом исследовании.

Среди микробиологически обследованных на втором месте (n=161) были случаи, когда у матери обнаружены вероятные возбудители инфекционно-воспалительной патологии (табл. 1), а у ребенка — нет. Это может быть обусловлено смыванием околоплодными водами при естественных родах микроорганизмов из родовых путей, состоятельностью трансплацентарного барьера, а также родоразрешением с применением кесарева сечения.

Интересным является факт обнаружения *H. influenzae*. За изученный период этот микроорганизм обнаружен только у беременных/родильниц и был чувствителен к β-лактамам антибиотикам. Однако ранее нами были описаны случаи одновременного выделения штаммов *H. influenzae* из крови новорожденных и с последа матери, а также случаи выделения β-лактамазонегативных ампициллинорезистентных штаммов *H. influenzae* [20, 21]. Поэтому выявление данного микроорганизма необходимо включать в мониторинг.

На третьем месте по частоте (19 пар) были случаи, когда у новорожденного и матери обнаруживался один и тот же потенциальный возбудитель инфекционно-воспалительных заболеваний (табл. 2).

Как видно из таблицы 2, от матери для микробиологического исследования поступал в основном только материал с последа или из полости матки, когда женщина уже родила. Лишь у 6 пациенток было собрано отделяемое цервикального канала до родов, и только в 4 случаях выделен один и тот же возбудитель из цервикального канала и с последа. Для доказательства инфекции в паре «мать — ребенок», особенно в отношении КОС, недостаточно обнаружения одного вида представителя нормобиоты, для подтверждения идентичности выделенных микроорганизмов проводится их секвенирование с определением родства, но для большинства практических лабораторий это невозможно. Кроме того, *S. epidermidis* могут быть присущи факторы патогенности: биопленкообразование, неспецифическая адгезия, белки специфической адгезии, устойчивость к фагоцитозу и системе комплемента, токсины, SCCmec-кассеты (у клинических изолятов это резервуар генов резистентности, ответственных за множественную устойчивость к разным антибиотикам) [22]. Таким образом, частота бактериальной перинатальной/врожденной инфекционно-воспалительной патологии среди новорожденных с подтвержденным микробиологическим результатом составила 63,3% (n=19) из всех случаев одновременного микробиологического обследования матери и ребенка и выделения у них

Таблица 1. Потенциально патогенные возбудители инфекционно-воспалительной патологии, выделенные от беременных/родильниц (n=161)

Table 1. Potential pathogenic agents causing infectious and inflammatory diseases found in pregnant women/puerperia (n=161)

Обнаруженный микроорганизм Found microorganism	Послед Afterbirth	Цервикальный канал / задний свод влагалища Cervical canal / posterior vaginal vault
<i>E. coli</i>	44/3*	33/3*
<i>S. agalactiae</i>	9/2*	6/2*
Анаэробы / Anaerobes (<i>Peptostreptococcus anaerobicus</i> , <i>Peptostreptococcus prevotii</i> , <i>Clostridium</i> spp., <i>Prevotella oralis</i>)	8	-
<i>E. coli</i> + <i>S. agalactiae</i>	2	2
<i>K. pneumoniae</i>	3/1*	7/1*
<i>E. faecalis</i> + <i>S. aureus</i>	2	1
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	-	4
<i>E. cloacae</i> + <i>E. aerogenes</i>	1	1
<i>E. coli</i> + <i>E. faecalis</i>	12	-
<i>S. aureus</i>	3	3
<i>E. coli</i> + <i>Proteus mirabilis</i> + <i>Morganella morganii</i>	1	-
<i>S. aureus</i> + <i>S. agalactiae</i>	1	-
<i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i>	-	2
<i>E. faecalis</i>	4	-
<i>Haemophilus influenzae</i>	-/1*	1/1*
<i>Candida albicans</i>	1	-
<i>E. coli</i> + <i>Citrobacter freundii</i> + <i>E. faecalis</i>	1	-
<i>E. cloacae</i> + <i>E. faecalis</i>	1	-
<i>Klebsiella oxytoca</i> + <i>Proteus vulgaris</i>	1	-

Примечание. * — количество пациенток, у которых один и тот же микроорганизм выделялся как с последа, так и из цервикального канала или заднего свода влагалища.

Note. * — number of patients in whom the same microorganism was detected both in the afterbirth and the cervical canal or posterior vaginal vault.

возбудителей инфекционно-воспалительной патологии. По результатам нашего исследования среди возбудителей инфекционно-воспалительной патологии как среди новорожденных, так и среди родильниц лидирует *E. coli*, что не противоречит данным литературы [23].

Таким образом, часто из-за отсутствия микробиологического обследования беременных им не проводится своевременная санация, что повышает риск передачи новорожденным потенциальных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний.

Таблица 2. Возбудители инфекционно-воспалительной патологии, выделенные от матери и ребенка (n=19)**Table 2.** Causative agents of infectious and inflammatory diseases detected in the mothers and the newborns (n=19)

Микроорганизм Microorganism	Новорожденный Newborn infant		Мать Mother	
	кровь / blood	содержимое трахеи tracheal secretions	послед / afterbirth	цервикальный канал / полость матки / cervical canal / uterine cavity
<i>E. coli</i>	2	-	2	2
	1	1	-	1
	2	-	2	-
	1	-	-	1
<i>Proteus mirabilis</i>	-	1	1	-
<i>C. albicans</i>	-	1	1	-
<i>E. faecalis</i>	1	-	1	-
<i>S. agalactiae</i>	1	1	1	-
	1	-	1	-
	1	-	1	1
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	1	-	1	-
<i>K. pneumoniae</i>	-	1	1	1
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	1	-	1	-
<i>S. haemolyticus</i>	-	2	2	-
<i>S. epidermidis</i>	1	-	1	-
<i>S. aureus</i>	-	1	-	1

Четвертое место по частоте заняли 6 случаев, когда у новорожденного и матери обнаруживались разные потенциальные возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний (табл. 3).

При этом у всех родильниц материал собран только с последа, цервикальный канал во время беременности не обследовался. Выявление КОС может свидетельствовать о нормальной колонизации кожи новорожденных детей в неонатальном периоде и, скорее всего, связано с нарушением правил антисептики при заборе крови на стерильность. А выделение из крови (*E. coli*) и содержимого трахеи (*E. aerogenes*) ребенка потенциального возбудителя инфекционно-воспалительной патологии, отличного от патогена, выделенного с последа, могло быть обусловлено тем, что данный возбудитель на последе присутствовал в минимальном количестве и подавлялся другой флорой, либо тем, что заражение ребенка произошло трансплацентарно на более ранних сроках беременности.

В 5 (0,7% от числа обследованных пар «мать — ребенок») случаях, когда у новорожденного выделялся потенциаль-

Таблица 3. Разные потенциальные возбудители инфекционно-воспалительных заболеваний матери и новорожденного**Table 3.** Different potential causative agents of infectious and inflammatory diseases of the mothers and the newborns

Кровь / содержимое трахеи новорожденного Newborn's blood / tracheal secretions	Послед Afterbirth
<i>S. haemolyticus</i> (n=1)	<i>E. coli</i> + <i>S. aureus</i> (n=1)
<i>S. haemolyticus</i> (n=1)	<i>Propionibacterium acnes</i> (n=1)
<i>S. haemolyticus</i> (n=2)	<i>E. coli</i> (n=2)
<i>E. coli</i> (n=1)	<i>E. faecalis</i> (n=1)
<i>E. aerogenes</i> (n=1)	<i>K. pneumoniae</i> + <i>E. faecalis</i> (n=1)

ный возбудитель инфекционно-воспалительных заболеваний, а у матери — нет, микробиологическому исследованию подвергался только послед. У новорожденного в крови обнаружены *S. haemolyticus* (n=1), *S. epidermidis* (n=1), *S. agalactiae* (n=1), в содержимом трахеи — *E. aerogenes* (n=1), *S. aureus* (n=1). Вероятно, здесь имело место интранатальное заражение ребенка, т. е. при прохождении плода во время родов по необследованному репродуктивному тракту матери.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе настоящего исследования установлено, что из родовых путей беременных/родильниц наиболее часто выделялись *E. coli* (31,6%) и *S. agalactiae* (15,7%). Эти же микроорганизмы чаще всего обнаруживались в крови или содержимом трахеи новорожденных.

Микробиологические исследования для изучения микробиоты родовых путей беременных и родильниц проводились с целью выявления потенциальных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний, которые могут передаваться к ребенку от матери во время беременности и родов. И при выявлении в родовых путях матери потенциальных возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденному лечащим врачом назначалась или проводилась коррекция антибиотикотерапии с учетом резистентности к антибиотикам данного микроорганизма.

Перинатальная/врожденная инфекционно-воспалительная патология новорожденных в раннем неонатальном периоде занимает ведущее место среди причин перинатальной заболеваемости и смертности новорожденных. В связи с этим необходимо проводить микробиологический мониторинг родовых путей беременных и родильниц, а также новорожденных для своевременной профилактики или лечения инфекции.

Литература

1. Акушерство. Под ред. Радзинского В.Е. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
2. Кулаков В.И., Прилепская В.Е., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
3. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н. и др. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.

4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению заболеваний, сопровождающихся патологическими выделениями из половых путей женщин. 2-е изд. М.: РОАГ; 2019.
5. Припутневич Т.В., Любасовская Л.А., Шабанова Н.Е. и др. Организация микробиологической диагностики и мониторинга инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи в отделениях неонатального профиля. *Акушерство и гинекология*. 2020;8:177–186.
6. Перепилица С.А. Этиологические и патогенетические перинатальные факторы развития внутриутробных инфекций у новорожденных (обзор). *General reanimatology*. 2018;14(3):54–67. DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67.
7. Наумкина Е.В., Пахалкова Е.В., Пядочкина Т.В., Абросимова О.А. Микробиологический мониторинг в отделениях перинатального центра. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018;1(72):23–27.
8. Касумова А.М. Микробиологические критерии диагностики перинатальной инфекционно-воспалительной патологии новорожденных: дис. ... канд. мед. наук. Махачкала, 2015.
9. Савичева А.М. Перинатальные инфекции в Российской Федерации. Стратегии скрининга: проблемы и перспективы. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013;62(3):70–76.
10. Брико Н.И., Фельдблюм И.В., Зуева Л.П. и др. Организация и проведение эпидемиологического наблюдения и микробиологического мониторинга в учреждениях родовспоможения. *Федеральные клинические рекомендации*. М., 2015.
11. Адамьян Л.В., Кузьмин В.Н., Конышева О.В. и др. Мониторинг внутрибольничной инфекции в акушерском стационаре. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение*. 2017;3:57–64.
12. Зубков В.В., Любасовская Л.А., Рюмина И.И. и др. Микробиологический мониторинг в системе инфекционного контроля неонатальных стационаров. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2014;59(1):51–56. DOI: 10.21508/1027-4065-2014-59-1-1-12.
13. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории. Методические указания 4.2.2039-05. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2005.
14. Лабораторная диагностика менингококковой инфекции и гнойных бактериальных менингитов. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2005.
15. Боронина Л.Г. Питательная среда для выявления *H. influenzae* и способ ее получения. Патент RU 2 354 706 C2. Опубликовано: 10.05.2009.
16. Боронина Л.Г., Саматова Е.В. Питательная среда для выделения, культивирования и определения гемолитических свойств бактерий из клинического материала. Патент RU 2 481 394 C2. Опубликовано: 10.05.2013.
17. Приказ МЗ РФ от 18 мая 2021 г. № 464н «Об утверждении правил проведения лабораторных исследований».
18. Клинические рекомендации. Определение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным препаратам. 2021.
19. Клинические рекомендации. Нормальная беременность. 2020.
20. Боронина Л.Г., Саматова Е.В., Блинова С.М. Урогенитальные инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae*. *Проблемы медицинской микологии*. 2018;20(2):56.
21. Боронина Л.Г., Блинова С.М., Саматова Е.В., Жилин А.В. Этиологическая структура и антибиотикорезистентность основных возбудителей гнойно-септических заболеваний родильниц и новорожденных. *РМЖ*. 2016;5:336–339.
22. Гончаров А.Е., Боронина Л.Г., Саматова Е.В. MLVA-типирование нозокомиальных изолятов эпидермального стафилококка. В кн.: сб. трудов IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молекулярная диагностика 2017». М., 2017.
23. Септические осложнения в акушерстве. Клинические рекомендации (протокол лечения). 2017.
4. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of diseases accompanied by pathological discharge from the genital tract of women. 2nd ed. М.: ROAG; 2019 (in Russ.).
5. Priputnevich T.V., Lyubasovskaya L.A., Shabanova N.E. et al. Organization of microbiological diagnostics and monitoring of infections associated with the provision of medical care in neonatal departments. *Obstetrics and gynecology*. 2020;8:177–186 (in Russ.).
6. Perepilitsa S.A. Etiological and pathogenetic perinatal factors in the development of intrauterine infections in newborns (review). *General reanimatology*. 2018;14(3):54–67 (in Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2018-3-54-67.
7. Naumkina E.V., Pakhalkova E.V., Pyadochkina T.V., Abrosimova O.A. Microbiological monitoring in the departments of the perinatal center. *Mother and baby in Kuzbass*. 2018;1(72):23–27 (in Russ.).
8. Kasumova A.M. Microbiological criteria for the diagnosis of perinatal infectious and inflammatory pathology of newborns: thesis. Makhachkala, 2015 (in Russ.).
9. Savicheva A.M. Perinatal infections in the Russian Federation. Screening strategies: problems and prospects. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2013;62(3):70–76 (in Russ.).
10. Briko N.I., Feldblyum I.V., Zueva L.P. et al. Organization and conduct of epidemiological surveillance and microbiological monitoring in obstetric institutions. *Federal clinical guidelines*. М., 2015 (in Russ.).
11. Adamyan L.V., Kuzmin V.N., Konyshova O.V. et al. Monitoring of nosocomial infection in the obstetrics hospital. *Infectious Diseases: News, Opinions, Training*. 2017;3:57–64 (in Russ.).
12. Zubkov V.V., Lyubasovskaya L.A., Ryumina I.I. et al. Microbiological monitoring in the infection control system of neonatal hospitals. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*. 2014;59(1):51–56 (in Russ.). DOI: 10.21508/1027-4065-2014-59-1-1-12.
13. The technique of collecting and transporting biomaterials in microbiological laboratories. *Guidelines 4.2.2039-05*. М.: Federal'nyy tsentr Gossanepidnadzora Minzdrava Rossii; 2005 (in Russ.).
14. Laboratory diagnosis of meningococcal infection and purulent bacterial meningitis. *Methodical instructions*. М.: Federal'nyy tsentr gigiyeny i epidemiologii Rospotrebnadzora; 2005 (in Russ.).
15. Boronina L.G. Nutrient medium for the detection of *H. influenzae* and method for its production. Patent RU 2 354 706 C2. Published: 2009.05.10 (in Russ.).
16. Boronina L.G., Samatova Ye.V. Nutrient medium for isolation, cultivation and determination of hemolytic properties of bacteria from clinical material. Patent RU 2 481 394 C2. Published: 2013.05.10 (in Russ.).
17. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated May 18, 2021 No. 464n "On approval of the rules for conducting laboratory tests" (in Russ.).
18. Clinical guidelines. Determination of the sensitivity of microorganisms to antibacterial drugs. 2021 (in Russ.).
19. Clinical guidelines. Normal pregnancy. 2020 (in Russ.).
20. Boronina L.G., Samatova E.V., Blinova S.M. Urogenital infections caused by *Haemophilus influenzae*. *Problemy meditsinskoy mikologii*. 2018;20(2):56 (in Russ.).
21. Boronina L.G., Blinova S.M., Samatova E.V. et al. Etiological structure and antibiotic resistance of the main pathogens of purulent-septic diseases in puerperas and newborns. *RMJ*. 2016;5:336–339 (in Russ.).
22. Goncharov A.E., Boronina L.G., Samatova E.V. MLVA typing of nosocomial isolates of *Staphylococcus epidermidis*. In: *Proceedings of the IX All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Molecular Diagnostics 2017"*. М., 2017 (in Russ.).
23. Septic complications in obstetrics. *Clinical recommendations (treatment protocol)*. 2017 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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; секретарь научного отдела ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0003-0152-962X.

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

Асновская Анна Геннадьевна — и. о. заведующей лабораторией клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32.

Панова Светлана Анатольевна — врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0003-4347-0929.

Устюгова Светлана Сергеевна — врач-бактериолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32; ORCID iD 0000-0002-0053-4884.

Захарчук Ксения Валерьевна — биолог лаборатории клинической микробиологии ГАУЗ СО «ОДКБ»; 620149, Россия, г. Екатеринбург, ул. Серафимы Дерябиной, д. 32.

Контактная информация: Саматова Елена Валерьевна, e-mail: elavrinenko27@gmail.com.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.03.2022.

Поступила после рецензирования 20.04.2022.

Принята в печать 19.05.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Lyubov G. Boronina — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Clinical Laboratory Diagnostics, Ural State Medical University; 3, Repin str., Yekaterinburg, 620028,

Russian Federation; Secretary of the Research Department, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0152-962X.

Elena V. Samatova — C. Sc. (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.

Anna G. Asnovskaya — Acting Head of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation.

Svetlana A. Panova — bacteriologist of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4347-0929.

Svetlana S. Ustyugova — bacteriologist of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0053-4884.

Kseniya V. Zakharchuk — biologist of the Laboratory of Clinical Microbiology, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina str., Yekaterinburg, 620149, Russian Federation.

Contact information: Elena V. Samatova, e-mail: elavrinenko27@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 28.03.2022.

Revised 20.04.2022.

Accepted 19.05.2022.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-20-25

Аномалии плацентации: современное представление об этиологии, патогенезе и диагностике

Ю.Э. Доброхотова¹, Е.И. Боровкова¹, И.А. Куликов², Т.Н. Белоусова²,
М.В. Бурденко¹, Д.С. Давыдова¹, Н.Р. Манафова¹

¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
²ГБУЗ МО «ВПЦ», Видное, Россия

РЕЗЮМЕ

Сохраняющаяся на протяжении нескольких лет тенденция к увеличению частоты оперативного родоразрешения (кесарево сечение) влечет за собой рост числа женщин с аномалиями прикрепления плаценты (АПП). При этом своевременная диагностика и правильная маршрутизация пациенток с АПП в специализированные учреждения 3-го уровня обеспечивают оказание качественной медицинской помощи, позволяющей свести к минимуму материнскую и детскую смертность. В статье приведены современные представления об основных факторах риска и патогенезе развития АПП, даны обновленные определения понятий плотного прикрепления, вставания и прорастания плаценты, уточнена клиничко-морфологическая классификация. Описаны современные диагностические критерии, основанные на данных УЗИ, цветного доплеровского картирования — необходимого метода диагностики. Обозначены ситуации, при которых более информативным, чем УЗИ, может оказаться МРТ, и представлены МРТ-критерии АПП. Рассмотрены основные стратегии оказания эффективной медицинской помощи, предусматривающие, в частности, использование органосохраняющей оперативной техники, проведение гемостаза (эндоваскулярная окклюзия или эмболизация), восполнение кровопотери (реинфузия и гемотрансфузия) и обеспечивающие снижение частоты неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: предлежание плаценты, рубец на матке, кесарево сечение, плотное прикрепление плаценты, вставание плаценты, прорастание плаценты, кровотечение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Доброхотова Ю.Э., Боровкова Е.И., Куликов И.А. и др. Аномалии плацентации: современное представление об этиологии, патогенезе и диагностике. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(1):20–25. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-20-25.

Abnormal placentation: modern views on etiology, pathogenesis and diagnosis

Yu.E. Dobrokhotova¹, E.I. Borovkova¹, I.A. Kulikov², T.N. Belousova²,
M.V. Burdenko¹, D.S. Davydova¹, N.R. Manafova¹

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation
²Vidnoe Perinatal Center, Vidnoe, Russian Federation

ABSTRACT

The increasing trend in surgical delivery (caesarean section) rates observed over the last several years results in a rise of abnormal placentation (AP) cases. In this context, timely diagnosis and correct routing of patients with abnormal placentation to level 3 specialized healthcare institutions will ensure the provision of quality medical care and thus to minimize maternal and infant mortality. The article presents modern views on the main risk factors and pathogenesis of AP, updated definitions of placenta adherenta, increta and percreta and the latest clinical and morphological classification. The authors highlight the advanced diagnostic criteria based on sonographic imaging, Doppler color flow mapping, an important method required for making diagnosis. They also specify cases where MRI techniques could be more informative than ultrasound methods and describe MRI findings that suggest abnormal placentation. Major strategies for providing effective healthcare are considered, including organ preserving surgical procedures, hemostasis (endovascular occlusion or embolization) and replacement of blood loss (reinfusion or hemotransfusion), etc. to reduce the prevalence of unfavorable obstetric and perinatal outcomes.

KEYWORDS: placentation, uterine scar, caesarean section, placenta adherenta, placenta increta, placenta percreta, hemorrhage.

FOR CITATION: Dobrokhotova Yu.E., Borovkova E.I., Kulikov I.A. et al. *Abnormal placentation: modern views on etiology, pathogenesis and diagnosis. Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(1):20–25 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-20-25.

ВВЕДЕНИЕ

Аномалии прикрепления плаценты (АПП) — это общий термин, используемый для описания патологической инвазии трофобласта в миометрий, серозную оболочку матки и смежные органы. Традиционно выделяют три подтипа аномалий плацентации [1]:

♦ *placenta accreta* (или *creta*) — плотное прикрепление плаценты, при котором якорные ворсины прикрепляются к миометрию, а не к децидуальной оболочке;

♦ *placenta increta* — вставание плаценты, когда якорные плацентарные ворсины проникают в толщу миометрия;

♦ *placenta percreta* — прорастание плаценты, когда якорные плацентарные ворсины прорастают через миометрий в серозную оболочку матки или соседние органы.

Группа экспертов по диагностике и лечению нарушений плацентации Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) предложила классифицировать аномалии плацентации по степеням [1]:

- ♦ 1-я степень — аномальное прилегание плаценты (предлежание или плотное прикрепление плаценты), *creta*;
- ♦ 2-я степень — аномальная инвазивная плацента, *increta*;

- ♦ 3-я степень — аномальная инвазивная плацента, *percreta*:

- подтип 3а — ограничена серозной оболочкой матки,
- подтип 3б — инвазия до или в стенку мочевого пузыря,
- подтип 3с — инвазия в другие органы малого таза.

Placenta accreta встречается гораздо чаще (63%), чем *placenta increta* (15%) и *placenta percreta* (22%) [2]. Согласно данным систематического обзора 2019 г. общая распространенность аномального прикрепления плаценты составила в среднем 0,17% (от 0,01 до 1,1%, 7001 случай АПП из 5,8 млн родов) [2]. По данным более ранних исследований, суммарная частота аномалий плацентации не превышала 0,003%. Заметный рост числа АПП, который начался с 1990-х годов, объясняется увеличением распространенности операции кесарева сечения (КС) [3].

ПАТОГЕНЕЗ ФОРМИРОВАНИЯ АПП

В основе патогенеза большинства случаев врастания плаценты лежит имплантация в область участка с аномальной децидуализацией, обусловленной ранее существовавшим повреждением границы эндо- и миометрия [4–6]. E. Jauniaux et al. [6] доказали, что нарушение нормальной децидуализации и утрата субдецидуальных слоев миометрия и/или их замещение рубцовой тканью приближают якорные ворсины к поверхности матки в области рубца. Дефицит или отсутствие факторов, регулирующих экстраворсинчатую миграцию цитотрофобласта, позволяют клеткам достигать материнских артерий на периферии, а их высокообъемный, высокоскоростной кровоток приводит к образованию плацентарных лакун и прогрессирующему отложению фибриноида между поверхностью большинства якорных ворсин и подлежащей стенкой матки в проекции маточно-плацентарной площадки. При локальной деформации или полном отсутствии слоя Нитабуха (спонгиозный слой децидуальной оболочки) развивается плотное прикрепление плаценты и физиологическое ее отделение становится невозможным. В случае распространения цитотрофобласта за пределы базальной мембраны формируется различной степени выраженности врастание плаценты. *Placenta percreta* — это результат прорастания через уже имеющийся дефект в серозной оболочке матки при полной несостоятельности рубца, которая обеспечивает прямой доступ экстраворсинчатого трофобласта к серозной оболочке и за ее пределы [5, 7]. Образование *placenta percreta* возможно уже с ранних сроков гестации, подтверждены случаи прорастания плаценты на 16-й неделе беременности [5, 7].

В настоящее время общепризнано, что для развития АПП необходимо наличие исходных изменений матки. Восемьдесят процентов пациенток с АПП в анамнезе перенесли КС, выскабливание или миомэктомию [7]. В редких случаях такая патология матки, как двурогость, аденомиоз, субмукозная миома, миотоническая дистрофия или последствия лучевой терапии, приводит к микроскопическим дефектам эндометрия, которые создают условия для аномального прикрепления плаценты [8].

Наиболее важным фактором риска развития АПП является предлежание плаценты у пациенток с рубцом после КС. В проспективном исследовании, включавшем 723 женщины с предлежанием плаценты, ранее перенесших КС, частота аномального прикрепления плаценты увеличивалась по мере роста числа операций и составила 3, 11, 40, 61 и 67% после 1, 2, 3, 4, 5 и более операций соответственно [9]. При отсутствии предлежания плаценты частота АПП у женщин, перенесших КС, была значительно ниже и составляла 0,03, 0,2, 0,1, 0,8 и 4,7% после 1, 2, 3, 4–5 и 6 КС соответственно [9].

К другим факторам риска развития АПП относятся операции на матке (миомэктомию со вскрытием полости, гистерорезектоскопия субмукозных узлов, иссечение внутриматочных синехий и перегородки, резекция маточного угла при внематочной беременности, выскабливание и абляция эндометрия), возраст матери более 35 лет, многоплодие, облучение органов малого таза в анамнезе, ручное отделение плаценты, послеродовой эндометрит, бесплодие (перенос криоконсервированных эмбрионов) [10–16]. Многомерный анализ показал, что предлежание плаценты является независимым фактором риска развития АПП (отношение шансов (ОШ) 54, 95% доверительный интервал (ДИ) 18–166), в то время как предшествующая операция на матке таковым не является (ОШ 1,5, 95% ДИ 0,4–5,1) [16].

МЕТОДЫ И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ АПП

Диагностика АПП основывается на данных инструментальных исследований. В идеале она должна быть выявлена в антенатальном периоде при УЗИ [17]. Женщинам с предлежанием плаценты, низким расположением плаценты и хирургическими вмешательствами на матке в анамнезе следует проводить тщательную трансабдоминальную и трансвагинальную сонографическую оценку границы между плацентой и миометрием примерно между 18-й и 24-й неделями беременности. В этом гестационном сроке пренатальный диагноз АПП может быть поставлен или исключен почти с 90% точностью [18–20]. При УЗИ в I триместре АПП следует заподозрить, если выявлена имплантация плодного яйца в проекции рубца или в нише рубца после КС [21–26].

К специфическим ультразвуковым признакам АПП относятся [27]:

- ♦ Множественные плацентарные лакуны, прилегающие к пораженному миометрию, придающие плаценте вид «изъеденной молью ткани» или «швейцарского сыра». Риск развития АПП наиболее высок при наличии 3 и более больших лакун с неровными границами и высокой скоростью и/или турбулентным потоком (>15 см/с). В метаанализе [28] чувствительность признака лакун для определения приращения, врастания и прорастания плаценты составила 74,8, 88,6 и 76,3%, а специфичность — 87,9, 77,4 и 74% соответственно.

- ♦ Нарушение линии мочевого пузыря. Потеря или разрыв непрерывной белой линии, представляющей границу между стенкой мочевого пузыря и серозной оболочкой матки.

- ♦ Исчезновение нормальной гипоехогенной ретроплацентарной зоны [16]. В метаанализе [28] чувствительность признака в отношении диагностики приращения, врастания и прорастания плаценты составила 74,9, 91,6 и 88,1%, а специфичность — 92, 76,9 и 71,1% соответственно.

- ♦ Истончение миометрия. Ретроплацентарный миометрий может быть тонким (<1 мм) из-за истончения рубца или инвазии плаценты. Когда плацента перекрывает область истончения, важно искать другие признаки АПП.

- ♦ Аномальная васкуляризация: сосуды, отходящие от плаценты через миометрий в мочевого пузырь или через серозную оболочку в другом месте, являются явным признаком врастания плаценты.

- ♦ Аномальный контур матки, при котором часть матки в месте аномального прикрепления плаценты выпячивается в мочевого пузырь из-за слабости подлежащего тонкого миометрия.

- ♦ Экзофитное образование: очаговое образование, прорывающее серозную оболочку матки и проникающее в мочевого пузырь [28].

Проведение цветного доплеровского картирования обязательно в диагностике АПП. Специфическими признаками аномальной плацентации являются: турбулентный лакунарный кровоток (>15 см/с), мостовые сосуды, диффузный или очаговый интрапаренхиматозный поток, гиперваскуляризация пространства между серозной оболочкой матки и мочевого пузырем и выраженный субплацентарный венозный кровоток [29, 30].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) может быть более информативной, чем УЗИ, при оценке АПП в случае локализации плаценты по задней стенке матки, поскольку мочевого пузырь нельзя использовать для уточнения границ плаценты и миометрия, а также для оценки глубины поражения миометрия, параметрия и вовлечения мочевого пузыря и оценки миометрия и плаценты в теле и дне матки, поскольку эта область плохо визуализируется при трансвагинальном УЗИ [31].

Группа экспертов пришла к выводу, что наиболее точными предикторами врастания плаценты по данным МРТ являются [32]:

- ♦ выпячивание матки (плаценты) в мочевого пузырь;
- ♦ разрыв контура стенки мочевого пузыря;
- ♦ потеря ретроплацентарной гипоинтенсивной линии;
- ♦ аномальная васкуляризация плацентарного ложа;
- ♦ темные внутриплацентарные полосы;
- ♦ истончение миометрия;
- ♦ локальная экзофитная масса.

Наличие ≥ 3 МРТ-признаков ассоциировано с 19-кратным увеличением риска осложненных родов, ≥ 6 МРТ-признаков — с увеличением вероятности массивного кровотечения при родах в 90 раз [33].

Лабораторная диагностика аномалий плацентации не разработана. У пациенток с АПП наблюдался повышенный (в 2–2,5 раза от медианы) уровень материнского сывороточного α -фетопротейна [34], связанного с беременностью плазменного протеина А и свободной β -субъединицы хорионического гонадотропина человека. Однако эти маркеры в диагностическом отношении имеют низкую прогностическую ценность. Протеомные маркеры в материнской крови перспективны для диагностики АПП, но тесты пока не валидированы [35].

Клинические проявления АПП

Первым клиническим проявлением АПП часто является обильное, опасное для жизни кровотечение, возникающее в третьем периоде родов или при попытке ручного отделения плаценты.

При попытке удаления плаценты после родов отсутствие нормальной плоскости разделения между базальной пластинкой плаценты и стенкой матки приводит к массивному кровотечению из-за большей гиперваскуляризации плацентарного ложа (локальная неоваскуляризация и вазодилатация) [37–39]. Потенциальные последствия массивного кровотечения включают диссеминированную внутрисосудистую коагулопатию, респираторный дистресс-синдром взрослых, почечную недостаточность, незапланированное хирургическое вмешательство и смерть, а также возможные осложнения от переливания крови.

В систематическом обзоре [5] клиническими характеристиками *placenta percreta* были внезапная сильная тазовая, надлобковая и брюшная боль (41%), вагинальное кровотечение (25%), сочетание боли и кровотечения (7%), преждевременные роды или преждевременный разрыв плодных оболочек (7%). *Placenta percreta* с инвазией в мочевого пузырь может проявиться гематурией. Обзор 54 случаев инвазии плаценты в мочевого пузырь показал, что гематурия развивается у 31% пациенток [36]. Однако цистоскопия информативна только в 12% случаев в связи с тем, что при микроинвазии цитотрофобласт не виден в ходе исследования.

В систематическом обзоре, включавшем 7001 случай АПП, гистерэктомия в родах была выполнена в 52,2% (95% ДИ 38,3–66,4), а переливание крови потребовалось в 46,9% (95% ДИ 34,0–59,9) случаев [2]. В группе из 356 пациенток с АПП наиболее частым, помимо гемотрансфузии, было повреждение мочевого пузыря — в 5% наблюдений. Кроме того, наблюдались повреждение кишечника (1%), мочевого свищ, тромбоз, раневая инфекция, геморрагический шок, остановка сердца и почечная недостаточность (менее 2%) [40].

Материнская и перинатальная смертность редко встречается при оказании медицинской помощи в стационарах 3-го уровня [41–43]. В период с 2008 по 2019 г. среди 442 пациенток с АПП не было зафиксировано случаев материнской смертности, несмотря на максимальную кровопотерю до 20 л и наличие прорастания плаценты в мочевого пузырь и смежные органы у 88 человек [44].

Вопрос о выборе объема хирургического вмешательства при родоразрешении пациенток с врастанием плаценты широко обсуждается в акушерском сообществе. Рациональное взвешивание всех возможных рисков и осложнений при сохранении матки или неблагоприятных исходов при гистерэктомии должно проводиться индивидуально для каждой конкретной женщины.

Органосохраняющие операции или консервативные методики при лечении АПП направлены на сохранение матки и включают удаление плаценты (экстирпационный подход), намеренное оставление плаценты *in situ* и частичную резекцию матки в области врастания плаценты с метростатикой [45].

Для оказания эффективной помощи пациенткам с АПП необходимо соблюдение следующих условий [46]:

- ♦ Своевременная диагностика и правильная маршрутизация пациентки в стационар 3-го уровня, имеющий опыт оказания помощи пациенткам с врастанием плаценты [46].
- ♦ Информированное согласие, обсуждение потенциальных интраоперационных осложнений и вмешательств (кровотечение, переливание крови, повреждение или резекция мочевого пузыря и кишечника, гистерэктомия, риск послеоперационного пузырно-влагалищного свища) [46].

- ♦ Присутствие мультидисциплинарной бригады [47–49].
- ♦ Родоразрешение должно проводиться в плановом порядке, что сопряжено с меньшей интраоперационной кровопотерей [43, 50, 51]. Предоперационная деваскуляризация за счет баллонной окклюзии сосудов в условиях рентгеноперационной является предпочтительной [52].
- ♦ Рекомендуются проведение КС без отделения плаценты с последующим удалением ее совместно с участком вставания в миометрий [41, 50, 53, 54].
- ♦ Достаточный внутривенный доступ — установка по крайней мере двух внутривенных катетеров большого диаметра (14–16 G) [46].
- ♦ Интраоперационный инвазивный мониторинг артериального давления и дополнительно проведение трансторакальной или чреспищеводной эхокардиографии [45].
- ♦ Профилактика тромбозов: предпочтительно проведение перемещающей пневматической компрессии [46].
- ♦ Компоненты для переливания крови: должны быть доступны адекватные количества эритроцитной массы, свежезамороженной плазмы, криопреципитата, тромбоцитной массы, а также аутоплазодонорство. Обязательно использование интраоперационно аутогемотрансфузии [42, 50, 51, 55].
- ♦ Установка мочевого катетера и мочеточниковых стентов [56, 57].
- ♦ Анестезия чаще всего общая. На этапе проведения КС возможно применение регионарной анестезии с последующим переходом на эндотрахеальный наркоз [58].
- ♦ Позиционирование: размещение пациентки в положении для литотомии или положение на столе с разведенными ногами для возможности контроля объема влагалищного кровотечения [56].
- ♦ Для стабильных пациенток (без кровотечения) рекомендовано планировать роды между 34⁺ и 35⁺ неделями беременности [1]. Для женщин с высоким риском экстренного родоразрешения необходимо планировать роды ранее 34 недель [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ведущим фактором риска аномалий плацентации является сочетание предлежания плаценты и рубца на матке после операции КС. Сохраняющаяся тенденция к увеличению частоты оперативного родоразрешения влечет за собой рост числа женщин с вставанием плаценты. Активное выявление факторов риска и ранняя диагностика аномалий плацентации являются основными факторами в профилактике массивных акушерских кровотечений и снижении показателей материнской смертности.

Разработка и внедрение алгоритма обследования, использование органосохраняющей оперативной техники, проведение гемостаза (эндоваскулярная окклюзия или эмболизация), восполнение кровопотери (реинфузия и гемотрансфузия) — все это может уменьшить частоту неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов у пациенток с АПП.

Литература / References

1. Jauniaux E., Ayres-de-Campos D., Langhoff-Roos J. et al. FIGO classification for the clinical diagnosis of placenta accreta spectrum disorders. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;146(1):20–24. DOI: 10.1002/ijog.12761.

2. Jauniaux E., Bunce C., Grønbeck L., Langhoff-Roos J. Prevalence and main outcomes of placenta accreta spectrum: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;221(3):208–218. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.01.233.

3. Jauniaux E., Chantraine F., Silver R.M. et al. FIGO consensus guidelines on placenta accreta spectrum disorders: Epidemiology. *Int J Gynaecol Obstet.* 2018;140(3):265–273. DOI: 10.1002/ijgo.12407.

4. Jauniaux E., Hussein A.M., Elbarmelgy R.M. et al. Failure of placental detachment in accreta placentalation is associated with excessive fibrinoid deposition at the utero-placental interface. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):243.e1–243.e10. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.026.

5. Jauniaux E., Hecht J.L., Elbarmelgy R.A. et al. Searching for placenta percreta: a prospective cohort and systematic review of case reports. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(6):837.e1–837.e13. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.12.030.

6. Jauniaux E., Jurkovic D., Hussein A.M., Burton G.J. New insights into the etiopathology of placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;227(3):384–391. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.02.038.

7. Tantbiroj N., Crum C.P., Parast M.M. Pathophysiology of placenta accreta: the role of decidua and extravillous trophoblast. *Placenta.* 2008;29(7):639–645. DOI: 10.1016/j.placenta.2008.04.008.

8. Jauniaux E., Collins S., Burton G.J. Placenta accreta spectrum: pathophysiology and evidence-based anatomy for prenatal ultrasound imaging. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(1):75–87. DOI: 10.1016/j.ajog.2017.05.067.

9. Silver R.M., Landon M.B., Rouse D.J. et al. Maternal morbidity associated with multiple repeat cesarean deliveries. *Obstet Gynecol.* 2006;107(6):1226–1232. DOI: 10.1097/01.AOG.0000219750.79480.84.

10. Kohn J.R., Shamshirsaz A.A., Popek E. et al. Pregnancy after endometrial ablation: a systematic review. *BJOG.* 2018;125(1):43–53. DOI: 10.1111/1471-0528.14854.

11. Silver R.M., Fox K.A., Barton J.R. et al. Center of excellence for placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(5):561–568. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.11.018.

12. Baldwin H.J., Patterson J.A., Nippita T.A. et al. Antecedents of Abnormally Invasive Placenta in Primiparous Women: Risk Associated With Gynecologic Procedures. *Obstet Gynecol.* 2018;131(2):227–233. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002434.

13. Salmanian B., Fox K.A., Arian S.E. et al. In vitro fertilization as an independent risk factor for placenta accreta spectrum. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(4):568.e1–568.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.04.026.

14. Miller H.E., Leonard S.A., Fox K.A. et al. Placenta Accreta Spectrum Among Women With Twin Gestations. *Obstet Gynecol.* 2021;137(1):132–138. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004204.

15. Kayem G., Seco A., Beucher G. et al. Clinical profiles of placenta accreta spectrum: the PACCRETA population-based study. *BJOG.* 2021;128(10):1646–1655. DOI: 10.1111/1471-0528.16647.

16. Hessami K., Salmanian B., Einerson B.D. et al. Clinical correlates of placenta accreta spectrum disorder depending on the presence or absence of placenta previa: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2022;140(4):599–606. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004923.

17. Carusi D.A., Fox K.A., Lyell D.J. et al. Placenta Accreta Spectrum Without Placenta Previa. *Obstet Gynecol.* 2020;136(3):458–465. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003970.

18. Fitzpatrick K.E., Sellers S., Spark P. et al. The management and outcomes of placenta accreta, increta, and percreta in the UK: a population-based descriptive study. *BJOG.* 2014;121(1):62–70; discussion 70–71. DOI: 10.1111/1471-0528.12405.

19. Bailit J.L., Grobman W.A., Rice M.M. et al. Morbidly adherent placenta treatments and outcomes. *Obstet Gynecol.* 2015;125(3):683–689. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000680.

20. Thurn L., Lindqvist P.G., Jakobsson M. et al. Abnormally invasive placenta-prevalence, risk factors and antenatal suspicion: results from a large population-based pregnancy cohort study in the Nordic countries. *BJOG.* 2016;123(8):1348–1355. DOI: 10.1111/1471-0528.13547.

21. Comstock C.H., Lee W., Vetraino I.M., Bronsteen R.A. The early sonographic appearance of placenta accreta. *J Ultrasound Med.* 2003;22(1):19–23; quiz 24–26. DOI: 10.7863/jum.2003.22.1.19.

22. Stirnemann J.J., Mousty E., Chalouhi G. et al. Screening for placenta accreta at 11–14 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(6):547.e1–547.e6. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.07.021.

23. Calí G., Timor-Tritsch I.E., Forlani F. et al. Value of first-trimester ultrasound in prediction of third-trimester sonographic stage of placenta accreta spectrum disorder and surgical outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;55(4):450–459. DOI: 10.1002/uog.21939.
24. Happe S.K., Rac M.W.F., Moschos E. et al. Prospective First-Trimester Ultrasound Imaging of Low Implantation and Placenta Accreta Spectrum. *J Ultrasound Med.* 2020;39(10):1907–1915. DOI: 10.1002/jum.15295.
25. Rac M.W., Moschos E., Wells C.E. et al. Sonographic Findings of Morbidly Adherent Placenta in the First Trimester. *J Ultrasound Med.* 2016;35(2):263–269. DOI: 10.7863/ultra.15.03020.
26. Doulavaris G., Ryken K., Papatthomas D. et al. Early prediction of placenta accreta spectrum in women with prior cesarean delivery using transvaginal ultrasound at 11 to 14 weeks. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;2(4):100183. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100183.
27. Comstock C.H. Antenatal diagnosis of placenta accreta: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(1):89–96. DOI: 10.1002/uog.1926.
28. Pagani G., Cali G., Acharya G. et al. Diagnostic accuracy of ultrasound in detecting the severity of abnormally invasive placentation: a systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(1):25–37. DOI: 10.1111/aogs.13238.
29. Berkley E.M., Abuhamad A.Z. Prenatal diagnosis of placenta accreta: is sonography all we need? *J Ultrasound Med.* 2013;32(8):1345–1350. DOI: 10.7863/ultra.32.8.1345.
30. Comstock C.H., Bronsteen R.A. The antenatal diagnosis of placenta accreta. *BJOG.* 2014;121(2):171–181; discussion 181–182. DOI: 10.1111/1471-0528.12557.
31. Maldjian C., Adam R., Pelosi M. et al. MRI appearance of placenta percreta and placenta accreta. *Magn Reson Imaging.* 1999;17(7):965–971. DOI: 10.1016/s0730-725x(99)00035-1.
32. Jha P., Pöder L., Bourgioti C. et al. Society of Abdominal Radiology (SAR) and European Society of Urogenital Radiology (ESUR) joint consensus statement for MR imaging of placenta accreta spectrum disorders. *Eur Radiol.* 2020;30(5):2604–2615. DOI: 10.1007/s00330-019-06617-7.
33. Bourgioti C., Zafeiropoulou K., Fotopoulos S. et al. MRI prognosticators for adverse maternal and neonatal clinical outcome in patients at high risk for placenta accreta spectrum (PAS) disorders. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(2):602–618. DOI: 10.1002/jmri.26592.
34. Kupferminc M.J., Tamura R.K., Wigton T.R. et al. Placenta accreta is associated with elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol.* 1993;82(2):266–269. PMID: 7687756.
35. Shinker S.A., Silver R.M., Modest A.M. et al. Placenta accreta spectrum: biomarker discovery using plasma proteomics. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;223(3):433.e1–433.e14. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.03.019.
36. Washecka R., Behling A. Urologic complications of placenta percreta invading the urinary bladder: a case report and review of the literature. *Hawaii Med J.* 2002;61(4):66–69. PMID: 12050959.
37. Mehrabadi A., Hutcheon J.A., Liu S. et al. Contribution of placenta accreta to the incidence of postpartum hemorrhage and severe postpartum hemorrhage. *Obstet Gynecol.* 2015;125(4):814–821. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000722.
38. Zelop C.M., Harlow B.L., Frigoletto F.D. Jr. et al. Emergency peripartum hysterectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(5):1443–1448. DOI: 10.1016/s0002-9378(11)90779-0.
39. Glaze S., Ekwilanga P., Roberts G. et al. Peripartum hysterectomy: 1999 to 2006. *Obstet Gynecol.* 2008;111(3):732–738. DOI: 10.1097/AOG.0b013e31816569f2.
40. Morlando M., Schwickert A., Stefanovic V. et al. Maternal and neonatal outcomes in planned versus emergency cesarean delivery for placenta accreta spectrum: A multinational database study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100 Suppl 1:41–49. DOI: 10.1111/aogs.14120.
41. Warshak C.R., Ramos G.A., Eskander R. et al. Effect of pre-delivery diagnosis in 99 consecutive cases of placenta accreta. *Obstet Gynecol.* 2010;115(1):65–69. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3181c4f12a.
42. Shamshirsaz A.A., Fox K.A., Salmanian B. et al. Maternal morbidity in patients with morbidly adherent placenta treated with and without a standardized multidisciplinary approach. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):218.e1–218.e9. DOI: 10.1016/j.ajog.2014.08.019.
43. Grosvenor A., Silver R., Porter T.F., Zempolich K. Optimal management of placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;195:582.
44. Van Beekhuizen H.J., Stefanovic V., Schwickert A. et al. A multicenter observational survey of management strategies in 442 pregnancies with suspected placenta accreta spectrum. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100 Suppl 1(Suppl 1):12–20. DOI: 10.1111/aogs.14096.
45. Einerson B.D., Weiniger C.F. Placenta accreta spectrum disorder: updates on anesthetic and surgical management strategies. *Int J Obstet Anesth.* 2021;46:102975. DOI: 10.1016/j.ijoa.2021.102975.
46. Publications Committee, Society for Maternal-Fetal Medicine, Belfort M.A. Placenta accreta. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(5):430–439. DOI: 10.1016/j.ajog.2010.09.013.
47. Eller A.G., Bennett M.A., Sharshiner M. et al. Maternal morbidity in cases of placenta accreta managed by a multidisciplinary care team compared with standard obstetric care. *Obstet Gynecol.* 2011;117(2 Pt 1):331–337. DOI: 10.1097/AOG.0b013e3182051db2.
48. Bartels H.C., Rogers A.C., O'Brien D. et al. Association of Implementing a Multidisciplinary Team Approach in the Management of Morbidly Adherent Placenta With Maternal Morbidity and Mortality. *Obstet Gynecol.* 2018;132(5):1167–1176. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002865.
49. Schwickert A., van Beekhuizen H.J., Bertholdt C. et al. Association of peripartum management and high maternal blood loss at cesarean delivery for placenta accreta spectrum (PAS): A multinational database study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;100 Suppl 1:29–40. DOI: 10.1111/aogs.14103.
50. Eller A.G., Porter T.F., Soisson P., Silver R.M. Optimal management strategies for placenta accreta. *BJOG.* 2009;116(5):648–654. DOI: 10.1111/j.1471-0528.2008.02037.x.
51. Tikkanen M., Paavonen J., Loukovaara M., Stefanovic V. Antenatal diagnosis of placenta accreta leads to reduced blood loss. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011;90(10):1140–1146. DOI: 10.1111/j.1600-0412.2011.01147.x.
52. Sadashivaiah J., Wilson R., Thein A. et al. Role of prophylactic uterine artery balloon catheters in the management of women with suspected placenta accreta. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(4):282–287. DOI: 10.1016/j.ijoa.2011.06.006.
53. Oyelese Y., Smulian J.C. Placenta previa, placenta accreta, and vasa previa. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):927–941. DOI: 10.1097/01.AOG.0000207559.15715.98.
54. Wong H.S., Hutton J., Zuccollo J. et al. The maternal outcome in placenta accreta: the significance of antenatal diagnosis and non-separation of placenta at delivery. *N Z Med J.* 2008;121(1277):30–38. PMID: 18677328.
55. Pri-Paz S., Fuchs K.M., Gaddipati S. et al. Comparison between emergent and elective delivery in women with placenta accreta. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(10):1007–1011. DOI: 10.3109/14767058.2013.766711.
56. Collins S.L., Alemdar B., van Beekhuizen H.J. et al. Evidence-based guidelines for the management of abnormally invasive placenta: recommendations from the International Society for Abnormally Invasive Placenta. *Am J Obstet Gynecol.* 2019;220(6):511–526. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.02.054.
57. Erfani H., Salmanian B., Fox K.A. et al. Urologic morbidity associated with placenta accreta spectrum surgeries: single-center experience with a multidisciplinary team. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2):245.e1–245.e5. DOI: 10.1016/j.ajog.2021.08.010.
58. Lilker S.J., Meyer R.A., Downey K.N., Macarthur A.J. Anesthetic considerations for placenta accreta. *Int J Obstet Anesth.* 2011;20(4):288–292. DOI: 10.1016/j.ijoa.2011.06.001.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Куликов Ильяс Александрович — к.м.н., заведующий акушерским отделением патологии беременности ГБУЗ МО «ВПЦ»; 142700, Россия, г. Видное, ул. Заводская, д. 17; ORCID iD 0000-0002-2460-1623.

Белоусова Тамара Николаевна — к.м.н., главный врач ГБУЗ МО «ВПЦ»; 142700, Россия, г. Видное, ул. Заводская, д. 17; ORCID iD 0000-0003-3804-7691.

Боровкова Екатерина Игоревна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

Бурденко Марина Владимировна — к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-0304-4901.

Давыдова Дарья Сергеевна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6598-9310.

Манафова Насият Рашидовна — клинический ординатор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-3910-307X.

Контактная информация: Доброхотова Юлия Эдуардовна, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 06.12.2022.

Поступила после рецензирования 29.12.2022.

Принята в печать 30.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Yuliya E. Dobrokhotova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Ilyas A. Kulikov — C. Sc. (Med.), Head of the Obstetric Department of Pathologic Pregnancy, Vidnoe Perinatal Center; 17, Zavodskaya str., Vidnoe, 142700, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2460-1623.

Tamara N. Belousova — C. Sc. (Med.), Chief Doctor, Vidnoe Perinatal Center; 17, Zavodskaya str., Vidnoe, 142700, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3804-7691.

Ekaterina I. Borovkova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7140-262X.

Marina V. Burdenko — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0304-4901.

Darya S. Davydova — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6598-9310.

Nasiyat R. Manafova — resident of the Department of Obstetrics and Gynecology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3910-307X.

Contact information: Yuliya E. Dobrokhotova, e-mail: pr.dobrohotova@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 06.12.2022.

Revised 29.12.2022.

Accepted 30.01.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-26-30

Гинекологические аспекты сексуальной дисфункции в постменопаузальном периоде

Е.А. Сандакова¹, И.Г. Жуковская²¹ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Россия²ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России, Ижевск, Россия

РЕЗЮМЕ

Сексуальность определяется как физическое, эмоциональное, психологическое и социальное благополучие, связанное с сексуальными желаниями. Распространенность сексуальной дисфункции в постменопаузе достигает 68–87%. Наиболее значимыми причинами сексуальных расстройств в этот период являются физиологические изменения в организме женщины, психологические проблемы, отсутствие специальных знаний, состояние здоровья мужчины. Сексуальная функция определяется сложным взаимодействием нейротрансмиттеров и гормонов как на центральном, так и на периферическом уровне. В качестве важнейшей причины сексуальной дисфункции в постменопаузе выступает генитоурINARYный менопаузальный синдром. Чаще всего гинеколог является врачом первого контакта при сексуальных нарушениях у женщин. Диагностика сексуальной дисфункции в постменопаузе включает использование валидированных опросников, определение вида и тяжести климактерических расстройств, выявление соматических заболеваний, психологических проблем, тщательное физикальное обследование. Учитывая многофакторность возникновения сексуальной дисфункции в постменопаузе и сложность патогенеза, надо признать, что решение данной проблемы требует междисциплинарного подхода. Согласно биопсихосоциальной модели в руках гинеколога имеется значительный арсенал средств терапии сексуальных нарушений — фармакотерапия (гормональная и негормональная), рациональная психотерапия, мультимодальные методы лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сексуальная дисфункция, постменопауза, половые гормоны, эстрогены, андрогены, генитоурINARYный менопаузальный синдром, биопсихосоциальная модель лечения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Гинекологические аспекты сексуальной дисфункции в постменопаузальном периоде. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(1):26–30. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-26-30.

Gynecological aspects of sexual dysfunction in the postmenopausal women

E.A. Sandakova¹, I.G. Zhukovskaya²¹Academician E.A. Vagner Perm State Medical University, Perm, Russian Federation²Izhevsk State Medical Academy, Izhevsk, Russian Federation

ABSTRACT

Sexuality is defined as a physical, emotional, psychological, and social welfare state associated with sexual desires. The prevalence of sexual dysfunction among postmenopausal women is estimated to be 68% to 87%. The most significant causes of sexual disorders in this period are physiological changes of female body, psychological problems, lack of special knowledge, and male health status. Sexual function is linked to the complex neurotransmitter-hormone interaction both at the central and peripheral levels. The major cause of sexual dysfunction in postmenopausal women is genitourinary menopausal syndrome. Most commonly, gynecologist becomes a first contact physician dealing with female sexual disorders. Sexual dysfunction diagnosis in postmenopause includes the use of validated questionnaires, the assessment of the type and severity of menopausal disorders, the impact of somatic diseases and psychological issues, as well as a thorough physical examination. As sexual dysfunction in postmenopausal women is caused by multiple factors and has a complex pathogenesis, it is necessary to set up a multidisciplinary approach to problem solving. According to the biopsychosocial model, gynecologist has a wide range of therapeutic options for dealing with sexual disorders — pharmacotherapy (hormonal and non-hormonal agents), rational psychotherapy, and multimodal treatment methods.

KEYWORDS: sexual dysfunction, postmenopause, sexual hormones, estrogens, androgens, genitourinary menopausal syndrome, biopsychosocial model of healthcare.

FOR CITATION: Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G. Gynecological aspects of sexual dysfunction in the postmenopausal women. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(1):26–30 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-26-30.

ВВЕДЕНИЕ

Сексуальность влияет на все аспекты жизни человека, определяя удовлетворенность супружескими отношениями, самооценку и качество жизни [1]. В настоящее время наблюдается мировая тенденция к увеличению продолжительности жизни, в связи с чем в популяции повышается число женщин в постменопаузе [2]. Распространенность

сексуальной дисфункции у этой категории женщин достигает 68–87% [3, 4]. Значительные различия в приведенных данных можно объяснить расовыми, религиозными, культурными и поведенческими факторами, которые влияют на восприятие сексуальных желаний женщин, перешагнувших порог менопаузы [5]. При этом 60% женщин указывают, что сексуальные отношения являются критически

важным компонентом межличностных отношений [6]. Сексуальность определяется как физическое, эмоциональное, психологическое и социальное благополучие, связанное с сексуальными желаниями [4]. Дефиниция и диагностические критерии женской сексуальной дисфункции (female sexual dysfunction, FSD) еще обсуждаются, тем не менее ведущими критериями являются такие, как нарушения полового влечения, возбуждения, удовлетворения, увлажнения, оргазма, а также диспареуния [7].

Сексуальная дисфункция в постменопаузальном периоде

Наиболее значимыми причинами сексуальных расстройств в период постменопаузы являются физиологические изменения в организме женщины, психологические проблемы, а также отсутствие сексуальных знаний [8]. Женщины в постменопаузе часто испытывают негативные эмоции, связанные со старением, изменением внешности, утратой привлекательности. Нередко возникают соматические расстройства, депрессия и тревога, связанные с негативными возрастными трансформациями, которые влияют на сексуальную функцию [9]. В качестве одного из факторов, отрицательно сказывающихся на сексуальном здоровье, рассматривается гиперактивный мочевой пузырь, который регистрируется у 15–71% женщин в постменопаузе [10, 11]. Существенную роль в данном контексте играют и формирующиеся с возрастом хронические соматические заболевания [12]. Важным предиктором женской сексуальной дисфункции является состояние здоровья партнера. По мнению S.A. Kingsberg [13], психические или физические проблемы полового партнера становятся ключевыми факторами ее развития. Уникальность сексуальной функции женщин характеризуется влиянием внутренних и внешних факторов и отсутствием четкой границы между биологическими, психологическими и ситуативными причинами половых расстройств [14]. Основные факторы, влияющие на сексуальность в постменопаузе, представлены на рисунке 1.

Патофизиология сексуальной дисфункции в постменопаузе

Сексуальная функция определяется сложным взаимодействием нейротрансмиттеров и гормонов как на центральном, так и на периферическом уровне [15]. Важная роль в центральной модуляции сексуального желания отводится эстрадиолу [16]. Эстрогены, с одной стороны, формируют сексуальную активность, и логично, что сни-

жение их уровня в постменопаузе может вызвать снижение сексуальной активности. С другой стороны, гипострогения, характерная для этого периода, обуславливает сухость влагалища, слабость мышц тазового дна, недержание мочи, пролапс стенок влагалища и матки, что, безусловно, влияет на сексуальную функцию. Влияние эстрадиола на состояние влагалища заключается в его воздействии на гемодинамику, синтез коллагеновых волокон, состояние мышц тазового дна, влагалищный эпителий. Современные исследования показывают, что сексуальные проблемы значительно чаще встречаются у женщин, не применявших менопаузальную гормонотерапию [17].

Широкая представленность андрогеновых рецепторов в различных тканях женского организма, включая центральную нервную систему, генитальный тракт и другие органы, предполагает, что андрогены играют важную физиологическую роль в женской сексуальной функции [18]. По данным литературы, тестостерон оказывает основное влияние на многие нейронные и поведенческие функции посредством как геномных, так и негеномных воздействий [19]. Андрогены поддерживают функцию мышц во влагалище и сосудов клитора, а также оказывают влияние на состояние влагалищной иннервации [20]. Половые гормоны регулируют ороговение и проницаемость эпителия влагалища. Выработка муцина эпителием влагалища считается андрогенным эффектом, а пролиферация эпителия влагалища как вагинальная сосудистая трансудация является результатом воздействия эстрогенов. Таким образом, половые гормоны контролируют выработку вагинальной смазки, которая представляет собой комбинацию муцина и вагинального сосудистого трансудата [21].

В качестве важнейшей причины сексуальной дисфункции в постменопаузе выступает вульвовагинальная атрофия [22]. В настоящее время термин «вульвовагинальная атрофия» рассматривается в контексте генитоуринарного менопаузального синдрома (ГУМС), который включает в себя генитальные симптомы (сухость, жжение, зуд, раздражение наружных половых органов, диспареуния) и мочевые симптомы (дизурия, поллакиурия, ноктурия, инконтиненция, рецидивирующие инфекции мочевыводящих путей).

Диагностика сексуальной дисфункции в постменопаузе

Проблема сексуальной дисфункции в менопаузе весьма деликатна, женщины, как правило, не обращаются к врачу по этому поводу и остаются наедине со своими проблемами. Но даже в случае обращения с данным вопросом

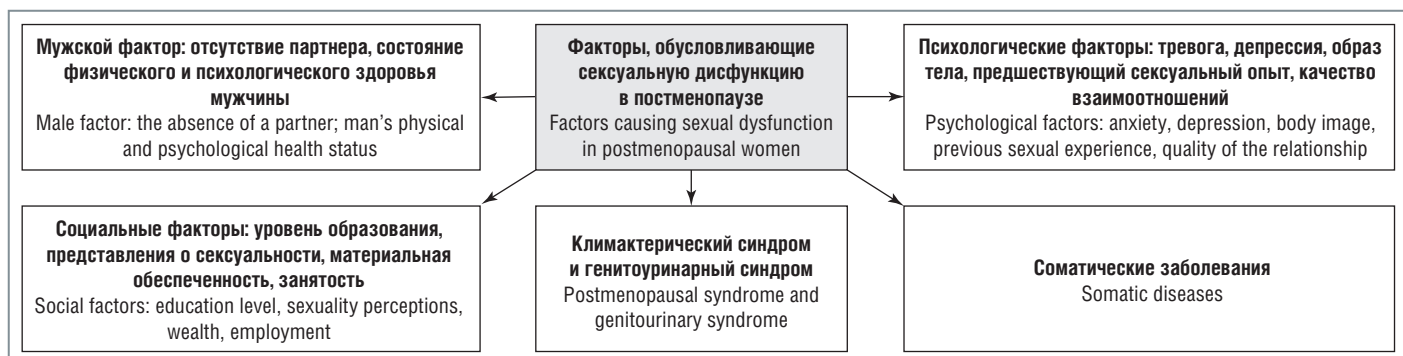


Рис. 1. Основные факторы, обуславливающие сексуальную дисфункцию в постменопаузе

Fig. 1. Major factors causing sexual dysfunction in postmenopausal women

к акушеру-гинекологу его компетенция не всегда позволяет диагностировать сексуальные расстройства и провести лечение. В постменопаузе у 50–70% женщин имеет место проявление одного или нескольких симптомов ГУМС разной степени выраженности. Клинический диагноз ГУМС основан на выявлении объективных признаков и использовании субъективных шкал для оценки наиболее выраженных симптомов, особенно сухости влагалища (рис. 2).

Между тем врач должен иметь представление о наиболее частой форме половых нарушений — сниженном половом влечении (Hypoactive sexual desire disorder, HSDD). Следует отметить, что HSDD — более узкое понятие, чем женская сексуальная дисфункция (FSD), и предполагает дефицит или отсутствие сексуальных фантазий и стремления к сексуальной активности, т. е. это постоянный или рецидивирующий дефицит или отсутствие сексуальных фантазий и стремления к сексуальной активности в сочетании с выраженным психологическим напряжением. По мнению экспертов Международного общества по менопаузе, диагноз гипоактивного расстройства полового влечения (HSDD) включает в себя любой из следующих симптомов продолжительностью не менее 6 мес. [23]: отсутствие мотивации к сексуальной активности, потеря желания инициировать половую активность или участвовать в ней. Кроме того, эти проявления должны сопровождаться клинически значимым личным стрессом, который включает разочарование, горе, чувства вины и собственной несостоятельности, печаль или беспокойство. По МКБ-10 HSDD выделена в отдельную категорию в рубрике F52 — Сексуальная дисфункция, не обусловленная органическими нарушениями или болезнями.

На этапе скрининга врач может использовать валидированный опросник, который позволяет установить или опровергнуть диагноз снижения полового влечения (HSDD) [24]. При наличии HSDD важно выявить основную причину, которая привела к его развитию. В постменопаузе необходимо определять виды и тяжесть климактерических расстройств (шкала Грина, индекс Купермана), характерных для данного периода жизни, а также учитывать наличие соматических заболеваний (сахарный диабет, ожирение, артриты, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания и др.). Методы исследования также включают физикальный осмотр, в том числе оценку состояния влагалища (см. рис. 2), инволютивные изменения которого являются одной из частых причин диспареунии, отказа от половой жизни, сексуальной неудовлетворенности. Согласно рекомендациям Международного общества по изучению проблем сексуального здоровья женщин и лечению гипоактивного расстройства полового влечения следует обратить особое внимание на тщательность осмотра наружных половых органов, позволяющего выявить наличие лабиальной и вагинальной атрофии, оценку чувствительности при давлении ватным тампоном вокруг преддверия влагалища, данные мануального исследования с определением состоятельности мышц тазового дна [25].

Лабораторные исследования уровня половых гормонов не являются обязательными, поскольку для определения корреляции между уровнями эндогенных половых стероидов и сексуальной активностью нужно принимать во внимание индивидуальную вариабельность биосинтеза, интракринального преобразования ферментов, связывания гормонов с рецепторами, абсорбции, биодоступности

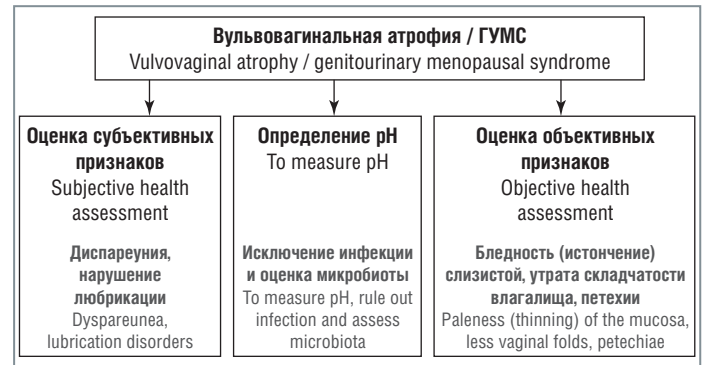


Рис. 2. Диагностика вульвовагинальной атрофии / ГУМС [22]

Fig. 2. Diagnosis of vulvovaginal atrophy / genitourinary menopausal syndrome [22]

и элиминации гормонов, что не позволяет оценить роль «гормонального фактора» только с помощью определения уровня гормонов в кровотоке [14].

По данным некоторых источников, нет корреляции между снижением полового влечения и низким уровнем андрогенов (общий или свободный тестостерон) или предшественников андрогенов (андростендион, ДГЭА и ДГЭА-S). Не определен порог, который может использоваться для диагностики сексуальной дисфункции [26]. С целью исключения эндокринной патологии, которая может влиять на половое влечение, возможно определение гормонов щитовидной железы при наличии признаков ее дисфункции [27]. В случае психологических и межличностных проблем у пациентки требуется консультация психотерапевта.

ЛЕЧЕНИЕ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ

Согласно национальному руководству по гинекологии, ведение пациенток с сексуальной дисфункцией осуществляется сексологом совместно с гинекологом, эндокринологом, неврологом, терапевтом, психиатром в зависимости от основного заболевания [28].

Повышение сексуальной осведомленности в этот период помогает женщинам адаптироваться, решать или смягчать проблемы, связанные с расстройствами половой функции, обусловленные наступлением менопаузы и изменениями в сексуальном поведении в процессе старения [29, 30]. Современные исследования свидетельствуют об эффективности комплексного биопсихосоциального подхода к терапии женской сексуальной дисфункции [31]. Биопсихологическая модель лечения половых расстройств в постменопаузе включает множество направлений: повышение уровня знаний по вопросам сексуального здоровья, физическую активность, коррекцию психологических нарушений, лечение соматических заболеваний, нормализацию массы тела; коррекцию образа тела с учетом индивидуальных особенностей (создание позитивного образа тела с помощью косметологии, маммо- и абдоминопластики, эстетической гинекологии), устранение климактерического синдрома с использованием менопаузальной гормональной терапии (МГТ), лечение ГУМС (локальные эстрогены и негормональная терапия), мультимодальные технологии: упражнения для мышц тазового дна, лазерный фототермолиз влагалища, радиохирургическое воздействие —

интравагинальное применение радиочастотных методик [32]; хирургическое лечение пролапса гениталий и др.

Акушеру-гинекологу отводится важная роль в лечении сексуальной дисфункции в постменопаузе, поскольку она может являться одним из показаний к назначению МГТ, в том числе тестостерона. Терапия тестостероном может быть начата только после полного исключения или излечения других состояний, способствующих половым нарушениям, таких как вульвовагинальная атрофия, вазомоторные симптомы, астения, анемия, заболевания щитовидной железы, депрессия, побочные эффекты лекарств и межличностные проблемы. Психокоррекция и фармакотерапия могут сочетаться [3]. Если терапия тестостероном приводит к улучшению сексуальной функции, рекомендовано продолжать ее в течение 6–12 мес. Достоверные научные данные о безопасности и эффективности лечения тестостероном в пролонгированном режиме (более двух лет) на сегодняшний день отсутствуют. В РФ препараты тестостерона для лечения климактерических симптомов не зарегистрированы. При назначении препаратов тестостерона обязательно подписание пациенткой информированного согласия. Эффективность в отношении улучшения общего самочувствия, скелетно-мышечного и когнитивного здоровья, а также показатели безопасности требуют дальнейшего изучения [33].

При наличии ГУМС проводится соответствующее лечение, при сочетании ГУМС с вазомоторными симптомами целесообразно назначение системной комбинированной эстроген-гестагенной терапии; при изолированном ГУМС достаточно применения локальных эстрогенов. В ряде ситуаций возможна комбинация системной и локальной МГТ, так как у 26% женщин при системной терапии сохраняются признаки вульвовагинальной атрофии [34]. Улучшение самочувствия, достигнутое за счет облегчения вазомоторных и других симптомов, может повысить либидо у некоторых женщин [35]. Местная гормональная терапия эстриолом в виде кремов, суппозиторий, таблеток и вагинальных колец с различными дозами — «золотой стандарт» лечения ГУМС. Исследования эффективности вагинальных эстрогенов продемонстрировали улучшение как вульвовагинальных симптомов (сухость, зуд, рыхлость слизистой оболочки влагалища и диспареуния), так и нарушений со стороны нижних мочевыводящих путей (дисурия, стрессовое недержание мочи, инфекция мочевыводящих путей, гиперактивный мочевой пузырь) [36]. Применение вагинальных увлажняющих и смазочных средств, а также поддержание сексуальной активности могут быть полезны для устранения симптомов, связанных с сухостью влагалища. Смазочные средства (на водной, силиконовой или масляной основе) представляют собой вещества короткого действия, которые полезны для уменьшения трения во время сексуальной активности, тогда как увлажняющие средства имеют более длительный эффект, чем смазки, и могут оказывать трофическое действие [24, 37].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, лечение сексуальной дисфункции в постменопаузе, учитывая многофакторность ее возникновения и сложность патогенеза, является трудной задачей, решение которой возможно при объединении усилий врачей различных специальностей (сексолог совместно с гинекологом, эндокринологом и др.). Однако, учитывая крайний дефи-

цит сексологов и тот факт, что в подавляющем большинстве случаев именно гинеколог является врачом первого контакта при половых нарушениях у женщин, акушеры-гинекологи должны обладать достаточной компетенцией для диагностики и лечения наиболее часто встречающихся форм сексуальной дисфункции. Согласно биопсихосоциальной модели в руках гинеколога имеется значительный арсенал средств терапии сексуальных нарушений — фармакотерапия (гормональная и негормональная), рациональная психотерапия, мультимодальные методы лечения.

Литература / References

1. Chedraui P., Pérez-López F.R., Sánchez H. et al. Assessment of sexual function of mid-aged Ecuadorian women with the 6-item Female Sexual Function Index. *Maturitas*. 2012;71(4):407–412. DOI: 10.1016/j.maturitas.2012.01.013.
2. Ампилогова Д.М., Солопова А.Г., Блинов Д.В. и др. Вульвовагинальная атрофия: проблемы лечения и реабилитации. *Гинекология*. 2022;24(4):240–245. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201792. [Ampilogova D.M., Solopova A.G., Blinov D.V. et al. Vulvovaginal atrophy: issues of treatment and rehabilitation: A review. *Gynecology*. 2022;24(4):240–245 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/20795696.2022.4.201792.
3. Parish S.J., Simon J.A., Davis S.R. et al. International Society for the Study of Women's Sexual Health Clinical Practice Guideline for the Use of Systemic Testosterone for Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *J Sex Med*. 2021;18(5):849–867. DOI: 10.1016/j.jsxm.2020.10.009.
4. Heidari M., Ghodusi M., Rezaei P. et al. Sexual Function and Factors Affecting Menopause: A Systematic Review. *J Menopausal Med*. 2019;25(1):15–27. DOI: 10.6118/jmm.2019.25.1.15.
5. Javadi Z., Merghati-Khoei E., Underwood C. et al. Sexual motivations during the menopausal transition among Iranian women: a qualitative inquiry. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):1–10. DOI: 10.1186/s12905-018-0684-z.
6. Thomas H.N., Hess R., Thurston R.C. Correlates of Sexual Activity and Satisfaction in Midlife and Older Women. *Ann Fam Med*. 2015;13(4):336–342. DOI: 10.1370/afm.1820.
7. Cagnacci A., Venier M., Xholli A. et al. Female sexuality and vaginal health across the menopausal age. *Menopause*. 2020;27(1):14–19. DOI: 10.1097/GME.0000000000001427.
8. Nazarpour S., Simbar M., Tehrani F.R. Factors affecting sexual function in menopause: a review article. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2016;55(4):480–487. DOI: 10.1016/j.tjog.2016.06.001.
9. Nazarpour S., Simbar M., Khorrami M. et al. The association between sexual function and body image among postmenopausal women: a cross-sectional study. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):403. DOI: 10.1186/s12905-021-01549-1.
10. Балан В.Е., Аморова Ж.С., Ковалева Л.А. и др. Особенности терапии нарушений мочеиспускания у женщин в климактерии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015;15(3):29–34. DOI: 10.17116/rosakush201515329-34. [Balan V.E., Amirova Zh.S., Kovaleva L.A. et al. Peculiarities of therapy of urination disorders in women in menopause. *Russian Bulletin of an obstetrician-gynecologist*. 2015;15(3):29–34 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/rosakush201515329-34.
11. Hakimi S., Aminian E., Alizadeh Charandabi S.M. et al. Risk factors of overactive bladder syndrome and its relation to sexual function in menopausal women. *Urologia*. 2018;85(1):10–14. DOI: 10.1177/0391560317750484.
12. Nascimento E.R., Maia A.C., Pereira V. et al. Sexual dysfunction and cardiovascular diseases: a systematic review of prevalence. *Clinics (Sao Paulo)*. 2013;68(11):1462–1468. DOI: 10.6061/clinics/2013(11)13.
13. Kingsberg S.A. The impact of aging on sexual function in women and their partners. *Arch Sex Behav*. 2002;31:431–437. DOI: 10.1023/a:1019844209233.
14. Nappi R.E., Domoney C. Pharmacogenomics and sexuality: a vision. *Climacteric*. 2013;16(1):2530. DOI: 10.3109/13697137.2013.806402.
15. Kingsberg S.A., Clayton A.H., Pfau J.G. The Female Sexual Response: Current Models, Neurobiological Underpinnings and Agents Currently Approved or Under Investigation for the Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder. *CNS Drugs*. 2015;29(11):915–933. DOI: 10.1007/s40263-015-0288-1.

16. Roney J.R., Simmons Z.L. Hormonal predictors of sexual motivation in natural menstrual cycles. *Horm Behav.* 2013;63:636–645. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2013.02.013.
17. Dąbrowska-Galas M., Dąbrowska J., Michalski B. Sexual Dysfunction in Menopausal Women. *Sex Med.* 2019;7(4):472–479. DOI: 10.1016/j.esxm.2019.06.010.
18. Traish A.M., Botchevar E., Kim N.N. Biochemical factors modulating female genital sexual arousal physiology. *J Sex Med.* 2010;7(9):2925–2946. DOI: 10.1111/j.1743-6109.2010.01903.x.
19. Bramen J.E., Hranilovich J.A., Dahl R.E. et al. Sex matters during adolescence: testosterone-related cortical thickness maturation differs between boys and girls. *PLoS One.* 2012;7(3):e33850. DOI: 10.1371/journal.pone.0033850.
20. Labrie F., Martel C., Pelletier G. Is vulvovaginal atrophy due to a lack of both estrogens and androgens? *Menopause.* 2017;24(4):452–461. DOI: 10.1097/GME.0000000000000768.
21. Traish A.M., Kim N., Min K. et al. Role of androgens in female genital sexual arousal: receptor expression, structure, and function. *Fertil Steril.* 2002;77 Suppl 4:S11–S18. DOI: 10.1016/s0015-0282(02)02978-3.
22. Nappi R.E., Martini E., Cucinella L. et al. Addressing Vulvovaginal Atrophy (VVA)/Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM) for Healthy Aging in Women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:561. DOI: 10.3389/fendo.2019.00561.
23. Parish S.J., Goldstein A.T., Goldstein S.W. et al. Toward a More Evidence-Based Nosology and Nomenclature for Female Sexual Dysfunctions-Part II. *J Sex Med.* 2016;13(12):1888–1906. DOI: 10.1016/j.jsxm.2016.09.020.
24. Goldstein I., Kim N.N., Clayton A.H. et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder (HSDD): International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(1):114–128. DOI: 10.1016/j.mayocp.2016.09.018.
25. Clayton A.H., Goldstein I., Kim N.N. et al. The International Society for the Study of Women's Sexual Health Process of Care for Management of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Women. *Mayo Clin Proc.* 2018;93(4):467–487. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.11.002.
26. Baber R.J., Panay N., Fenton A., IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric.* 2016;19(2):109–150. DOI: 10.3109/13697137.2015.1129166.
27. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Проблема женской сексуальности. Проблемы репродукции. 2019;25(3):40–50. DOI: 10.17116/repro20192503140.
- [Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. The problem of female sexuality. *Russian journal of human reproduction.* 2019;25(3):40–50 (in Russ.). DOI: 10.17116/repro20192503140.
28. Гинекология: национальное руководство. Под ред. Савельевой Г.М., Сухих Г.Т., Серова В.Н. и др. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. [Gynecology: a national guide. Savelieva G.M., Sukhikh G.T., Serov V.N. et al., eds. M.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).]
29. Tomic D., Gallicchio L., Whiteman M.K. et al. Factors associated with determinants of sexual functioning in midlife women. *Maturitas.* 2006;53(2):144–157. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.03.006.
30. Addis I.B., Van Den Eeden S.K., Wassel-Fyr C.L. et al. Sexual activity and function in middle-aged and older women. *Obstet Gynecol.* 2006;107(4):755–764. DOI: 10.1097/01.AOG.0000202398.27428.e2.
31. Caruso S., Pasqua S.D. Update on pharmacological management of female sexual dysfunctions. *Sexologies.* 2019;28(2):1–5. DOI: 10.1016/j.sexol.2019.02.002.
32. Fasola E., Bosoni D. Dynamic Quadripolar Radiofrequency: Pilot Study of a New High-Tech Strategy for Prevention and Treatment of Vulvar Atrophy. *Aesthet Surg J.* 2019;39(5):544–552. DOI: 10.1093/asj/sjy180.
33. Islam R.M., Bell R.J., Green S. et al. Safety and efficacy of testosterone for women: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trial data. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(10):754–766. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30189-5.
34. Gambacciani M., Biglia N., Cagnacci A. et al. Menopause and hormone replacement therapy: the 2017 Recommendations of the Italian Menopause Society. *Minerva Ginecol.* 2018;70(1):27–34. DOI: 10.23736/S0026-4784.17.04151-X.
35. Santoro N., Worsley R., Miller K.K. et al. Role of Estrogens and Estrogen-Like Compounds in Female Sexual Function and Dysfunction. *J Sex Med.* 2016;13(3):305–316. DOI: 10.1016/j.jsxm.2015.11.015.
36. Angelou K., Grigoriadis T., Diakosavvas M. et al. The Genitourinary Syndrome of Menopause: An Overview of the Recent Data. *Cureus.* 2020;12(4):e7586. DOI: 10.7759/cureus.7586.
37. Тазина Т.В., Князева А.В., Бебнева Т.В. Современное решение проблемы вагинальной сухости. РМЖ. Мать и дитя. 2021;4(3):250–253. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253.
- [Tazina T.V., Knyazeva A.V., Bebnava T.V. Current management of vaginal dryness. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2021;4(3):250–253 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-3-250-253.

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; ORCID iD 0000-0003-2304-2193.

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.

Контактная информация: Жуковская Инна Геннадиевна, e-mail: zhoukovskaya@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.11.2022.

Поступила после рецензирования 23.11.2022.

Принята в печать 16.12.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Elena A. Sandakova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of Department of Obstetrics and Hygiene No. 2, Academician E.A. Vagner Perm State Medical University; 26, Petropavlovskaya str., Perm, 614990, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2304-2193.

Inna G. Zhukovskaya — Dr. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Obstetrics and Hygiene, Izhevsk State Medical Academy; 281, Kommunarov str., Izhevsk, 426034, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7943-1115.

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 01.11.2022.

Revised 23.11.2022.

Accepted 16.12.2022.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-31-33

Определение источника метастазирования опухолей в брюшину молекулярно-биологическим методом (клиническое наблюдение)

К.Р. Ишмуратова^{1,2}¹ФБГОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия²ГАУЗ РКОД МЗ РБ, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия открыто большое количество биологических маркеров, обладающих высокой специфичностью при определении фенотипа опухоли. Их роль в дифференциации источника метастазирования активно обсуждается. В данной работе представлено клиническое наблюдение перитонеального канцероматоза с источником происхождения из карциномы молочной железы. С помощью иммуногистохимического метода исследования проводилось определение фенотипа с применением маркеров опухолей желудочно-кишечного тракта, яичников и молочной железы. Для анализа использовались следующие маркеры: CDX2, PAX8, WT1, CK7, CK20, Mammaglobin, GCDFP-15. Молекулярно-биологическое фенотипирование позволило подтвердить диагноз первично-множественных злокачественных новообразований с перитонеальным канцероматозом, происходящим от карциномы молочной железы. Уточнение фенотипа опухоли играет важную роль в прогнозе заболевания и определении показаний к назначению противоопухолевой лекарственной терапии. Представленное клиническое наблюдение демонстрирует возможность применения молекулярно-биологического фенотипирования в роли уточняющего метода диагностики происхождения перитонеального канцероматоза. Создание панели маркеров опухолей различных локализаций позволит достоверно определять источник канцероматоза брюшины. При диагностике перитонеального канцероматоза от опухолей невыявленной первичной локализации панель биологических маркеров позволит сократить сроки обследования и повысить качество оказания медицинской помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: перитонеальный канцероматоз, диагностика, биологические маркеры, иммуногистохимия, рак молочной железы, рак яичников, колоректальный рак, рак желудка.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ишмуратова К.Р. Определение источника метастазирования опухолей в брюшину молекулярно-биологическим методом (клиническое наблюдение). РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):31–33. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-31-33.

Identifying the source of peritoneal carcinomatosis by molecular biological method (a clinical case)

K.R. Ishmuratova^{1,2}¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

In recent decades, multiple biological markers have been discovered which demonstrate a high specificity in determining tumor phenotypes. There has been much debate on their role in differentiating the origin of metastasis. This article presents a clinical case of peritoneal carcinomatosis arising from breast carcinoma. The immunohistochemical method was used to determine the tumor phenotype. For this purpose, the markers of gastrointestinal, ovary and breast tumors were utilized, including CDX2, PAX 8, WT1, CK7, CK20, Mammaglobin, and GCDFP-15. The findings of molecular biological phenotyping confirmed the diagnosis of primary multiple malignant neoplasms with peritoneal carcinomatosis arising from breast carcinoma. More accurate identification of tumor phenotypes plays an important role in predicting the disease outcome and specifying indications for prescribing anticancer drug treatments. The described clinical case demonstrates that molecular biological phenotyping can be used as a proving method for identifying the origin of peritoneal carcinomatosis. The development of a panel of markers for different tumor localizations will allow a reliable detection of the source of peritoneal carcinomatosis. In cases of diagnosing peritoneal carcinomatosis from tumors with an undetected primary lesion, such panel of biological markers will help to reduce the time of examination and improve the quality of medical care.

KEYWORDS: peritoneal carcinomatosis, diagnosis, biological markers, immunohistochemistry, breast cancer, ovarian cancer, colorectal cancer, gastric cancer.

FOR CITATION: Ishmuratova K.R. Identifying the source of peritoneal carcinomatosis by molecular biological method (a clinical case). Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(1):31–33 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-31-33.

ВВЕДЕНИЕ

Перитонеальный канцероматоз (ПК) является проявлением множества онкологических заболеваний. Однако чаще всего диагностируется при раке желудка, ки-

шечника или яичников [1]. При раке желудка на момент диагностической лапароскопии/лапаротомии ПК обнаруживается у 20% больных, при колоректальном раке — у 10% пациентов [2]. По данным литературы, при раке легких ПК

встречается в 2–17% случаев. ПК при раке молочной железы — редкое явление, которое может произойти при прогрессировании заболевания. Еще реже ПК обнаруживается синхронно с раком молочной железы при первичном обследовании [3–5].

Из известных биологических маркеров, применяемых для диагностики опухолей желудочно-кишечного тракта, можно назвать цитокератин 7 (СК7), цитокератин 20 (СК20) и CDX2. Для колоректального рака характерен фенотип с положительной экспрессией маркеров СК20, CDX2 и отрицательной экспрессией маркера СК7. При этом CDX2 является высокочувствительным и специфичным более чем в 90% случаев. При раке желудка в большинстве случаев наблюдается положительная экспрессия СК7 и СК20. В 25% случаев может обнаруживаться положительная экспрессия одного маркера — СК7 или СК20 — из двух [6]. Для опухолей яичника характерна экспрессия маркеров WT1 и PAX8. При этом экспрессия WT1 наблюдается в случаях серозной аденокарциномы как низкой, так и высокой степени злокачественности. Отрицательная экспрессия данного маркера характерна для эндометриоидной и светлоклеточной карциномы [7]. PAX8 является важным биологическим маркером для большинства видов эпителиальных образований яичников и экспрессируется в 90% случаев [8]. Для молекулярно-биологического типирования рака молочной железы могут быть применены маркеры Mammaglobin и GCDFP15, которые являются высокоспецифичными диагностическими маркерами метастатической карциномы [9–12].

В данной статье представлено клиническое наблюдение обнаружения первично-множественного онкологического заболевания с помощью молекулярно-биологического типирования ПК.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациентка А., 73 года, обратилась за медицинской помощью. Из анамнеза выяснилось, что 3 мес. назад в другой клинике была проведена лапаротомия с последующим удалением опухоли яичника. По результатам морфологического исследования выставлен диагноз «эндометриоидная карцинома». Далее проведено 4 курса неoadъювантной химиотерапии в режиме: паклитаксел 175 мг/м² в/в 3 ч в 1-й день, карбоплатин АУС 6 в/в 1 ч в 1-й день 21-дневного курса. На момент обращения в онкологический диспансер отмечает выраженную слабость, потерю веса 8 кг за последние 3 мес., дискомфорт в области живота.

Физикальное обследование. Кожные покровы чистые, физиологической окраски, послеоперационный рубец на передней брюшной стенке без особенностей. При пальпации живот не напряжен. Для определения тактики выполнено дообследование.

Магнитно-резонансная томография органов малого таза. При проведении магнитно-резонансной томографии в проекции яичников выявлены опухолевые конгломераты кистозно-солидной структуры, с бугристыми контурами, неоднородным МР-сигналом, размерами 40×56 и 57×60 мм. По брюшине боковых каналов дифференцировались отдельные множественные полиморфные очаги с неровными контурами, размерами от 4 до 25 мм. В большом сальнике объемный конгломерат метастатической опухоли с инвазией в переднюю брюшную стенку.

Диагностическая лапароскопия. По результатам клинико-инструментального обследования принято решение о проведении диагностической лапароскопии. При ревизии брюшной полости были обнаружены индуративные изменения большого сальника. Сальник полностью поражен опухолью, спаян с передней брюшной стенкой. ПК распространялся на переднюю брюшную стенку, правый и левый боковые каналы на уровне мезогастрия. Правый и левый яичники неоднородной консистенции, увеличены с обеих сторон до 40×55 мм и 55×60 мм соответственно. С поверхности брюшины взяты 3 фрагмента с метастазами.

Патологоанатомическое исследование. Гистологическая картина соответствовала метастазам брюшины. Для определения происхождения ПК обследование было дополнено иммуногистохимическим (ИГХ) этапом с определением экспрессии следующих маркеров: CDX2, PAX 8, WT1, СК7, СК20. Ни один из маркеров не показал положительное окрашивание, что противоречило версии происхождения метастазов из яичников или желудочно-кишечного тракта. Исследование было расширено рядом маркеров, два из которых показали положительную экспрессию: Mammaglobin и GCDFP15. Параллельно для исключения первично-множественного характера заболевания была проведена позитронно-эмиссионная томография всего тела. Выявлено слабоактивное образование левой молочной железы.

Лечение. В последующем была выполнена симультанная операция в объеме циторедуктивной экстирпации матки с придатками, резекции большого сальника. Резекция левой молочной железы. По результатам послеоперационного патологоанатомического исследования диагноз соответствовал первично-множественным опухолям с локализацией в яичниках и молочной железе. В молочной железе была выявлена инфильтрирующая карцинома протокового типа, люминальный А тип. Тактика последующего ведения пациентки была выстроена с учетом обеих локализаций.

ОБСУЖДЕНИЕ

Случаи синхронного/метахронного развития рака молочной железы и других локализаций встречается в онкологической практике. За последние 9 лет выявляемость пациентов с первично-множественными локализациями увеличивается. За 2021 г. впервые выявлено свыше 58 тыс. первично-множественных опухолей, что составляет 10% всех впервые выявленных опухолей [13].

Включение в обследование ИГХ-анализа основных маркеров рака яичников (WT1 и PAX8) позволило заподозрить первично-множественный характер заболевания у больной. В представленном клиническом наблюдении, несмотря на клинические признаки, молекулярно-биологический фенотип метастазов брюшины не соответствовал локализации опухоли в яичнике. Поэтому в обследование были включены биологические маркеры других фенотипов. Благодаря молекулярно-биологическому исследованию ПК выявлена опухоль молочной железы на ранней стадии при отсутствии местных клинических проявлений. Большой выставлен диагноз «первично-множественные злокачественные новообразования». Результаты молекулярно-биологического анализа продемонстрировали возможность применения данного метода для определения происхождения ПК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Перитонеальный канцероматоз является частым осложнением рака яичников, который в большинстве случаев обнаруживается синхронно с первичной опухолью, однако стоит помнить о возможности метастазирования опухолей в брюшину из других локализаций, например из молочной железы, желудочно-кишечного тракта, легких, меланомы и др. Для всесторонней оценки заболевания необходим комплексный подход. Таким образом, применение ИГХ-исследования может рассматриваться в качестве метода уточняющей диагностики у пациентов с ПК, что позволит своевременно оказать полноценную и высококачественную медицинскую помощь.

Литература / References

1. Sánchez-Hidalgo J.M., Rodríguez-Ortiz L., Arjona-Sánchez Á. et al. Colorectal peritoneal metastases: Optimal management review. *World J Gastroenterol.* 2019;25(27):3484–3502. DOI: 10.3748/wjg.v25.i27.3484.
2. Simón-Gracia L., Hunt H., Teesalu T. Peritoneal Carcinomatosis Targeting with Tumor Homing Peptides. *Molecules.* 2018;23(5):1190. DOI: 10.3390/molecules23051190.
3. Beniey M. Peritoneal Metastases from Breast Cancer: A Scoping Review *Cureus.* 2019;11(8):e5367. DOI: 10.7759/cureus.5367.
4. Nakagawa T., Oda G., Kikuchi A. et al. Peritoneal dissemination of breast cancer diagnosed by laparoscopy. *Int Cancer Conf J.* 2020 Nov 14;10(1):91–94. DOI: 10.1007/s13691-020-00456-w.
5. Fu J.X., Wang X.J., Xia M. et al. Peritoneal carcinomatosis secondary to metastatic lung cancer complicated with acute suppurative appendicitis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2022 D;101(49):e31866. DOI: 10.1097/MD.00000000000031866.
6. Cao B., Liu Y., Yin W. et al. A Single Center, Retrospective Analysis of Prognosis in Non-small Cell Lung Cancer Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2019 Mar 20;22(3):143–150. Chinese. DOI: 10.3779/j.issn.1009-3419.2019.03.04.
7. Park J.H., Kim J.H. Pathologic differential diagnosis of metastatic carcinoma in the liver. *Clin Mol Hepatol.* 2019;25(1):12–20. DOI: 10.3350/cmh.2018.0067.
8. Карпова А.Е., Шабалова И.П. Значение комплексного цитологического исследования в диагностике новообразований яичника. *Новости клинической цитологии России.* 2021;25(2):24–30. DOI: 10.24412/1562-4943-2021-2-0004. [Karpova A.E., Shabalova I.P. The value of complex cytological examination in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Russian News of Clinical Cytology.* 2021;25(2):24–30 (in Russ.)]. DOI: 10.24412/1562-4943-2021-2-0004.
9. Gokulnath P., Soriano A.A., de Cristofaro T. et al. PAX8, an Emerging Player in Ovarian Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1330:95–112. DOI: 10.1007/978-3-030-73359-9_6.
10. Bolzacchini E., Nigro O., Inversini D. et al. Intestinal metastasis from breast cancer: Presentation, treatment and survival from a systematic literature review. *World J Clin Oncol.* 2021;12(5):382–392. DOI: 10.5306/wjco.v12.i5.382.
11. Hafez N.H., Shaaban H.M. Can GATA3 Immunocytochemistry be Utilized as a Reliable Diagnostic Marker for Metastatic Breast Carcinoma in Cytological Materials? A Comparative Study with Mammaglobin and GCDFFP-15 Expression. *Turk Patoloji Derg.* 2018;34(2):143–149. DOI: 10.5146/tjpath.2017.01419.
12. Kong X., Wang Q., Li J. et al. Mammaglobin, GATA-binding protein 3 (GATA3), and epithelial growth factor receptor (EGFR) expression in different breast cancer subtypes and their clinical significance. *Eur J Histochem.* 2022;66(2):3315. DOI: 10.4081/ejh.2022.3315.
13. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2022. [Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O. Malignant neoplasms in Russia in 2021 (morbidity and mortality). М.: MNIOM im. P.A. Herzen — branch of the Federal State Budgetary Institution "NMIt's Radiology" of the Ministry of Health of Russia; 2022 (in Russ.)].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Ишмуратова Камилла Рафхатовна — аспирант кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; радиотерапевт ГАУЗ РКОД МЗ РБ; 450054, Россия, г. Уфа, пр-т Октября, д. 73/1; ORCID iD 0000-0002-3342-1974.

Контактная информация: Ишмуратова Камилла Рафхатовна, e-mail: kamilla-93@bk.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 10.02.2023.

Поступила после рецензирования 17.02.2023.

Принята в печать 22.02.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Kamilla R. Ishmuratova — postgraduate student of the Department of Oncology with courses in oncology and pathological anatomy of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; radiotherapist, Republican Clinical Oncological Dispensary, 73/1, Prospect Oktyabrya, Ufa, 450054, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3342-1974.

Contact information: Kamilla R. Ishmuratova, e-mail: kamilla-93@bk.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 10.02.2023.

Revised 17.02.2023.

Accepted 22.02.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-34-38

Прочность костной ткани по результатам ультразвуковой денситометрии у детей, рожденных после проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с массой тела менее 1500 г

Д.Р. Мерзлякова^{1,2}, Н.Р. Хафизова¹, Г.А. Вахитова¹, З.А. Шангареева¹,
Г.Г. Гилязова², А.И. Назарова¹

¹ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия

²ГБУЗ РДКБ, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить состояние минеральной плотности костной ткани (МПКТ) с помощью скрининговой УЗ-денситометрии у недоношенных детей, рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) или рожденных без применения ЭКО с массой тела менее 1500 г.

Материал и методы: проведено обследование 189 недоношенных детей на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей. В зависимости от того, были дети рождены после применения ЭКО или после естественного зачатия, их распределили в 2 группы. В зависимости от массы тела при рождении детей каждую группу разделили на 2 подгруппы: подгруппы А составляли дети с очень низкой массой тела, подгруппы Б — дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ). Первую группу (n=101) составили дети, рожденные после проведения ЭКО, из них в подгруппы 1А и 1Б вошли 52 и 49 детей соответственно; 2-ю группу (n=88), группу сравнения, составили дети, рожденные после естественного зачатия, из них в подгруппы 2А и 2Б вошли 46 и 42 ребенка соответственно. МПКТ измеряли методом УЗ-остеоденситометрии. Оценивали скорость прохождения звука (Speed of Sound, SOS) и Z-критерий (Z-score), представляющие прочность кости ребенка относительно средневозрастной нормы для того же пола и возраста (стандартное отклонение (SD) на большеберцовой кости). Показателем дефицита костной прочности считали Z-score <-1 SD (SOS <10‰ и >3‰), клинически значимым снижением прочности кости — Z-score <-2 SD (SOS <3‰).

Результаты исследования: нормальная прочность кости была зарегистрирована у 39 (38,6%) детей 1-й группы и у 58 (65,9%) детей 2-й группы (p>0,05). У детей 1-й группы статистически значимо чаще встречалось снижение прочности кости (<-1SD), чем у детей 2-й группы (49 (48,5%) против 21 (23,8%) соответственно, p<0,05). Клинически значимое снижение прочности кости (SOS <3‰) у детей, рожденных после применения ЭКО, отмечали в 13 (12,8%) случаях. ЭНМТ у детей, рожденных с помощью ЭКО, является фактором риска развития остеопении и остеопороза.

Заключение: у детей, рожденных после применения ЭКО, выявлено существенное снижение прочности кости (SOS <10‰ и >3‰) по сравнению с показателями у детей, рожденных после естественного зачатия. Клинически значимое снижение у недоношенных детей, рожденных с ЭНМТ после ЭКО, отмечено в 12,8% случаев. Раннее выявление остеопении может осуществляться безопасным способом — УЗ-денситометрией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: минеральная плотность костной ткани, денситометрия, экстракорпоральное оплодотворение, ЭКО, недоношенные дети, остеопения, костная ткань, скрининг, очень низкая масса тела, экстремально низкая масса тела.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Мерзлякова Д.Р., Хафизова Н.Р., Вахитова Г.А. и др. Прочность костной ткани по результатам ультразвуковой денситометрии у детей, рожденных после проведения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) с массой тела менее 1500 г. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):34–38. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-34-38.

The assessment of bone strength based on the results of ultrasound densitometry in infants born after in vitro fertilization (IVF) weighing less than 1500 g

D.R. Merzlyakova^{1,2}, N.R. Hafizova¹, G.A. Vakhitova¹, Z.A. Shangareeva¹,
G.G. Gilyazova², A.I. Nazarova¹

¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²Republican Children's Clinical Hospital, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the status of bone mineral density (BMD) using the ultrasound densitometry as a screening technique in premature in vitro fertilization (IVF) and non-IVF infants weighing less than 1500 g at birth.

Patients and Methods: the study included 189 premature babies who stayed in the department for newborns and premature infants with health problems. The infants were divided into two groups, depending on the IVF use: born through the IVF or conceived naturally. Each of the groups was divided into two subgroups based on the infant weight at birth: subgroups A consisted of very low birth

weight (VLBW) babies and subgroups B consisted of extremely low birth weight (ELBW) babies. The first group (n=101) consisted of IVF-infants, 52 and 49 of them were included in subgroups 1A and 1B, respectively. The second group (comparison, n=88) consisted of the naturally conceived infants, 46 and 42 of them were included in subgroups 2A and 2B, respectively. BMD was measured using the ultrasound densitometry method. The evaluated parameters comprised the speed of sound (SOS) and Z-score, representing the difference in BMD between the studied infants and the mean BMD of other children of the same age and gender (standard deviation (SD) for the tibia). Z-score <-1 SD (SOS <10‰ and >3‰) was associated with a low bone density and Z-score <-2 SD (SOS <3‰) – with a clinically significant low bone density.

Results: the normal values of bone density were found in 39 (38.6%) infants of group 1 and 58 (65.9%) infants of group 2 (p>0.05). In the group 1 infants a decrease in bone density was found more frequently than in the group 2 infants: 49 (48.5%) and 21 (23.8%), respectively, p<0.05, and the difference was statistically significant (<-1SD). A clinically significant low bone density (SOS <3‰) found in 13 (12.8%) IVF-babies. The extremely low birth weight (ELBW) in IVF-babies is a risk factor for osteopenia and osteoporosis.

Conclusion: a significant decrease in the bone density values (SOS <10‰ and >3‰) was found in IVF-infants as compared to those in naturally conceived infants. A clinically significant decrease in bone density in premature IVF-infants with ELBW was reported in 12.8% of cases. The early diagnosis of osteopenia can be established by using a safe technique – the ultrasound densitometry.

KEYWORDS: bone mineral density, densitometry, in vitro fertilization, IVF, premature babies, osteopenia, bone tissue, screening, very low birth weight, extremely low birth weight.

FOR CITATION: *Merzlyakova D.R., Hafizova N.R., Vakhitova G.A. et al. The assessment of bone strength based on the results of ultrasound densitometry in infants born after in vitro fertilization (IVF) weighing less than 1500 g. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(1):34–38 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-34-38.*

ВВЕДЕНИЕ

В практическом здравоохранении актуальна проблема развития остеопении и остеопороза в молодом возрасте, что диктует необходимость их ранней, своевременной диагностики [1]. Вопросы метаболических нарушений костной системы и их последствий у недоношенных детей на сегодняшний день изучены мало. Известно, что метаболические нарушения могут быть связаны с патологиями беременности, внутриутробной задержкой роста и заболеваниями перинатального периода [2–4].

Одним из основных параметров оценки прочности костей является минеральная плотность костной ткани (МПКТ). В клинической практике широко применяется неинвазивный способ измерения МПКТ и определения вероятности ее переломов – денситометрия.

Для определения эффективности терапевтических и профилактических методов, применяемых у детей с дефицитом потребления минеральных веществ, особенно рожденных после применения экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и недоношенных, необходимы знания возрастной анатомии, физиологии костно-мышечного аппарата и способов оценки предикторов, оказывающих на него воздействие. Несмотря на актуальность вопроса профилактики нарушений минерализации скелетной системы у этих детей в развитых странах и имеющийся опыт в нашей стране, до сих пор отмечаются очевидный недостаток в подобных научных исследованиях и отсутствие методов их ранней диагностики и принципов их коррекции и профилактики в зависимости от возраста и фактической обеспеченности детей нутриентами.

Цель работы: оценить состояние МПКТ с помощью скрининговой ультразвуковой (УЗ) денситометрии у недоношенных детей, рожденных после применения ЭКО или рожденных без применения ЭКО с массой тела менее 1500 г.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 189 недоношенных детей на базе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей неонатального центра в ГБУЗ РДКБ (г. Уфа).

Критерии включения: согласие родителей на участие ребенка в исследовании, возраст от 1 года до 3 лет; масса тела при рождении 1500 г и менее, сопутствующие заболевания легкой степени.

Критерии исключения: отзыв согласия на участие в исследовании, нарушение протокола исследования или врачебной инструкции.

В зависимости от того, были дети рождены после применения ЭКО или после естественного зачатия, их распределили в 2 группы. В зависимости от массы тела при рождении каждую группу разделили на 2 подгруппы: подгруппы А составляли дети с очень низкой массой тела (ОНМТ), подгруппы Б – дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ).

Таким образом, 1-ю группу (n=101), основную, составили дети, рожденные после проведения ЭКО, из них в подгруппы 1А и 1Б вошли 52 и 49 детей соответственно; 2-ю группу (n=88), группу сравнения, составили дети, рожденные после естественного зачатия, из них в подгруппы 2А и 2Б вошли 46 и 42 ребенка соответственно. МПКТ измеряли методом УЗ-остеоденситометрии, в основе которого лежит измерение скорости ультразвуковой волны (Speed of Sound, SOS) при прохождении через костную ткань.

При помощи УЗ-остеоденситометра Sunlight Omnisense® 7000 (Израиль) проводилась оценка SOS и стандартизованного Z-критерия (Z-score), представляющего прочность кости ребенка относительно средневозрастной нормы для того же пола и возраста (стандартное отклонение (SD) на большеберцовой кости). При этом методе исследования в соответствии с инструкцией применялся специальный датчик, который располагали между пяткой и коленным суставом. Продолжительность измерения одного участка скелета составляла 1 мин.

Полученные результаты костной прочности по Z-критерию сопоставлены с базой данных прибора. Показателем дефицита костной прочности считали Z-score <-1 SD (SOS <10‰ и >3‰) (группа риска снижения прочности кости), клинически значимым снижением прочности кости – Z-score <-2 SD (SOS <3‰). Последующий анализ выполнялся при сравнении с перцентильными таблицами средневозрастных показателей SOS [5].

Таблица 1. Распределение недоношенных детей в зависимости от прочности кости по Z-score (SD), n (%)**Table 1.** Distribution of premature infants by bone density according to Z-score (SD), n (%)

Прочность кости Bone density, Z-score	Группа 1 / Group 1 (n=101)		Группа 2 / Group 2 (n=88)	
	подгруппа 1А subgroup 1A (n=52)	подгруппа 1Б subgroup 1B (n=49)	подгруппа 2А subgroup 2A (n=46)	подгруппа 2Б subgroup 2B (n=42)
Норма / Normal (>-1SD)	25 (48,1)	14 (28,5)	32 (69,5)	26 (61,9)
Снижение / Decrease (<-1SD)	23 (44,2)	26 (53,0)	10 (21,8)	11 (26,2)
Снижение / Decrease (<-2SD)	4 (7,8)	9 (18,4)	4 (8,7)	5 (11,9)

Таблица 2. Костная прочность по Z-score у обследованных детей, г/см²**Table 2.** Bone density according to Z-score in the studies infants, g/cm²

Показатель Indicator	Группа 1 / Group 1 (n=101)		Группа 2 / Group 2 (n=88)	
	подгруппа 1А subgroup 1A (n=52)	подгруппа 1Б subgroup 1B (n=49)	подгруппа 2А subgroup 2A (n=46)	подгруппа 2Б subgroup 2B (n=42)
M±m	-0,4±0,9	-0,7±1,0	-0,1±0,9	-0,6±0,9
Min/max	-3,2/2,6	-3,6/1,8	-3,0/2,6	-3,6/2,4

Таблица 3. SOS у недоношенных детей, м/с**Table 3.** SOS in premature infants, m/s

Показатель Indicator	Группа 1 / Group 1 (n=101)		Группа 2 / Group 2 (n=88)	
	подгруппа 1А subgroup 1A (n=52)	подгруппа 1Б subgroup 1B (n=49)	подгруппа 2А subgroup 2A (n=46)	подгруппа 2Б subgroup 2B (n=42)
M±m	3020±55,8	3008±50,8	3010±50,3	3012±38,4
Min/max	2976/3100	2887/3050	2989/3152	2986/3055

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи цифровых программ Microsoft Excel 2013 и Statistica 12.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования представлены в таблицах 1–3. Нормальная прочность кости была зарегистрирована у 39 (38,6%) детей 1-й группы и 58 (65,9 %) детей 2-й группы ($p>0,05$). У детей 1-й группы статистически значимо чаще встречалось снижение прочности кости (<-1SD), чем у детей 2-й группы (49 (48,5%) против 21 (23,8%) соответственно, $p<0,05$). Снижение прочности кости (<-2SD) зарегистрировали у 13 (12,8%) детей 1-й группы и 9 (10,2 %) детей 2-й группы ($p>0,05$).

Не выявили существенных различий при сравнении долей детей с нормальными или сниженными показателями Z-score в подгруппах 1А и 1Б, 2А и 2Б.

Сравнивая показатели костной прочности (см. табл. 2) с данными литературы [5–7], мы установили, что нормальный показатель Z-score характерен для доношенных детей в возрасте ближе к 1,5–2 годам (нашим детям 3 года), что еще раз характеризует снижение костной прочности у недоношенных детей, рожденных с ЭНМТ или ОНМТ после ЭКО или после естественного зачатия. Можно сделать вывод о наличии взаимосвязи возрастных изменений и данных SOS ($r=0,86$, $p=0,000$). Во время развития ребенка происходит поэтапное нарастание прочности костей [5, 6].

При изучении полученных в результате анализа показателей SOS большеберцовой кости в сравнении с центильными таблицами средневозрастных показателей SOS установлено снижение костной прочности относительно данных российских исследователей [5]. Клинически значимое снижение прочности кости (SOS <3%) у детей, рожденных после применения ЭКО, отмечали в 13 (12,8%) случаях. ЭНМТ у детей, рожденных с помощью ЭКО, является фактором риска развития остеопении и остеопороза ($\chi^2=4,5$, $p<0,03$, отношение рисков 4,5, 95% доверительный интервал от 3,6 до 5,5).

В настоящее время для измерения плотности костной ткани используются следующие методы: двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, по результатам которой МПКТ определяется как значение плотности, измеряемой в г/см² на уровне L1–L4 или проксимального отдела бедра [8]; количественная КТ; двухэнергетическая КТ (наиболее современный метод диагностики остеопороза, позволяющий максимально точно определять уровень МПКТ, выраженность остеопороза) [9], УЗ-остеоденситометрия — способ оценки МПКТ путем измерения скорости ультразвуковой волны при ее прохождении через костную ткань.

Диагностическая способность рентгеновской денситометрии заключается в определении трех параметров: минерального содержания кости (МСК) (г), площади проекции исследуемого участка (см²) и проекционной минеральной плотности кости (г/см²). Последняя величина клиниче-

ски наиболее значимая. Она вычисляется делением МСК на площадь проекции [10]. Уменьшение минеральной плотности скелетного аппарата клинически определяют как остеопению (состояние субнормально минерализованной кости) или остеопороз (патологически низкая масса костной ткани с ухудшением ее архитектуры) [11]. Необходимо отметить, что МПКТ достигает максимальной величины в подростковом возрасте, а именно в период полового созревания [12, 13].

Раннее выявление остеопении может осуществляться безопасным способом — УЗ-денситометрией. Она может применяться для оценки МПКТ у детей. Для УЗ-денситометрии применяется портативное оборудование. Метод характеризуется незначительной лучевой нагрузкой, быстротой выполнения, низкой стоимостью, что делает его основным в обследовании недоношенных детей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У детей с ОНМТ и ЭНМТ, рожденных после применения ЭКО, выявлено существенное снижение прочности кости (SOS <10% и >3%) по сравнению с показателями у детей, рожденных после естественного зачатия. При оценке денситометрических показателей выявлено снижение прочности кости на 3% (клинически значимое снижение) у недоношенных детей, рожденных с ЭНМТ после ЭКО, в 12,8% случаев. Результаты исследования, показывающие высокий процент уменьшения МПКТ у недоношенных детей (рожденных после ЭКО или после естественного зачатия), обосновывают необходимость разработки региональных референтных баз данных.

Раннее выявление остеопении осуществляется с применением УЗ-денситометрии, которая безопасна для детей, поскольку сопровождается незначительной лучевой нагрузкой. В будущем возможно применение УЗ-денситометрии в качестве скринингового метода ранней диагностики патологических изменений костной системы.

Литература

1. Полежаева И.В., Алиякпаров М.Т. Актуальность проблемы остеопороза в молодом возрасте и его ранней современной диагностики. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018;2:115–120.
2. Нароган М.В., Рюмина И.И., Крохина К.Н. и др. Витамин D у новорожденных и недоношенных детей. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(3):134–138.
3. Karpen H.E. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):129–141. DOI: 10.1016/j.clp.2017.11.005.
4. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.; 2019.
5. Крутикова Н.Ю. Возрастные особенности костной прочности у новорожденных, детей раннего и дошкольного возраста (факторы риска, диагностика, профилактика, коррекция нарушений): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М.; 2012.
6. Крутикова Н.Ю. Роль количественной ультрасонометрии в оценке возрастных показателей костной прочности у детей. *Вопросы практической педиатрии*. 2012;7(1):11–16.
7. Крутикова Н.Ю., Щеплягина Л.А., Козлова Л.В. Новые методы диагностики нарушения костного метаболизма у новорожденных детей. *Вестник Смоленской медицинской академии*. 2003;5:1–2.
8. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: a need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391–420. DOI: 10.1007/s00198-010-1501-1.
9. Мадяева М.Р., Раисов Д.Т., Кянышева А.Ж. и др. История развития и актуальные вопросы компьютерной томографии. *Наука и здравоохранение*. 2019;4:100–105.
10. Рубин М.П. Преимущества и недостатки рентгеновской двухэнергетической остеоденситометрии в диагностике остеопороза. *Радиология — практика*. 2009;3:12–20.
11. McCready R., Gnanasegaran G., Bomanji J.B. *A History of Radionuclide Studies in the UK*. Springer: Cham; 2016.
12. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш., Колесниченко Т.В., Зотов Н.А. Минеральная плотность кости у детей в разные возрастные периоды. *Практическая медицина*. 2013;6(75):106–108.
13. Скрипникова И.А., Щеплягина Л.А., Новиков В.Е. и др. Возможности костной рентгеновской денситометрии в клинической практике: методические рекомендации. М.: ФГБУ «ГНИЦПМ» Минздрава России; 2015.

References

1. Polezhaeva I.V., Aliyakparov M.T. The relevance of the problem of osteoporosis at a young age and its early modern diagnosis. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2018;2:115–120 (in Russ.).
2. Narogan M.V., Ryumina I.I., K.N. Krokхина K.N. et al. Vitamin D in newborns and premature infants. *Neonatology: News, Opinions, Training*. 2018;6(3):134–138 (in Russ.).
3. Karpen H.E. Mineral Homeostasis and Effects on Bone Mineralization in the Preterm Neonate. *Clin Perinatol*. 2018;45(1):129–141. DOI: 10.1016/j.clp.2017.11.005.
4. The program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian Federation: guidelines. М.; 2019 (in Russ.).
5. Krutikova N.Yu. Age-related features of bone strength in newborns, children of early and preschool age (risk factors, diagnosis, prevention, correction of disorders): thesis. М.; 2012 (in Russ.).
6. Krutikova N.Yu. The role of quantitative ultrasonometry in assessing age-related indicators of bone strength in children. *Clinical Practice in Pediatrics*. 2012;7(1):11–16 (in Russ.).
7. Krutikova N.Yu., Shcheplyagina L.A., Kozlova L.V. New methods for diagnosing bone metabolism disorders in newborns. *Vestnik Of The Smolensk State Medical Academy*. 2003;5:1–2 (in Russ.).
8. Vasikaran S., Eastell R., Bruyère O. et al. Markers of bone turnover for the prediction of fracture risk and monitoring of osteoporosis treatment: A need for international reference standards. *Osteoporos Int*. 2011;22(2):391–420.
9. Madiyeva M.R., Raisov D.T., Kyanusheva A.G. et al. History of development and relevant issues of computer tomography. *Science and Healthcare*. 2019;4:100–105 (in Russ.).
10. Rubin M.P. Advantages and disadvantages of dual-energy x-ray osteodensitometry in the diagnosis of osteoporosis. *Radiology — practice*. 2009;3:12–20 (in Russ.).
11. McCready R., Gnanasegaran G., Bomanji J.B. *A History of Radionuclide Studies in the UK*. Springer: Cham; 2016.
12. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh., Kolesnichenko T.V., Zotov N.A. Bone mineral density of children in different age periods. *Practical Medicine*. 2013;6(75):106–108 (in Russ.).
13. Skripnikova I.A., Shcheplyagina L.A., Novikov V.E. et al. Features of X-ray bone densitometry in clinical practice: guidelines. М.: FGBU "GNITsPM" Ministry of Health of Russia; 2015 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Мерзлякова Динара Рафкатовна — ассистент кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-педиатр кабинета катамнеза ГБУЗ РДКБ; 450054, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; ORCID iD 0000-0001-9037-7124.

Хафизова Наиля Римовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава

России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-1452-9998.

Вахитова Гульназ Абрековна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии с курсом института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0001-9452-0901.

Шангареева Зилия Асгатовна — к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии с курсом педиатрии, неонатологии и симуляционным центром института дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0001-8745-9989.

Гилязова Гульнара Газимовна — заведующая отделением лабораторной диагностики ГБУЗ РДКБ; 450054, Россия, г. Уфа, ул. Степана Кувыкина, д. 98; ORCID iD 0000-0002-1210-6588.

Назарова Альфия Идрисовна — к.м.н., доцент кафедры терапии и сестринского ухода за больными ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-6943-3096.

Контактная информация: Мерзлякова Динара Рафкатовна, e-mail: Dinara-merzlyakova@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 27.04.2022.

Поступила после рецензирования 26.05.2022.

Принята в печать 21.06.2022.

ABOUT THE AUTHORS:

Dinara R. Merzlyakova — assistant of the Department of Pediatrics with a course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University;

3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; pediatrician of the Prospective Follow-Up Room, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepana Kuvykina str., Ufa, 450106, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9037-7124.

Nailya R. Khafizova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics with a course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1452-9998.

Gulnaz A. Vakhitova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pediatrics with a course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9452-0901.

Ziliya A. Shangareeva — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Faculty Pediatrics with a course of pediatrics, neonatology and simulation center of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8745-9989.

Gulnara G. Gilyazova — Head of the Laboratory Diagnostics Department, Republican Children's Clinical Hospital; 98, Stepana Kuvykina str., Ufa, 450106, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1210-6588.

Alfiya I. Nazarova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Therapy and Nursing Care, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6943-3096.

Contact information: Dinara R. Merzlyakova, e-mail: Dinara-merzlyakova@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 27.04.2022.

Revised 26.05.2022.

Accepted 21.06.2022.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44

Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей

М.С. Савенкова^{1,2}, И.А. Сотников², А.А. Афанасьева^{1,2}, Я.В. Афанасьева³, Р.В. Душкин⁴¹РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», Москва, Россия³Общероссийская общественная организация «Российская инженерная академия», Москва, Россия⁴ООО «АИИ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить частоту выявления подтвержденной герпетической вирусной инфекции (ГВИ) у детей, ранее перенесших COVID-19, особенности клинического течения заболевания в новых условиях (постковидный синдром) и обосновать тактику назначения лекарственной терапии.

Материал и методы: из 456 пациентов, проконсультированных за период с сентября 2021 г. по июль 2022 г., было отобрано 72 (15,8%) ребенка (42 мальчика и 30 девочек), которые ранее перенесли SARS-CoV-2-инфекцию, подтвержденную серологическим методом или с помощью полимеразной цепной реакции, и у которых при серологическом обследовании были выявлены вирусы герпеса.

Результаты исследования: большинство (81,4%) обращений детей в поликлинику отмечено в первые 6 мес. после перенесенного COVID-19. Из группы герпесвирусов в постковидном периоде превалировал вирус Эпштейна — Барр (ВЭБ) — у 44 (61,1%) детей, реже выявляли вирус герпеса человека (ВГЧ) 6-го типа — у 41 (56,9%) ребенка и цитомегаловирус (ЦМВ) — у 30 (41,7%) детей, наиболее редко диагностировали ВГЧ 1-го и 2-го типов — у 11 (15,3%) детей. Моноинфекция установлена у 41 (56,9%) ребенка, комбинация вирусов — у 31, из них сочетание двух вирусов — у 22 (71,0%), трех вирусов — у 6 (19,3%), четырех вирусов — у 3 (9,7%) детей. Именно наличие указанных ГВИ объясняет основные причины, по которым в поликлинику обратились родители больных детей: длительный субфебрилитет (18,0%), вялость и плохой сон (27,7%), наличие высыпаний (16,6%), лимфаденопатия (16,7%), патология ЛОР-органов (33,3%), учащение респираторных заболеваний, а также усиление эпилептической активности у детей с эпилепсией (8,3%). Наряду с герпесвирусами у 18% пациентов выявлена патогенная микрофлора, в том числе внутриклеточные возбудители — у 13,9% из 72 детей. С учетом полученных результатов и поставленных клинических диагнозов был проанализирован и обоснован выбор назначаемой лекарственной терапии, в том числе антигерпетических препаратов.

Заключение: перенесенная SARS-CoV-2-инфекция способствует иммуносупрессии и вследствие этого активации герпетических инфекций в отдаленном (постковидном) периоде. Наличие смешанной вирусно-бактериальной инфекции требует назначения противовирусной терапии, иммуномодуляторов, антибактериальных препаратов, пробиотиков.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: постковидный период, герпесвирусные инфекции, дети, клинические симптомы, лечение.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Савенкова М.С., Сотников И.А., Афанасьева А.А. и др. Значение герпесвирусов в постковидном периоде у детей. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(1):39–44. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44.

Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions

M.S. Savenkova^{1,2}, I.A. Sotnikov², A.A. Afanasieva^{1,2}, Ya.V. Afanasieva³, R.V. Dushkin⁴¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Morozov Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation³All-Russian Public Organization "Russian Academy of Engineering", Moscow, Russian Federation⁴LLC "Agency of Artificial Intelligence," Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the prevalence of detection of confirmed herpes virus infections (HVI) in children who had a previous COVID-19 infection, characterize specific clinical manifestations of the disease under the new conditions (post-COVID syndrome), and to provide a rationale for the administration of drug therapy.

Patients and Methods: of 456 patients who received medical consultations from September 2021 to July 2022, the authors selected 72 (15.8%) children (42 boys and 30 girls) who had a previous SARS-CoV-2 infection confirmed by serological tests or polymerase chain reaction and in whom herpes viruses were found during serological evaluation.

Results: most of the children (81.4%) visited the polyclinic within the first six months after the COVID-19 infection. Epstein-Barr virus (EBV) was the most prevalent finding among herpesviruses detected in children with post-COVID-19 sequela — it was detected in 44 (61.1%) cases. Human herpesvirus (HHV) 6 and cytomegalovirus (CMV) were less common in this group and found in 41 (56.9%) and 30 (41.7%) children, respectively. HHV-1 and HHV-2 were detected more rarely — in 11 (15.3%) children. Mono-infection was diagnosed in 41 (56.9%) cases and a combination of viruses was found in 31 children, in 22 (71.0%) of them it comprised two viruses, in 6 (19.3%) — three viruses, and in 3 (9.7%) — four viruses. The presence of herpesvirus infections underpinned the main reasons why parents of the ill children were seeking for outpatient care, in particular: a prolonged subfebrile condition (18.0%), fatigue and sleep disorders (27.7%), rashes (16.6%), lymphadenopathy (16.7%), ENT diseases (33.3%), more frequently occurring respiratory diseases (33.3%), and the increase in seizure activity in children with epilepsy (8.3%). In addition to herpes viruses, pathogenic agents were detected in 18% of patients, including intracellular pathogens, which were found in 13.9% of 72 children. Taking into consideration the obtained results and established clinical diagnoses, the authors conducted a review and provided a rationale for the administered drug therapy, including medications for herpes treatment.

Conclusion: a prior COVID-19 infection induces immunosuppression and, as a result, the activation of herpesvirus infections as long-term effects of COVID-19 (post-COVID conditions). The presence of mixed viral and bacterial pathogens is an indication for administering antivirals, immunomodulators, antibacterial agents, and probiotics.

KEYWORDS: post-COVID conditions, herpesvirus infections, children, clinical symptoms, treatment.

FOR CITATION: Savenkova M.S., Sotnikov I.A., Afanasieva A.A. et al. Importance of herpes viruses in children with post-COVID conditions. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):39–44 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-39-44.

ВВЕДЕНИЕ

Термин "Long COVID" впервые появился в Twitter в мае 2020 г. после вопроса пациентов: «Почему так долго, в течение нескольких недель, не проходят симптомы коронавирусной инфекции?». Вопрос был услышан, и началось изучение медиками данной проблемы [1]. Термин «постковидное состояние» (от англ.: post-COVID condition) был предложен Всемирной организацией здравоохранения и вошел в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под шифром U09.9 — Состояние после COVID-19 [2].

В декабре 2020 г. была предложена следующая классификация постковидных состояний [2]:

- острый COVID-19 (симптомы, длящиеся до 4 нед.);
- продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4 до 12 нед.);
- постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 нед., не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, исчезать и вновь возникать, затрагивая многие системы организма).

В марте 2021 г. Московским городским научным обществом терапевтов был проведен опрос респондентов в закрытой группе Facebook «Нетипичный коронавирус» с целью определения длительности постковидного синдрома. В работе использовался автоматизированный опросник. Был опрошен 231 пациент, переболевший COVID-19 [цит. по 3]. По результатам опроса выявлена разная продолжительность постковидного синдрома: 1–2 мес. — 28 (12,1%) респондентов, 3–4 мес. — 79 (34,2%), 5–6 мес. — 91 (39,4%), 9–10 мес. — 21 (9,1%), 11–12 мес. — 12 (5,2%). В данной работе подробно описаны симптомы постковидного синдрома у взрослых с учетом международного опыта.

С момента появления COVID-19 накапливаются данные по клиническим особенностям его течения, осложнениям и отдаленным последствиям. Вирус SARS-CoV-2 вызывает нарушения практически во всех жизненно важных органах [4], поэтому лечением пациентов занимаются врачи разных специальностей.

Ранее в литературе уже описано обострение или присоединение герпетических вирусных инфекций (ГВИ) в постковидном периоде. Так, в работе Т.В. Соломай и соавт. [5] показано, что SARS-CoV-2 является триггерным фактором, запускающим в организме человека механизм перехода вируса Эпштейна — Барр (ВЭБ) от фазы латенции к литической репродукции, а пациенты с COVID-19 составляют группу риска по реактивации хронической ВЭБ-инфекции. Было отмечено, что именно 2020 г. характеризовался выраженными изменениями внутригодовой динамики заболеваемости инфекционным мононуклеозом [5].

В обзорной статье Г.Х. Викулова [6] внимание исследователей было сфокусировано на случаях развития ГВИ, вызванной вирусом герпеса человека (ВГЧ) 1–3-го типов, мультисистемного воспалительного синдрома, неврологических нарушений, ассоциированных с реактивацией ВЭБ и ВГЧ-6 на фоне COVID-19. Авторами высказано предположение, что реактивация ВГЧ 1–3-го типов, ВЭБ, цитомега-

ловируса (ЦМВ) и ВГЧ-6 обусловлена иммуносупрессией, вызванной SARS-CoV-2.

В связи с постоянным обращением в консультативно-диагностический центр ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» детей с постковидным синдромом после перенесенной SARS-CoV-2-инфекции было решено провести исследование, направленное на решение следующих вопросов:

- ♦ Способствует ли COVID-19 активации/реактивации ГВИ?
- ♦ Каковы характерные жалобы пациентов?
- ♦ Каковы основные клинические симптомы ГВИ?
- ♦ Какие герпесвирусы наиболее часто выявляются у детей в настоящее время?
- ♦ Выбор каких препаратов для лечения ГВИ в постковидном периоде предпочтителен?

Цель исследования: изучить частоту выявления подтвержденной ГВИ у детей, ранее перенесших COVID-19, особенности клинического течения заболевания в новых условиях (постковидный синдром) и обосновать тактику назначения лекарственной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Наблюдательное проспективное исследование проводилось в условиях консультативно-диагностического центра ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ» с сентября 2021 г. по июль 2022 г.

Основными критериями включения пациентов в исследование были:

- дети в возрасте от 1 до 18 лет, перенесшие COVID-19;
- лабораторно подтвержденная ГВИ в настоящее время;
- как минимум двукратный осмотр в динамике наблюдения.

Критерии не включения:

- тяжелые хронические инфекционные и соматические заболевания (бронхиальная астма, сахарный диабет, лейкозы острые и хронические, туберкулез, ВИЧ-инфекция);
- возраст детей до 1 года.

В соответствии с критериями отбора из 456 проконсультированных за указанный период больных было отобрано 72 (15,8%) ребенка (42 мальчика и 30 девочек), которые ранее перенесли SARS-CoV-2-инфекцию, подтвержденную серологическим методом или с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), и у которых при серологическом обследовании были выявлены вирусы герпеса. Детям было проведено комплексное обследование, в которое входило также микробиологическое исследование с посевом микрофлоры из зева и исключение внутриклеточных инфекций.

Диагноз ГВИ (ВГЧ-1, ВГЧ-2, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6) устанавливали с помощью иммуноферментного анализа и ПЦР (слюны, мочи и крови).

Статистическая обработка данных проводилась при помощи актуальной версии онлайн-инструмента электронных таблиц Google Spread Sheets.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение детей, включенных в исследование, по возрасту было следующим: 1–3 года — 12 (16,7%) детей, от 3 до 6 лет — 22 (30,6%), 6–9 лет — 14 (19,4%), 9–12 лет — 10 (13,9%), 12–15 лет — 9 (12,5%), 15–18 лет — 5 (6,9%). Из 72 детей однократно перенесли COVID-19 66 (91,7%) детей, дважды — 6 (8,3%), причем между двумя эпизодами прошло от 4 до 8 мес. Большинство детей обратились в поликлинику с жалобами в первые 2 мес. после перенесенного COVID-19 (табл. 1). В целом 60 (81,9%) детей обратились с жалобами в течение первых 6 мес. после перенесенной инфекции, ассоциированной с SARS-CoV-2. Причины обращения за медицинской помощью при включении в исследование представлены в таблице 2.

По результатам этиологической диагностики были выявлены следующие герпесвирусы: ВЭБ — у 44 (61,1%) детей, ВГЧ-6 — у 41 (56,9%), ЦМВ — у 30 (41,7%), ВГЧ-1 и ВГЧ-2 — у 11 (15,3%). Герпесвирусное моноинфицирование выявлено у 41 (56,9%) ребенка, микст-инфицирование — у 31 (43,1%), причем комбинация двух вирусов была

у 22 (71,0%) детей из 31, трех вирусов — у 6 (19,3%), четырех вирусов — у 3 (9,7%).

Обращает на себя внимание тот факт, что ведущим в этиологической структуре ГВИ в постковидном периоде был ВЭБ, довольно высока была доля ВГЧ-6 и ЦМВ.

Анализ анамнеза и выписок из амбулаторных карт и историй болезни обратившихся детей показал, что у 17 (23,6%) детей ГВИ диагностировали ранее, до COVID-19. Однако многие родители не придавали этому значения, не проводили лечения и контрольных анализов, что привело к обострению ГВИ в постковидном периоде.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение, демонстрирующее особенность течения герпетической инфекции — ее активацию у ребенка, перенесшего COVID-19.

Клиническое наблюдение. Девочка М., 3 года. Родители обратились за консультацией в феврале 2022 г.

Из анамнеза: вся семья перенесла COVID-19 в мае 2021 г. Повторно все заболели респираторной инфекцией 14.01.2022, причем у отца — положительная ПЦР на SARS-CoV-2, у остальных членов семьи — отрицательная. 19.01.2022 у ребенка развился острый обструктивный ларинготрахеит (синдром крупа), девочка была госпитализирована в стационар, где проводилось симптоматическое лечение. 24.01.2022 у ребенка появилась мелкоточечная сыпь с единичными везикулами на лице, ладонях и стопах, а также везикула на правой миндалине.

Анамнез жизни: страдает атопическим дерматитом, перенесла розеола (ВГЧ-6) в возрасте 6 мес.

При обследовании на SARS-CoV-2 обнаружен высокий титр антител — 1725 ВАУ/мл, на ВГЧ-6 — положительные IgG (6,5 у. е.), положительная ПЦР в образцах слюны и сыворотке крови. Ребенку был назначен иммуностимулирующий препарат с противовирусной активностью инозин пранобекс (сироп Гроприносин®-Рихтер, ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) и симптоматическое лечение воспаления ротоглотки. На фоне проводимой терапии со-

Таблица 1. Сроки возникновения клинических симптомов, послуживших причиной обращения к врачу, у детей после перенесенного COVID-19 (n=72)

Table 1. Timepoints of the onset of clinical symptoms underlying the reasons for addressing a physician, in children with a previous COVID-19 infection (n=72)

Срок, мес. Timepoint, month	Количество детей Number of children, n (%)
1-2	33 (45,5)
3-4	8 (10,6)
5-6	19 (25,8)
7-8	6 (9,0)
11-12	6 (9,1)

Таблица 2. Основные клинические симптомы, синдромы и нозологии, послужившие причиной обращения детей в поликлинику (n=72)

Table 2. Major clinical symptoms, syndromes and nosological entities underlying the reasons of children's seeking for outpatient care (n=72)

Причина обращения Reason of outpatient care seeking	Количество пациентов Number of patients, n (%)
Патология ЛОР-органов (ангина, синусит, гайморит, аденоидит, носовые кровотечения) / ENT diseases (sore throat, sinusitis, maxillary sinusitis, adenoiditis, nosebleeds)	24 (33,3)
Вялость, слабость, плохой сон ночью / Fatigue, weakness, poor sleep quality at night	20 (27,7)
Болевой синдром (головная, суставная, абдоминальная боль) / Pain syndrome (headache, joint pain, abdominal pain)	16 (22,2)
Длительный субфебрилитет / Prolonged subfebrile condition	13 (18,0)
Лимфаденопатия, мезаденит / Lymphadenopathy, mesenteric adenitis	12 (16,7)
Сыпь (экзантема) / Rash (exanthem)	12 (16,6)
Учащение респираторных заболеваний / More frequent respiratory diseases	8 (11,1)
Увеличение количества эпилептических приступов / Increase in the number of epileptic attacks	6 (8,3)
Стоматит / Stomatitis	4 (5,5)
Патология органов зрения / Visual organ disorders	3 (4,2)
Геморрагический васкулит / Hemorrhagic vasculitis	2 (2,7)
Энтероколит / Enterocolitis	2 (2,7)
Миокардит / Myocarditis	1 (1,4)
Нефрит / Nephritis	1 (1,4)

стояние ребенка быстро улучшилось, купировались клинические симптомы. Рекомендовано динамическое наблюдение с контрольными анализами на герпесвирусы (ПЦР, серологические исследования).

По результатам микробиологического обследования у 13 (18%) пациентов наряду с герпесвирусами выявлена патогенная микрофлора: золотистый стафилококк, гемофильная палочка, стрептококки, у 10 (13,9%) — внутриклеточные возбудители.

Наш опыт и результаты настоящего исследования позволили нам предположить следующий патогенез развития указанных состояний (см. рисунок).

Иммунная дисрегуляция в постковидном периоде у больных сопровождается выраженным дисбалансом иммунного статуса и активацией ГВИ (ВГЧ 1–3-го типов, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), присоединением бактериальных инфекций, грубыми изменениями микробиома [7]. Это обстоятельство требует от практикующих врачей ведения пациентов в постковидном периоде с учетом высокого риска развития смешанных вирусно-бактериальных или сочетанных ГВИ, назначения диагностических методов и лечебных мероприятий.

При анализе данных, представленных в таблице 1, резонно возникает вопрос: какие из клинических проявлений настоящего заболевания относятся к ГВИ, а какие — к обострению бактериальных очагов хронической инфекции? Скорее всего, формируется порочный круг, когда ГВИ в силу иммуносупрессии способствует активации вторичной микробной флоры и внутриклеточных инфекций, и наоборот. Такие симптомы, как сыпь (12 (16,6%) детей), стоматит (4 (5,5%)) и поражение органа зрения в виде кератита (1 (1,4%)), хориоретинита (1 (1,4%)) и блефарита (1 (1,4%)), были обусловлены только вирусами герпеса и четко подтверждены лабораторными методами. Инфицирование вирусами герпеса или активация хронической ГВИ также способствовали возникновению длительного субфебрилитета или периодическим подъемам температуры до фебрильных цифр, слабости, плохому ночному сну.

Одной из причин обращения к врачу была патология ЛОР-органов — 24 (33,3%) случая, из них ангина — 8 случаев, гайморит — 4, синусит — 3, аденоидит — 3, паратонзиллярный абсцесс — 1, носовые кровотечения — 5. Интерес представляет довольно большое количество ангин, которые имели смешанную герпетическую этиологию (ВЭБ + другие ГВИ + бактериальная микрофлора). Лимфаденопатия и мезаденит у детей были связаны с активацией ВЭБ и ЦМВ.

У 6 (8,3%) детей с фокальной эпилепсией было отмечено увеличение количества эпилептических приступов, связанных лечением врачом с активацией имеющейся ГВИ, причем большинство из них объяснялось активацией ВГЧ-6.

Миокардит у 1 (1,4%) ребенка 11 мес. был обусловлен ЦМВ-инфекцией, девочка была госпитализирована для лечения в стационар.

У 1 (1,4%) девочки 13 лет с интерстициальным нефритом было выявлено течение острой микоплазменной инфекции и обострение ВЭБ-инфекции, она также была госпитализирована в стационар.

Терапия детей с ГВИ в постковидном периоде представляет собой сложную задачу, поскольку наличие нескольких герпесвирусов, их сочетание с патогенной микрофлорой требуют комплексного подхода. В таблице 3 представлены лекарственные препараты, которые применялись врачами после получения результатов обследования детей.

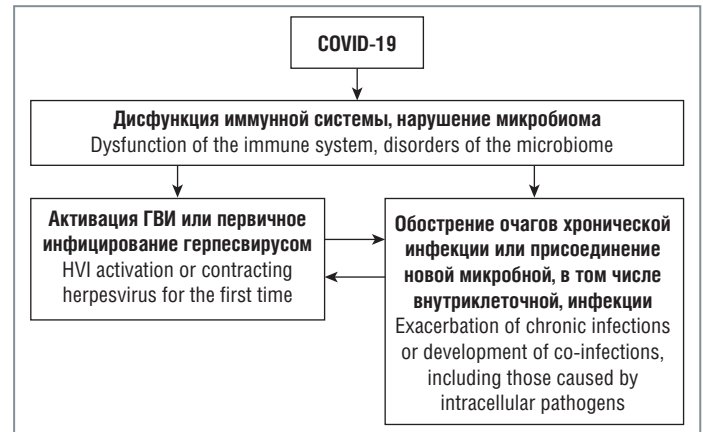


Рисунок. Схема патогенеза развития нозологических форм, в том числе ГВИ, в постковидном периоде у детей
Figure. Schematic pathogenesis of nosological entities, including HVI, in children with post-COVID conditions

Из препаратов с антигерпетическим действием врачи наиболее часто назначали инозин пранобекс (Гроприносин®) и ациклические нуклеозиды. Гроприносин® относится к противовирусным препаратам широкого спектра действия, который применяется при гриппе, острых респираторных вирусных инфекциях, COVID-19, а также при всех ГВИ (ВГЧ 1–3-го типов, ЦМВ, ВЭБ, ВГЧ-6). Иммуномодулирующий эффект препарата связан с воздействием на Т- и В-клеточное звено (увеличение синтеза антител и усиление пролиферации лимфоцитов), влиянием на цитокиновый профиль (усиление синтеза интерлейкинов 1 и 2, интерферона γ), а также повышением функциональной активности клеток врожденного иммунитета. Стимуляция Т-лимфоцитов под влиянием инозина пранобекса является ключевым фактором успешной борьбы с вирусными инфекциями, включая SARS-CoV-2, а ранняя активация Т-лимфоцитов может предопределять течение и исход заболевания [7]. В лечении 6 детей с учащением приступов фокальной эпилепсии в постковидном периоде вследствие активации ВГЧ-6 препаратом выбора стал инозин пранобекс, так как ранее [8] было показано, что его назначение способствовало сокращению числа эпилептических приступов (по данным ЭЭГ) на 50–55,6%. Хороший эффект комбинированного лечения ГВИ описан при одновременном назначении препаратов инозина пранобекса и/или ацикловира с меглюмина акридоацетатом или использованием ректальных свечей интерферона альфа-2b [9, 10].

Антибактериальные препараты назначали преимущественно с целью терапии внутриклеточных инфекций. Принимая во внимание возможность длительного и волнообразного течения инфекции, а также нарушение микробиоценоза не только полости рта, но и кишечника, детям назначали пробиотические средства.

Пациентов, которые перенесли COVID-19 и имеют обострение герпесвирусной или вирусно-бактериальной инфекции, следует рассматривать как больных с вторичным иммунодефицитом. С целью иммунорегуляции нарушенных звеньев иммунитета и для профилактики повторных респираторных инфекций в данном случае оправдано назначение инозина пранобекса (Гроприносин®). Иммуномодулирующий эффект инозина пранобекса основан на активации системы комплемента, повышении синтеза эндогенного интерферона α/β и усилении гуморального иммунного ответа (повышение синтеза антител) [11–13]. Имея двойной механизм противовирусного действия (подавление репликации ДНК- и РНК-

Таблица 3. Лекарственная терапия, назначенная детям с ГВИ в постковидном периоде (n=72)**Table 3.** Drug therapy administered to children with HVI after a previous COVID-19 disease (n=72)

Группа лекарственных препаратов АТХ / Group of drugs ATC	Количество детей / Number of children, n (%)
Противовирусные препараты системного действия J05 / J05 Antivirals for systemic use	
Противовирусные препараты прямого действия J05A / J05A Direct acting antivirals нуклеозиды и нуклеотиды, кроме ингибиторов обратной транскриптазы J05AB / J05AB nucleosides and nucleotides, excl. reverse transcriptase inhibitors	16 (22,2)
Прочие противовирусные препараты J05AX / J05AX other antivirals: инозин пранобекс (Гроприносин®) / inosine pranobex (Groprinosin®)	27 (37,5)
Иммуностимуляторы L03A / L03A Immunostimulating agents	
Интерфероны L03AB / L03AB Interferons: интерферон альфа-2b (свечи ректальные) / interferon alfa-2b (rectal suppositories)	10 (13,9)
Другие иммуностимуляторы L03AX / L03AX Other immunostimulating agents: меглумина акридонacetат / meglumine acridonacetate	21 (29,2)
пидотимод / pidotimod	14 (19,4)
лизаты бактерий / bacterial lysates	10 (13,9)
альфа-глутамил-триптофан (спрей) / alpha-glutamyl-tryptophan (spray)	5 (6,9)
Антибактериальные препараты системного действия J01 / J01 Antibacterials for systemic use	
Макролиды (klarитромицин, азитромицин, джозамицин, спирамицин) / Macrolides (clarithromycin, azithromycin, joramycin, spiramycin)	16 (22,2)
Цефалоспорины / Cephalosporins	3 (4,2)
Аминопенициллины / Aminopenicillins	2 (2,8)
Противодиарейные микроорганизмы A07F / A07F Antidiarrheal microorganisms	
Микроорганизмы, продуцирующие молочную кислоту, в т. ч. в комбинации с другими препаратами (пробиотики) / Lactic acid-producing organisms, including combinations with other preparations	14 (19,4)

вирусов и активация противовирусного иммунитета), Гроприносин® не обладает антигенностью, не вызывает передозировки и гиперстимуляции иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ) и может использоваться пациентами всех возрастных групп, начиная с 3 лет [11].

По усмотрению врача в терапию ГВИ в постковидном периоде добавляли пидотимод (на 1–2 мес.) и альфа-глутамил-триптофан (в виде спрея интраназального). Из антибактериальных препаратов чаще назначали группу макролидов, преимущественно с целью терапии внутриклеточных инфекций (см. табл. 2).

Принимая во внимание персистирующий характер ГВИ, длительное, волнообразное течение инфекционного процесса, развитие дисбиоза как в полости рта, так и в кишечнике, детям назначали различные пробиотики. Желательно рекомендовать те средства, которые содержат пробиотические штаммы с доказанной эффективностью и могут применяться у детей с периода новорожденности, способствуя поддержанию баланса кишечной микрофлоры. Нежелательных реакций на фоне назначенной терапии зарегистрировано не было.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, перенесенная инфекция, вызванная SARS-CoV-2, по нашим данным, способствует активации герпетических инфекций в отдаленном (постковидном) периоде у 15,8% больных. Данное обстоятельство важно иметь в виду практикующим врачам для более ранней диагностики и начала соответствующего лечения.

Из группы герпесвирусов в постковидном периоде наиболее часто выявляли ВЭБ — у 61,1% обследованных. Именно наличие ГВИ обусловило появление жалоб (длительный субфебрилитет, вялость и плохой сон, наличие высыпаний, лимфаденопатия, учащение респираторных заболеваний и т. д.)

и стало причиной обращения в поликлинику, как правило, в течение первых 6 мес. после перенесенного COVID-19.

Моноинфекция, обусловленная герпесвирусом, обнаружена у более половины (41 (56,9%)) детей, микст-инфицирование вирусами герпеса разных типов — у 31 (43,1%) ребенка. Наряду с герпесвирусами была выявлена патогенная микрофлора у 18% пациентов, в том числе внутриклеточные возбудители определялись у 13,9% из 72 детей. Наличие смешанной вирусно-бактериальной инфекции требует назначения препаратов с антигерпетической и иммуномодулирующей активностью, антибактериальных препаратов, а также пробиотиков для нормализации иммунного статуса и микробиоты ребенка. ▲

Литература

1. Wise J. Long COVID: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation. *BMJ*. 2021;372:n405. DOI: 10.1136/bmj.n405.
2. Баймухамбетова Д.В., Горина А.О., Румянцев М.А. и др. Постковидное состояние у взрослых и детей. Пульмонология. 2021;31(5):56–570. DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570.
3. Рекомендации по ведению больных с коронарной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021;7–8:3–96. DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.
4. Амиров Н.Б., Давлетшина Э.И., Васильева А.Г., Фатыхов Р.Г. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». Вестник современной клинической медицины. 2021;14(6):94–104. DOI: 1020969/VSKM.2021.14(6).94-104.
5. Соломай Т.В., Семенов Т.А., Исаева Е.И. и др. COVID-19 и риск реактивации герпесвирусной инфекции. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. 2021;11(2):55–62. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-6.
6. Викулов Г.Х., Орадовская И.В. Клинико-иммунологические особенности COVID-19, ассоциированной с герпесвирусными инфекциями человека: алгоритмы ведения сочетанных инфекций. Инфекционные болезни. 2021;19(4):79–90. DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-79-90.
7. Votava M., Beran J. The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection (Electronic resource.) URL: https://www.researchgate.net/publication/341043129_The_role_of_non-specific_immunostimulant_inosine_pranobex_in_the_treatment_of_SARS-CoV-2_virus_infection (access date: 04.2020).

8. Савенкова М.С., Балакирева Г.М., Кузнецова Е.С. и др. Опыт лечения препаратом Гроприносин (инозином пранобексом) герпесвирусных инфекций у детей с эпилепсией и детским церебральным параличом. Педиатрия. Consilium Medicum. 2019;4:51–57. DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190750.
9. Митрофанов А.В., Гасилина Е.С., Китайчик С.М. и др. Сравнительная эффективность противовирусной терапии инфекционного мононуклеоза у детей. Практическая медицина. 2012;7-1(63):63.
10. Савенкова М.С., Афанасьева А.А., Балакирева Г.М. и др. Клинический опыт лечения заболеваний дыхательных путей препаратом Гроприносин (инозин пранобекс) в педиатрической практике. Педиатрия (прил. к журн. Consilium Medicum). 2018;4:32–6. DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180112.
11. Исаков Д.В., Исаков В.А., Алексеева Е.А. Иммуномодуляторы в терапии и профилактике респираторных и герпесвирусных инфекций. Клиническая фармакология и терапия. 2018;27(5):76–84. DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-76-84.
12. Looker K.J., Magaret A.S., May M.T. Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 1 infections in 2012. PLoS One. 2015;10(10):e0140765. DOI: 10.1371/journal.pone.0140765.
13. Masihi K.N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. Int J Antimicrob Agents. 2000;14(3):181–191. DOI: 10.1016/s0924-8579(99)00161-2.

References

1. Wise J. Long COVID: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation. BMJ. 2021;372:n405. DOI: 10.1136/bmj.n405.
2. Baimukhambetova D.V., Gorina A.O., Rumyantsev M.A. et al. Post-COVID condition in adults and children. Pul'monologiya. 2021;31(5):562–570 (in Russ.). DOI: 10.18093/0869-0189-2021-31-5-562-570.
3. Recommendations for the management of patients with coronary infection COVID-19 in the acute phase and with post-COVID syndrome on an outpatient basis. Vorobiev P.A., ed. Health care Standardization Problems. 2021;7–8:3–96 (in Russ.). DOI: 10.26347/1607-2502202107-08003-096.
4. Amirov N.B., Davletshina E.I., Vasilieva A.G., Fatykhov R.G. Postcovid syndrome: multisystem "deficits". The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021;14(6):94–104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.
5. Solomay T.V., Semenenko T.A., Isaeva E.I. et al. COVID-19 and the risk of herpesvirus reactivation. Epidemiology and Infectious Diseases. Current Items. 2021;11(2):55–62. DOI: 10.18565/epidem.2021.11.2.55-62.
6. Vikulov G.Kh., Oradovskaya I.V. Clinical and immunological characteristics of COVID-19 associated with human herpesvirus infections: management algorithms for mixed infections. Infectious diseases. 2021;19(4):79–90 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2021-4-79-90.
7. Votava M., Beran J. The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection (Electronic resource.) URL: https://www.researchgate.net/publication/341043129_The_role_of_non-specific_immunostimulant_inosine_pranobex_in_the_treatment_of_SARS-CoV-2_virus_infection (access date: 04.2020).
8. Savenkova M.S., Balakireva G.M., Kuznetsova E.S. et al. Experience of treatment with Groprinosin (inosine pranobex) for herpes virus infection in children with epilepsy and infantile cerebral palsy. Pediatrics. Consilium Medicum. 2019;4:51–57. DOI: 10.26442/26586630.2019.4.190750.
9. Mitrofanov A.V., Gasilina E.S., Kitaichik S.M. Comparative efficacy of antiviral therapy for infectious mononucleosis in children. Practical medicine. 2012;7-1(63):63.
10. Savenkova M.S., Afanaseva A.A., Balakirev G.M. et al. Clinical experience in the treatment of diseases of the respiratory tract with Groprinosin (inosine pranobex) in pediatric practice. Pediatrics (Suppl. Consilium Medicum). 2018;4:32–36 (in Russ.). DOI: 10.26442/24138460.2018.4.180112.
11. Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. Immunomodulators for treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections. Klinicheskaya farmakologiya i terapiya. 2018;27(5):76–84 (in Russ.). DOI: 10.32756/0869-5490-2018-5-76-84.
12. Looker K.J., Magaret A.S., May M.T. Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 1 infections in 2012. PLoS One. 2015;10(10):e0140765. DOI: 10.1371/journal.pone.0140765.
13. Masihi K.N. Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. Int J Antimicrob Agents. 2000;14(3):181–191. DOI: 10.1016/s0924-8579(99)00161-2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Савенкова Марина Сергеевна — д.м.н., профессор кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-педиатр КДЦ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; 119049,

Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9; ORCID iD 0000-0002-1648-8683.

Сотников Илья Александрович — к.м.н., заведующий КДЦ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; 119049, Россия, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9.

Афанасьева Аида Алимовна — к.м.н., ассистент кафедры клинической функциональной диагностики факультета дополнительного профессионального образования РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; врач-педиатр КДЦ ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ»; ORCID iD 0000-0001-5328-4877.

Афанасьева Яна Владимировна — академический советник Общероссийской общественной организации «Российская инженерная академия»; 125009, Россия, г. Москва, Газетный пер., д. 9, стр. 4.

Душкин Роман Викторович — директор по науке и технологиям ООО «АИИ»; 127591, Россия, г. Москва, ул. Дубнинская, д. 75б, стр. 2; ORCID iD 0000-0003-4789-0736.

Контактная информация: Савенкова Марина Сергеевна, e-mail: mpsavenkov@mail.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.12.2022.

Поступила после рецензирования 28.12.2022.

Принята в печать 27.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Marina S. Savenkova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Clinical Functional Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; pediatrician, Consultative and Diagnostic Center "Morozov Children's City Clinical Hospital"; 1/9, 4th Dobryninsky proezd, Moscow, 119049, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1648-8683.

Ilya A. Sotnikov — C. Sc. (Med.), Head of Consultative and Diagnostic Center "Morozov Children's City Clinical Hospital"; 1/9, 4th Dobryninsky proezd, Moscow, 119049, Russian Federation.

Aida A. Afanasieva — C. Sc. (Med.), assistant of the Department of Clinical Functional Diagnostics of the Faculty of Additional Professional Education, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117997, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5328-4877.

Yana V. Afanasieva — Academic advisor of the All-Russian Public Organization "Russian Academy of Engineering"; 9, bldn. 4, Gazetny per., Moscow, 125009, Russian Federation.

Roman V. Dushkin — Director for Science and Technologies, LLC "Agency of Artificial Intelligence"; 75b, bldn. 2, Dubninskaya str., Moscow, 127591, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4789-0736.

Contact information: Marina S. Savenkova, e-mail: mpsavenkov@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 05.12.2022.

Revised 28.12.2022.

Accepted 27.01.2023.

ГРОПРИНОСИН®

ИНОЗИН ПРАНОБЕКС, ТАБЛЕТКИ 500 МГ №20, №30, СИРОП ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР 50 МГ/МЛ, 150 МЛ


ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩИЙ ПРЕПАРАТ С ПРОТИВОВИРУСНОЙ АКТИВНОСТЬЮ
ДЛЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ*

БОРЕТСЯ С ВИРУСАМИ
В ЛЮБОЕ ВРЕМЯ ГОДА!



- Создает препятствие для размножения вирусов*
- Активирует противовирусный иммунитет*

✓ БЕЗ
РЕЦЕПТА

 **БЕЗ**
АРОМАТИЗАТОРОВ,
КРАСИТЕЛЕЙ И СПИРТА



- Для детей от 3 лет
- Мерный шприц для более точного дозирования и удобного приема



БОЛЬШЕ
ИНФОРМАЦИИ НА САЙТЕ
GROPINOSIN-RICHTER.RU



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ТАБЛЕТКИ РУ ЛП-№(000277)-(РГ-РУ), СИРОП РУ ЛП №005233, *ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ ГРОПРИНОСИН® И ГРОПРИНОСИН®-РИХТЕР, ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ. ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛНОЙ ИНФОРМАЦИИ ОБРАТИТЕСЬ К ИНСТРУКЦИЯМ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТОВ. РЕКЛАМА. ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА», WWW.GEDEONRICHTER.COM/RU/RU

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-45-49

Особенности желудочковой экстрасистолии на фоне коморбидной патологии у юных спортсменов

Н.С. Черкасов¹, Т.Н. Доронина¹, А.В. Прахов², И.А. Семенова³¹ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России, Астрахань, Россия²ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия³ГБУЗ АО «ОВФД», Астрахань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: установить значение вегетативных нарушений и недифференцированной дисплазии соединительной ткани сердца (НДСТС) при желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у детей, занимающихся спортом.

Материал и методы: в исследование включили 52 мальчика-спортсмена, у которых было впервые выявлено нарушение ритма сердца по типу ЖЭ. Основную группу (n=34) составили дети со средней степенью тяжести ЖЭ при асимпатикотоническом типе синдрома вегетативной дисфункции (СВД) на фоне недифференцированной дисплазии соединительной ткани с преимущественным поражением сердца (НДСТС). В основной группе были выделены две подгруппы: 1-я подгруппа (n=11) — дети с монотопной ЖЭ, не исчезающей при нагрузке; 2-я подгруппа (n=23) — дети с ЖЭ неустойчивого характера, уменьшающейся в вертикальном положении и/или при нагрузке. Группу сравнения (n=18) составили дети с умеренной степенью тяжести ЖЭ на фоне НДСТС без проявлений СВД. Всем пациентам проведено комплексное клинико-лабораторное обследование.

Результаты исследования: у детей из 1-й подгруппы основной группы при холтеровском мониторировании (ХМ) основной ритм определялся как синусовый, с наличием ЖЭ от 9000 до 15 000 в сутки — одиночных или парных. При анализе вариабельности ритма сердца (ВРС) у детей из 1-й подгруппы в большинстве случаев (10 (90,9%)) установлены низкие уровни общей мощности спектра (ТР) ($p < 0,05$) и высокие значения высокочастотного компонента (HF) ($p < 0,05$) по сравнению с показателями у детей из группы сравнения. Также у детей из 1-й подгруппы основной группы установлено значительное уменьшение уровней активности МВ-КФК в сыворотке крови по сравнению с референсными значениями ($p < 0,05$). Развитие ЖЭ у детей 1-й подгруппы основной группы было обусловлено сочетанным воздействием спортивных нагрузок, вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему на фоне НДСТС. У детей 2-й подгруппы основной группы при лабораторном исследовании статистически значимого изменения уровней активности МВ-КФК в сыворотке крови по референсным значениям не установлено ($p > 0,05$). При ХМ у большинства детей 2-й подгруппы основной группы ритм определяли как синусовый, с наличием ЖЭ от 6000 до 9000 в сутки. Изменения параметров ВРС и их спектрограмма в 19 (82,6%) случаях оказались характерными для асимпатикотонии. По сравнению с показателями у детей из группы сравнения ТР была умеренно сниженной ($p > 0,05$), при высоком уровне HF ($p > 0,05$). В группе сравнения у половины детей наблюдали умеренное повышение уровней активности МВ-КФК в сыворотке крови ($p < 0,05$), в остальных случаях их значения существенно не отличались от нормы. При ХМ в большинстве случаев регистрировали синусовый ритм с преимущественно одиночными ЖЭ от 300 до 5000 в сутки. Основные спектральные показатели ВРС и значения показателей на спектрограммах свидетельствовали о достаточной энергообеспеченности организма детей этой группы. Наличие ЖЭ у детей из группы сравнения было обусловлено влиянием спортивных нагрузок на диспластическое сердце.

Заключение: мы выделили варианты течения нарушений ритма сердца у юных спортсменов с различными уровнями энергообеспеченности, характером течения ЖЭ и др. ЖЭ у юных спортсменов имеет устойчивый характер при асимпатикотоническом типе вегетативных нарушений на фоне НДСТС и сопровождается снижением уровня энергообеспеченности организма, и миокарда в частности, а неустойчивый характер ЖЭ наблюдается у спортсменов без существенных нарушений энергетики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: желудочковая экстрасистолия, синдром вегетативной дисфункции, недифференцированная дисплазия соединительной ткани сердца, энергообеспеченность, спортсмены.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Черкасов Н.С., Доронина Т.Н., Прахов А.В., Семенова И.А. Особенности желудочковой экстрасистолии на фоне коморбидной патологии у юных спортсменов. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):45–49. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-45-49.

Characteristics of ventricular extrasystoles co-occurring with comorbidities in young athletes

N.S. Cherkasov¹, T.N. Doronina¹, A.V. Prakhov², I.A. Semenova³¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russian Federation²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation³Yu.I. Filimonov Regional Exercise Therapy Dispensary, Astrakhan, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the role of autonomic disorders and undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) of the heart in children with ventricular extrasystoles (VE) engaged in sports.

Patients and Methods: the study included 52 athlete boys with newly diagnosed cardiac arrhythmia in the form of ventricular extrasystoles. The study group (n=34) consisted of children with moderate VE severity co-existing with asymptotonic type of autonomic dysfunction syndrome (ADS) amid undifferentiated connective tissue dysplasia mostly affecting the heart (UCTDH). The study group was split into two

subgroups: subgroup 1 (n=11) – children with monotopic VE persisting at load and subgroup 2 (n=23) – children with occasionally appearing VE which reduced in the vertical position and/or at load. The control group (n=18) consisted of children with moderate VE amid UCTDH without ADS manifestations. A comprehensive clinical and laboratory assessment was performed in all patients.

Results: on Holter monitoring (HM), in patients of the study group, subgroup 1, a sinus rhythm was recorded with the presence of 9,000–15,000 VE per day (single or paired). The power spectral analysis of heart rate variability (HRV) in the subgroup 1 children demonstrated that in most cases (10 (90.9%)) there were low levels of the total power (TP) ($p<0.05$) and high values of the high-frequency component (HF) ($p<0.05$) as compared to those in the control group children. Also, a significant decrease in creatine phosphokinase-MB activity in the blood serum was found in children of the study group, subgroup 1, as compared to the reference values ($p<0.05$). The VE development in the study group, subgroup 1, children was caused by the combined exposure to sport loads and the autonomic control of cardiovascular function amid UCTDH. In the study group, subgroup 2, children the laboratory testing did not demonstrate any statistically significant changes in creatine phosphokinase-MB activity in the blood serum as compared to the reference values ($p>0.05$). On HM, in most of the subgroup 2 children, a sinus rhythm was recorded with the presence of 6,000–9,000 VE per day. The changes in HRV parameters and their spectrogram in 19 (82.6%) cases were common for asympaticotonic type. As compared to the values in the control group children, TP was slightly lower ($p>0.05$) along with a high HF level ($p>0.05$). A half of the control group children had a moderate increase in creatine phosphokinase-MB activity in the blood serum ($p<0.05$), while in other cases its values did not differ considerably from the normal range.

On HM, in most cases a normal sinus rhythm with usually single EV, 300–5,000 per day, was recorded. The main measurements of the power spectral analysis of HRV and spectrogram indicators suggested that children of this group had sufficient body energy supply. The presence of VE in the control group children was associated with the impact of sport loads on the heart with dysplasia.

Conclusion: the authors have distinguished the clinical variants of heart rhythm disorders in young athletes with different levels of body energy supply, VE patterns, etc. In young athletes, ventricular extrasystoles are characterized by a persisting occurrence in cases with asympaticotonic type of autonomic disorders amid UCTDH. They are associated with a decrease in energy supply of the body, in particular, the myocardial muscle. Occasionally occurring VE were recorded in athletes without significant disturbances in energy supply.

KEYWORDS: ventricular extrasystoles, autonomic dysfunction syndrome, undifferentiated connective tissue dysplasia of the heart, energy supply, athletes.

FOR CITATION: Cherkasov N.S., Doronina T.N., Prakhov A.V., Semenova I.A. Characteristics of ventricular extrasystoles co-occurring with comorbidities in young athletes. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):45–49 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-45-49.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность изучения вегетативных нарушений и недифференцированной дисплазии соединительной ткани сердца (НДСТС) при желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) у детей, занимающихся спортом более 2 лет, обусловлена недостаточной изученностью причин высокой частоты ЖЭ у этой категории детей. Известно, что спортивные нагрузки могут вызывать изменения вегетативной регуляции и энергетического состояния организма, а также метаболизма в миокарде, которые в условиях длительного воздействия способствуют формированию различных нарушений ритма сердца. В частности, возникновение ЖЭ может быть связано с сочетанием указанных факторов и имеющих диспластических изменений в сердечной ткани [1–6].

Общепринятым считается, что у юных спортсменов из вегетативных нарушений преобладает асимпатикотонический тип. Кроме того, дисфункция вегетативной нервной системы часто сочетается с клиническими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ). С современных позиций к синдрому НДСТ со стороны сердца относят пролапсы клапанов, эктопические хорды митрального клапана, аневризмы межпредсердной перегородки, синусов Вальсальвы и др. [2, 4].

Таким образом, важным является установление причинно-следственных связей коморбидных заболеваний, приводящих к возникновению ЖЭ у детей, занимающихся спортом [2, 7], что обосновывает актуальность выбора изучаемой проблемы.

Цель исследования: установить значение вегетативных нарушений и НДСТС при ЖЭ у детей, занимающихся спортом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Во время планового полугодового профилактического осмотра 400 спортсменов в возрасте 8–9 лет (средний возраст $9,0\pm 0,5$ года) в ГБУЗ АО «Областной врачебно-

физкультурный диспансер» им. Ю.И. Филимонова г. Астрахани было впервые выявлено нарушение ритма сердца по типу ЖЭ у 52 мальчиков, которые в течение 2 лет занимались футболом и не имели в анамнезе никаких нарушений ритма сердца, в том числе ЖЭ, не страдали хронической патологией нервной, эндокринной и других систем, а также не перенесли острые респираторные заболевания в течение 2 нед. до обследования.

По степени выраженности ЖЭ были выделены 2 группы детей: основная группа и группа сравнения. Основную группу (n=34) составили дети со средней степенью тяжести ЖЭ при асимпатикотоническом типе синдрома вегетативной дисфункции (СВД) на фоне НДСТ с преимущественным поражением сердца (НДСТС). В дальнейшем при анализе характера ЖЭ в основной группе были выделены две подгруппы: 1-я подгруппа (n=11) – дети с монотопной ЖЭ, не исчезающей при нагрузке; 2-я подгруппа (n=23) – дети с ЖЭ неустойчивого характера, уменьшающейся в вертикальном положении и/или при нагрузке. Средний возраст детей в обеих подгруппах составил $9,0\pm 0,5$ года.

Также была выделена группа сравнения (n=18) с ЖЭ умеренной степени тяжести на фоне НДСТС без проявлений СВД.

При клиническом осмотре проводилась комплексная оценка сердечно-сосудистой системы, а также выявлялись признаки вегетативной дисфункции на основе определения исходного вегетативного тонуса, вегетативной реактивности по общепринятым методам. НДСТ оценивалась по критериям Э.В. Земцовского, с учетом фенотипических признаков, а висцеральные признаки определялись при инструментальном обследовании [2]. Активность МВ-креатинфосфокиназы (МВ-КФК) в сыворотке крови определялась методом иммуноферментного анализа. Кроме того, проводились следующие инструментальные исследования: стандартная электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), холтеровское мониторирование (ХМ) с интерпретацией данных по стандартам.

ЖЭ выявляли клинически, по данным ЭКГ и подтверждали результатами ХМ. Для оценки выраженности вегетативных нарушений и влияния физических нагрузок на организм изучалось состояние спектральных параметров variability ритма сердца (ВРС) в покое и ортоположении (на аппарате «Полиспектр-12Е» фирмы «Нейрософт»).

Анализ результатов исследования выполнен с использованием стандартных методов статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка клиничко-лабораторных и инструментальных данных позволила установить, что в 1-й подгруппе ($n=11$) основной группы СВД с дисфункцией парасимпатического отдела и признаки НДСТС встречались у всех детей. Часто отмечались жалобы на слабость, утомляемость, вялость после занятий в школе и занятий спортом, нарушение сна. Клинически выявлялись периодические «вздохи» у 7 (63,6%), приглушенность и ослабление тонов сердца у 10 (90,9%), мягкий систолический шум на верхушке у 8 (72,7%), синусовая брадиаритмия у 3 (27,3%) детей. НДСТС у 9 (81,81%) школьников проявлялась наличием от 9 до 12 фенотипических признаков. У 2 (18,18%) детей определялись от 6 до 8 внешних признаков. Изолированные висцеральные проявления НДСТС наблюдались у 8 (72,72%) школьников, сочетания 2–3 критериев были единичными.

При лабораторном исследовании у большинства атлетов установлено значительное уменьшение уровней активности МВ-КФК в сыворотке крови (0,061 мккат/л) по сравнению с референтными значениями ($p<0,05$). Это может свидетельствовать о низком уровне энергообеспеченности организма, отражением которого, возможно, является наличие ЖЭ на фоне коморбидности.

На ЭКГ у всех юных спортсменов регистрировалась ЖЭ от 3 и больше в минуту, в то же время у 3 (27,3%) детей выявлена умеренно выраженная синусовая брадиаритмия, а инверсия зубца Т и депрессия сегмента ST в 2 и более прекардиальных отведениях отмечались в 5 (45,5%) случаях.

При ХМ основной ритм определялся как синусовый, с наличием ЖЭ от 9000 до 15 000 в сутки — одиночных или парных, с преобладанием их в ночное время в 10 (90,9%) наблюдениях.

При ЭхоКГ у детей выявлялись следующие нарушения: у 5 (45,5%) — диастолическая дисфункция, у 10 (90,9%) — признаки НДСТС (при этом у 7 (63,6%) выявлялся пролапс трикуспидального клапана); у 10 (90,9%) — эк-

топически расположенные хорды левого желудочка; у 10 (90,9%) — пролапс митрального клапана с регургитацией 1–2-й степени, у 6 (54,5%) — аневризма межпредсердной перегородки. Другие признаки выявлялись реже.

При анализе ВРС у детей из 1-й подгруппы в большинстве (10 (90,9%)) случаев установлены более низкие уровни общей мощности спектра (TP) ($p<0,05$) и более высокие значения высокочастотного компонента (HF) ($p<0,05$) по сравнению с показателями у детей из группы сравнения (см. таблицу).

Изменения ВРС, выявленные в покое, сохранялись или нарастали у 16 (14,7%) человек в ортоположении. Это свидетельствует о преобладании парасимпатического вегетативного влияния на организм юных спортсменов. Оценка спектрограммы и активности МВ-КФК в сыворотке крови, равной 0,061 мккат/л, у этих детей указывает на низкий уровень энергообеспеченности организма, сопровождающийся ЖЭ средней степени тяжести на фоне синдрома вегетативной дисфункции с НДСТС.

Наличие ЖЭ в этой группе коррелирует с проявлениями асимпатикотонии ($k=0,75$) и, в меньшей степени, с висцеральными признаками НДСТС со стороны сердца ($k=0,52$).

Следовательно, развитие ЖЭ у детей 1-й подгруппы основной группы обусловлено сочетанным воздействием спортивных нагрузок, вегетативных влияний на сердечно-сосудистую систему на фоне НДСТС.

У детей во 2-й подгруппе так же, как и в 1-й, отмечались жалобы, характерные для парасимпатического типа вегетативной дисфункции. У 20 (86,95%) спортсменов выявлялись слабость, утомляемость, вялость после физических нагрузок и занятий в школе, нарушение ночного сна. Клинически периодические «вздохи» определялись у 15 (65,2%) детей, приглушенность и ослабление тонов сердца у 17 (73,9%), мягкий систолический шум на верхушке у 10 (43,5%), синусовая брадиаритмия у 11 (47,8%) и эпизодическое снижение артериального давления у 7 (30,43%). НДСТС у 13 (56,52%) детей проявлялась наличием 6–8 внешних признаков, у 7 (30,43%) школьников определялось от 9 до 12 фенотипических признаков. Изолированные фенотипические проявления НДСТС наблюдались у 3 (13,04%) детей.

При лабораторном исследовании статистически значимого изменения уровней активности МВ-КФК (0,079 мккат/л) в сыворотке крови по референтным значениям не установлено ($p>0,05$). Это характеризует относительно стабильный уровень энергообеспеченности сердца.

На ЭКГ у всех детей 2-й подгруппы регистрировалась ЖЭ от 3 и более в минуту, уменьшающаяся в вертикальном по-

Таблица. Спектральные показатели variability ритма сердца у детей, ms^2

Table. Indicators of the power spectral analysis of heart rate variability in children, ms^2

Группа / Group	Показатель / Indicator			
	TP	VLF	HF	LF
1-я подгруппа основной группы / Study group, subgroup 1 ($n=11$)	2240±508*#	946±208*#	910±210*#	640±124*#
2-я подгруппа основной группы / Study group, subgroup 2 ($n=23$)	2750±526	1120±340	790±120	880±145*
Группа сравнения / Control group ($n=18$)	3210±520	1370±410	710±210	718±224

Примечание. * — $p<0,05$, статистическая значимость различий при сравнении показателей 1-й и 2-й подгрупп с группой сравнения; # — $p<0,05$, статистическая значимость различий при сравнении показателей у детей из 1-й и 2-й подгрупп.

Note. * — $p<0,05$, statistically significant differences based on the comparison of the indicators of subgroups 1 and 2 with those of control group. # — $p<0,05$, statistically significant differences based on the comparison of the indicators in children of subgroups 1 and 2.

ложении и/или при нагрузке. В то же время умеренно выраженная синусовая брадиаритмия выявлена у 10 (43,47%) детей, а инверсия зубца Т и депрессия сегмента ST в 2 и более прекардиальных отведениях встречались в единичных случаях.

При ХМ у большинства детей 2-й подгруппы основной ритм определялся как синусовый, с наличием желудочковой эктопической активности в виде ЖЭ от 6000 до 9000 в сутки, преимущественно одиночных, с преобладанием в ночное время.

При ЭхоКГ у 5 (21,73%) детей выявлялась умеренно выраженная диастолическая дисфункция миокарда левого желудочка. Изменения параметров ВРС и их спектрограмма в 19 (82,6%) случаях оказались характерными для асимпатикотонии. ТР была умеренно сниженной ($p > 0,05$), при более высоком уровне HF ($p > 0,05$) по сравнению с показателями у детей из группы сравнения (см. таблицу). В ортоположении параметры ВРС существенно не отклонялись от таковых в группе сравнения. Это указывает на изменение энергообеспеченности организма. Наличие ЖЭ в этой подгруппе коррелирует с выраженностью проявлений асимпатикотонии ($k = 0,55$).

Следовательно, сопоставление данных этих двух подгрупп отражает влияние физических нагрузок на проявление ЖЭ на фоне парасимпатического типа СВД у детей. Обращало на себя внимание, что в 1-й подгруппе, в отличие от 2-й, ЖЭ носила постоянный характер. При этом выявлялась существенная разница в уровнях энергообеспеченности. Низкий уровень ее, проявляющийся активностью МВ-КФК в сыворотке крови и состоянием основных спектральных параметров ВРС, может быть причиной стабильной ЖЭ у юных атлетов 1-й подгруппы. Это важно учитывать в клинической практике.

Результаты обследования детей основной группы сопоставлялись с таковыми в группе сравнения, где у 18 детей, не имеющих клинических признаков синдрома вегетативной дисфункции, отмечалась умеренно выраженная ЖЭ на фоне НДСТС. При этом у них определялась синусовая брадиаритмия в 11 (61,1%) случаях.

Дисплазия соединительной ткани сердца у 10 (55,5%) школьников проявлялась наличием от 9 до 12 фенотипических признаков. У 2 (11,1%) детей определялись от 6 до 8 внешних признаков. Изолированные висцеральные проявления НДСТС определялись у 9 (50,0%), сочетания 2–3 критериев были у 5 (27,8%) пациентов.

При лабораторном исследовании у половины спортсменов установлено умеренное повышение активности МВ-КФК (0,074 мккат/л) в сыворотке крови ($p < 0,05$), в остальных случаях уровень активности МВ-КФК существенно не отличался от нормы. Это связано с состоянием энергообеспеченности сердца и метаболическими изменениями в миокарде.

На ЭКГ у всех детей подтверждалась умеренная ЖЭ, в то же время выявлялась инверсия зубца Т у 7 (38,9%) детей, а депрессия сегмента ST в 2 и более прекардиальных отведениях отмечалась в 9 (50,0%) случаях.

Данные ХМ у большинства юных футболистов свидетельствовали о наличии основного синусового ритма с преимущественно одиночными желудочковыми экстрасистолами от 300 до 5000 в сутки.

По результатам ЭхоКГ сократительная способность миокарда не была изменена, при этом в 11 (61,1%) случаях выявлялись пролапсы митрального и трикуспидального клапанов, а у 16 (88,9%) детей — эктопически расположенные хорды.

Основные спектральные показатели ВРС и значения показателей на спектрограммах свидетельствовали о достаточной энергообеспеченности организма детей группы сравнения (HF 710 ± 210 мс²; VLF 1370 ± 410 мс²). Видимо, наличие ЖЭ у них, прежде всего, обусловлено влиянием спортивных нагрузок на диспластическое сердце.

Таким образом, проведенный анализ факторов в основной группе и группе сравнения позволяет выделить варианты течения нарушений ритма сердца у юных спортсменов — с различными уровнями энергообеспеченности, характером течения ЖЭ и др.

Проявления ЖЭ могут быть обусловлены спортивными нагрузками, поддерживаться парасимпатическим влиянием на сердце на фоне висцеральных признаков НДСТС. При сопоставлении спектральных параметров ВРС в подгруппах основной группы выявлены более выраженные изменения в 1-й подгруппе ($p < 0,05$). Эти данные и уровни активности МВ-КФК характеризуют различную степень энергообеспеченности организма юных спортсменов и способствуют развитию ЖЭ.

Известно, что у юных спортсменов сложно определить, с чем связано возникновение ЖЭ — со спортивными нагрузками, наличием вегетативной дистонии, диспластическими нарушениями в сердце или сочетанным воздействием этих факторов. Логично предположить, что развитие ее может быть обусловлено влиянием коморбидных заболеваний на фоне физических нагрузок. Нами установлено, что перегрузки, связанные со спортом, могут определять особенности нарушений ритма сердца, в частности ЖЭ.

Среди патологических факторов определенное значение имеют вегетативные нарушения. При этом ваготоническое воздействие на сердце может способствовать снижению энергообеспеченности миокарда и усугублять характер ЖЭ у юных спортсменов.

Некоторые авторы считают, что висцеральные признаки НДСТС (клапанные дисфункции, эктопические хорды и др.) также оказывают существенное влияние на развитие ЖЭ. Нами установлено, что диспластические нарушения в сердце могут осложнять течение экстрасистолических нарушений ритма сердца у юных спортсменов.

Удалось доказать, что стабильные желудочковые экстрасистолы часто встречаются на фоне снижения показателей энергообеспеченности сердца: параметров ВРС, в сочетании с уменьшением активности МВ-КФК в сыворотке крови. В то же время при повышенных или неизменных уровнях энергетики организма желудочковые экстрасистолы носят нестабильный характер.

Изучение уровней активности МВ-КФК в сыворотке крови и основных спектральных параметров ВРС позволяет оценивать состояние энергетики сердца у юных спортсменов и определять характер ЖЭ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами установлено значение вегетативных нарушений и недифференцированной дисплазии сердца при ЖЭ у детей, занимающихся спортом. При этом определена существенная роль асимпатикотонии в осложнении характера течения экстрасистолических нарушений ритма сердца. Недифференцированные диспластические изменения в сердце, преимущественно в сочетании с СВД, на фоне значительных физических нагрузок могут спо-

способствовать увеличению степени выраженности эктопии у юных футболистов.

Показано, что ЖЭ у детей, занимающихся спортом, имеет устойчивый характер при асимпатикотоническом типе вегетативных нарушений на фоне НДСТС и сопровождается снижением уровня энергообеспеченности организма, и миокарда в частности, а неустойчивый ее характер наблюдается у спортсменов без существенных нарушений энергетики.

Таким образом, определение общей мощности спектра и основных параметров ВРС в сочетании с уменьшением активности МВ-КФК сыворотки крови дает возможность оценивать энергетическое состояние у юных футболистов, а также объективно отражать значение коморбидности вегетативных нарушений и диспластических проявлений в сердце при ЖЭ у детей, занимающихся спортом.

Литература

1. Дегтярева Е.А. Сердце и спорт у детей и подростков. Проблемы взаимодействия. М., 2011.
2. Земцовский Э.В. Соединительнотканная дисплазия сердца. СПб., 2000.
3. Факторы риска и заболевания сердечно-сосудистой системы у спортсменов. Под ред. Василенко В.С. СПб.: Спецлит; 2016.
4. Шарыкин А.С., Бадтиева В.А., Павлова В.И. Спортивная кардиология. Руководство для кардиологов, педиатров, врачей функциональной диагностики и спортивной медицины, тренеров. М.: ИКАР; 2017.
5. Черкасов Н.С., Доронина Т.Н. Аритмология детского возраста: монография. Астрахань: Изд-во Астраханского ГМУ; 2016.
6. Basso C., Carturan E., Corrado D., Thiene G. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiol Clin.* 2007;25(3):423–429, vi. DOI: 10.1016/j.ccl.2007.08.008.
7. Chercasov N.S., Doronina T.N., Prakhov A.V. The significance of determination the body's energy supply before and after competition among young athletes. *Archiv euromedica.* 2019;9(1):146–148.

References

1. Degtyareva Ye.A. Heart and sport in children and adolescents. Interaction problems. M., 2011 (in Russ.).
2. Zemtsovskiy E.V. Connective tissue dysplasia of the heart. SPb., 2000 (in Russ.).
3. Risk factors and diseases of the cardiovascular system in athletes. Vasilenko V.S., ed. SPb.: Spetslit; 2016 (in Russ.).
4. Sharykin A.S., Badtiyeva V.A., Pavlova V.I. Sports cardiology. Guide for cardiologists, pediatricians, doctors of functional diagnostics and sports medicine, trainers. M.: IKAR; 2017 (in Russ.).
5. Cherkasov N.S., Doronina T.N. Arrhythmology of childhood: monograph. Astrakhan: Izd-vo Astrakhanskogo GMU; 2016 (in Russ.).
6. Basso C., Carturan E., Corrado D., Thiene G. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management, and recommendations for sport activity. *Cardiol Clin.* 2007;25(3):423–429, vi. DOI: 10.1016/j.ccl.2007.08.008.
7. Chercasov N.S., Doronina T.N., Prakhov A.V. The significance of determination the body's energy supply before and after competition among young athletes. *Archiv euromedica.* 2019;9(1):146–148.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Черкасов Николай Степанович — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом ПДО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-9532-5446.

Доронина Татьяна Николаевна — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии с курсом ПДО ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России; 414000, Россия, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121; ORCID iD 0000-0001-7353-3615.

Прахов Андрей Валерьевич — д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; ORCID iD 0000-0002-7978-3831.

Семенова Ирина Анатольевна — главный врач ГБУЗ АО «ОВФД»; 414056, Россия, г. Астрахань, ул. Татищева, д. 56Б; ORCID iD 0000-0002-3136-2595.

Контактная информация: Доронина Татьяна Николаевна, e-mail: tanadoronina@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.11.2022.

Поступила после рецензирования 15.12.2022.

Принята в печать 19.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Nikolay S. Cherkasov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the Course of Professional Additional Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9532-5446.

Tatyana N. Doronina — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics with the Course of Professional Additional Education, Astrakhan State Medical University; 121, Bakinskaya str., Astrakhan, 414000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7353-3615.

Andrey V. Prakhov — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Hospital Pediatrics, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky sq., Nizhny Novgorod, 603005, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7978-3831.

Irina A. Semenova — Chief Doctor, Yu.I. Filimonov Regional Exercise Therapy Dispensary, 56B, Tatishchev str., Astrakhan, 414056, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3136-2595.

Contact information: Tatyana N. Doronina, e-mail: tanadoronina@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 23.11.2022.

Revised 15.12.2022.

Accepted 19.01.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59

Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии

А.Л. Заплатников¹, А.А. Гирина², Е.И. Бурцева³, И.В. Леписева⁴, И.Д. Майкова⁵,
В.И. Свинцицкая¹, М.В. Лешик¹, Н.В. Короид⁵, Н.Ф. Дубовец⁵

¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

²БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

³Институт вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России, Москва, Россия

⁴ГБУЗ «ДРБ», Петрозаводск, Россия

⁵ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросам иммунотерапии и иммунопрофилактики острых, рекуррентных и рецидивирующих инфекций (РРИ) органов дыхания у детей. Отмечена высокая эффективность активной специфической иммунопрофилактики против гриппа, пневмококковой и Hib-инфекции. Подчеркивается, что использование комбинированной иммунопрофилактики (вакцинация + неспецифические иммунопрофилактические средства) позволяет добиться максимального превентивного эффекта, особенно у детей с РРИ респираторного тракта. Обсуждаются вопросы механизма действия, лечебно-профилактической эффективности, а также переносимости и безопасности топических бактериальных лизатов (БЛ) в педиатрической практике. Рассмотрено патогенетическое обоснование применения топического БЛ ИРС 19 при профилактике и лечении острых, рекуррентных и рецидивирующих инфекций респираторного тракта у детей. Отмечено положительное влияние топического БЛ Имудон на течение инфекционно-воспалительных заболеваний ротоглотки, а также его профилактический эффект. Подчеркивается хорошая переносимость топических БЛ при использовании в педиатрической практике. Принимая во внимание то обстоятельство, что максимального превентивного эффекта по снижению ОРВИ у детей с РРИ органов дыхания можно достичь, используя комбинированную иммунизацию, в качестве неспецифического иммунопрофилактического средства с успехом могут быть использованы топические БЛ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вакцинация, грипп, дети, иммунитет, иммунотерапия, иммунопрофилактика, острые респираторные инфекции, рекуррентные респираторные инфекции, рецидивирующие заболевания органов дыхания, топические бактериальные лизаты, тренированный иммунитет, часто болеющие дети.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Острые, рекуррентные и рецидивирующие инфекции респираторного тракта у детей: вопросы иммунопрофилактики и иммунотерапии. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):50–59. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.

Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy

A.L. Zaplatnikov¹, A.A. Girina², E.I. Burtseva³, I.V. Lepiseva⁴, I.D. Maykova⁵,
V.I. Svintsitskaya¹, M.V. Leshik¹, N.V. Koroid⁵, N.F. Dubovets⁵

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow Russian Federation

²Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russian Federation

³D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology, Moscow, Russian Federation

⁴Children's Republican Hospital, Petrozavodsk, Russian Federation

⁵Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The article is focused on the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy of acute, recurrent and repeat respiratory infections in children. The authors underscore the high efficacy of active specific immunoprophylaxis against influenza virus, pneumococcal and Hib-infections. They emphasize that the use of combined immunoprophylaxis (vaccine + non-specific immunoprophylactic agents) is effective for achieving the maximal preventive effect, especially in children with recurrent and repeat respiratory infections. The article elucidates such issues as the mode of action and the efficacy of therapy and prevention, as well as the tolerability and safety of topical bacterial lysates in pediatric practice. It also reviews the pathogenetic rationale of using topical bacterial lysate IRS 19 in the prevention and treatment of acute, recurrent and repeat respiratory infections in children. The authors highlight the beneficial therapeutic effects of topical bacterial lysate Imudon on the clinical course of infectious and inflammatory oropharyngeal diseases and its preventive action. The authors outline the good tolerability of topical bacterial lysates used in pediatric practice. Taking into consideration that achievement of the most effective prevention of acute respiratory

infections (ARI) in children with recurrent and repeat respiratory infections is possible via combination of immunizations, whereas topical bacterial lysates can be applied successfully as non-specific immunoprophylactic agents.

KEYWORDS: vaccination, influenza, children, immunity, immunotherapy, immunoprophylaxis, acute respiratory infections, recurrent respiratory infections, repeat respiratory infections, topical bacterial lysates, trained immunity, frequently ill children.

FOR CITATION: Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I. et al. Acute, recurrent and repeat respiratory infections in children: the issues of immunoprophylaxis and immunotherapy. *Russian Journal of Woman and Child Health*. 2023;6(1):50–59 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-50-59.

ВВЕДЕНИЕ

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) являются наиболее распространенными инфекционными заболеваниями в человеческой популяции [1–3]. При этом наибольшую остроту проблема высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями (ОРИ) приобретает у детей с рекуррентными и рецидивирующими инфекциями (РПИ) органов дыхания, что обусловлено не только медицинскими (более тяжелое течение и частые бактериальные осложнения, требующие назначения антибиотиков, риск хронизации и др.), но и социально-педагогическими (снижение успеваемости и необходимость реадaptации к коллективу из-за частых пропусков занятий, психоэмоциональный дискомфорт в семье и др.) и экономических проблемами [4–6]. Особо следует подчеркнуть, что последние касаются как каждой семьи (упущенная выгода родителей из-за частых больничных листов по уходу за ребенком, дополнительные затраты на лечение и реабилитацию), так и государства в целом, так как в структуре экономических потерь, обусловленных заболеваемостью, ОРИ по-прежнему занимают ведущие позиции [1–3].

ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ВИРУСНЫЕ ИНФЕКЦИИ И ГРИПП В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

В первый год пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 было отмечено сокращение заболеваемости ОРИ у детей, что привело к снижению внимания к данной проблеме у родителей и части врачей-педиатров. Однако необходимо понимать, что снижение заболеваемости ОРИ у детей в этот период было обусловлено не улучшением здоровья детей и повышением их резистентности к возбудителям сезонных ОРИ, а целым рядом противоэпидемических мероприятий: строгой изоляции больных и контактных до получения отрицательных результатов на SARS-CoV-2, строгого соблюдения режимных мероприятий, максимального сокращения числа контактов, использования индивидуальных средств защиты, прекращения посещения детских дошкольных учреждений, дистанционного обучения школьников и т. д. Особо необходимо отметить, что эксперты предупреждали о том, что в период пандемии COVID-19 возбудители ОРВИ, хотя и с определенными особенностями, но продолжают циркулировать, поэтому, как только будут сниматься ограничительные меры, возможен подъем заболеваемости сезонными респираторными инфекциями [7–11]. В этом плане представляет особый интерес анализ вирусологического мониторинга возбудителей ОРВИ в предпандемический (доковидный) период (2018–2019 гг.), а также в сезонах 2019–2020 гг. (начало пандемии COVID-19) и 2020–2021 гг., который позволил выявить целый ряд особенностей [7, 8]. Так, если в сезоне 2018–2019 гг. в структуре ОРВИ ведущими возбудителями являлись вирусы гриппа, риновирусы

и респираторно-синцитиальные вирусы (РС-вирусы), то в период сезонов 2019–2020 гг. и 2020–2021 гг. SARS-CoV-2 существенно повлиял на активность циркуляции возбудителей ОРВИ. В целом установлено, что в период появления SARS-CoV-2 (2019–2020 гг.) отмечалось снижение активности вирусов парагриппа, аденовирусов, риновирусов и метапневмовирусов. При этом, если в 2019–2020 гг. в тройке ведущих возбудителей ОРВИ помимо SARS-CoV-2 еще были вирусы гриппа и риновирусы, то в 2020–2021 гг. основным возбудителем безоговорочно стал SARS-CoV-2, а риновирусы и вирусы парагриппа выявлялись значительно реже. Отмечено также, что в период 2019–2020 гг. и 2020–2021 гг. «респираторных» сезонов также снижалась активность РС-вирусов. Особо следует отметить, что в сезоне 2020–2021 гг. SARS-CoV-2 практически полностью вытеснил из циркуляции вирусы гриппа. В то же время было отмечено необычное смещение периода максимальной активности РС-вирусов с осенне-зимнего на весенний период с пиком заболеваемости на 20-й неделе 2021 г. [12]. При этом, несмотря на снижение активности вирусов гриппа в первый год пандемии COVID-19, Всемирная организация здравоохранения и Министерство здравоохранения РФ настоятельно рекомендовали продолжить активную работу по привлечению населения к вакцинации против гриппа, подчеркивая, что достижение позитивного результата иммунизации возможно только при высоком уровне охвата прививками: не менее 60% среди всего населения и 75% в группах риска [13]. И если в предшествующие сезоны (2020–2021 гг. и 2021–2022 гг.) благодаря работе Минздрава России и Роспотребнадзора в нашей стране удавалось достичь необходимого уровня вакцинации, то в текущем эпидемическом сезоне против гриппа было вакцинировано только 52% населения РФ [14]. Среди основных причин отказа от прививок следует отметить имеющий место у определенной части общества «прививочный нигилизм» [15]. При этом следует обратить особое внимание, что у детей грипп не только имеет риск тяжелого течения, но и может закончиться неблагоприятным исходом. На рисунке 1 представлены данные о количестве летальных исходов от гриппа у детей в США в период с 2018 по 2022 г. [16].

При этом авторы подчеркивают, что истинное значение данных показателей, вероятнее всего, существенно выше, так как в официальные данные включаются только те случаи, когда достоверно верифицирована гриппозная этиология заболевания. Следует обратить внимание на то, что снижение активности SARS-CoV-2 в 2022 г. сопровождалось существенным повышением заболеваемости гриппом и, как следствие, увеличением числа неблагоприятных исходов при гриппе как среди совокупного населения, так и в детской популяции [16]. При этом летальные исходы и тяжелые формы заболевания, как правило, имеют место преимущественно у непривитых пациентов. Наши данные так-

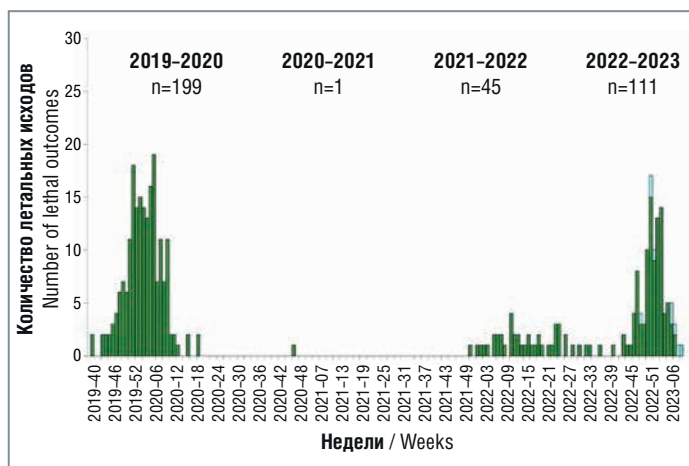


Рис. 1. Грипп-ассоциированные летальные исходы у детей (эпид. сезоны с 2019–2020 по 2022–2023, США) [16]

Fig. 1. Influenza-associated lethal outcomes in children (epidemic seasons from 2019–2020 to 2022–2023, the U.S.) [16]

же свидетельствуют о том, что тяжелые формы гриппа значительно чаще встречаются у непривитых — среди детей с лабораторно подтвержденным гриппом, госпитализированных по тяжести состояния, только 6,9% были вакцинированы против гриппа. При этом основной причиной низкого уровня вакцинации этих детей являлся отказ их родителей от иммунизации [12].

В то же время в тех случаях, когда прививочная работа проводится планомерно, с активным подключением родителей, общественности и средств массовой информации, возможно переломить родительский «прививочный нигилизм» и достичь необходимого уровня охвата прививками, даже в период пандемии. Так, ранее нами было показано, что благодаря проведенной работе в г. Ханты-Мансийске в 2020 г. был обеспечен 100% охват иммунизацией детей против гриппа. При этом не меньшее внимание уделялось и другим прививкам в рамках Национального календаря профилактических прививок, в том числе и против пневмококковой инфекции: так, в 2020 г. вакцинация и ревакцинация детей против пневмококковой инфекции были выполнены в полном объеме [12]. Следует подчеркнуть, что снижению заболеваемости ОРИ у детей раннего возраста и из групп риска, помимо вакцинации против гриппа и пневмококковой инфекции, способствует и иммунизация против Hib-инфекции, которая позволяет предотвратить развитие данных инфекций и уменьшить частоту тяжелых и осложненных форм заболеваний. На сегодняшний день имеются убедительные данные, свидетельствующие о том, что одним из важнейших путей снижения у детей инфекционной, в том числе и респираторной, заболеваемости является активная специфическая иммунопрофилактика [17, 18]. Однако, учитывая ограниченные возможности вакцинации против ОРИ (грипп, пневмококковая и Hib-инфекции), для снижения респираторной заболеваемости у детей используются неспецифические иммунопрофилактические лекарственные средства (иммуномодуляторы). Наиболее высоким уровнем эффективности и безопасностью среди иммуномодуляторов с позиций доказательной медицины характеризуются бактериальные лизаты (БЛ), к которым относятся препараты для системного (ОМ-85 и др.) и для местного (ИРС 19, Имудон и др.) применения [19–44].

БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ЛИЗАТЫ: МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ (СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ)

Традиционные представления о механизме действия БЛ и, соответственно, лечебно-профилактической эффективности указанных препаратов основаны на их доказанном позитивном влиянии на врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Следует подчеркнуть, что имеется достаточный объем убедительных данных, свидетельствующих о том, что иммуномодулирующий эффект БЛ обусловлен входящими в их состав антигенами, а также неантигенными компонентами клеточной стенки бактерий (липополисахариды, протеогликаны), оставшимися неповрежденными после технологического бактериолиза. При этом было установлено, что антигены, входящие в состав препаратов, положительно влияют на выработку антител, преимущественно в системе местного иммунитета, а фрагменты клеточной стенки бактерий стимулируют фагоцитоз, повышают продукцию интерферона, лизоцима и других биологически активных веществ [19–27].

В последние десятилетия представления о фармакодинамике БЛ существенно расширились благодаря открытию более тонких механизмов распознавания иммунитетом различных микроорганизмов. Так, были расшифрованы процессы взаимодействия клеток врожденного иммунитета с консервативными молекулами клеточной стенки бактерий, которые не обладают антигенными свойствами, но являются патоген-ассоциированными молекулярными паттернами — PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns). Оказалось, что липополисахариды и протеогликаны клеточной стенки бактерий относятся к PAMP-молекулам. При этом было доказано, что указанные PAMP-молекулы распознаются циркулирующими в кровотоке нейтрофилами и моноцитами, а также тканевыми макрофагами. Особо следует отметить, что это распознавание является строго специфичным и обусловлено особыми рецепторами, находящимися на поверхности нейтрофилов, моноцитов и тканевых макрофагов. Указанные рецепторы относятся к толл-подобным рецепторам (Toll-Like Receptors, TLR). При этом отмечена строгая специфичность TLR к определенным структурам клеточной стенки бактерий. Так установлено, что TLR-2 комплементарны протеогликанам, а TLR-4 — липополисахаридам. Взаимодействие TLR нейтрофилов, моноцитов и тканевых макрофагов с протеогликанами и липополисахаридами бактериальной стенки является иницирующим в процессе обнаружения чужеродных структур (т. е. бактерий) в организме. Это распознавание не связано с антигенными структурами бактерий, поэтому является универсальным и направлено на активацию врожденного иммунитета и созревание дендритных клеток. В результате происходит стимуляция фагоцитоза и активация натуральных киллеров, что сопровождается повышением продукции различных цитокинов (интерлейкин (ИЛ) 2, ИЛ-10, ИЛ-12, интерфероны) [25–33].

Благодаря потенцированию функциональной активности натуральных киллеров и увеличению продукции интерферона создаются условия для торможения репликации вирусов в случае их поступления в организм. В свою очередь, повышение эффективности фагоцитоза препятствует размножению и распространению бактерий, а возрастание продукции указанных выше цитокинов способствует подключению адаптивного иммунитета к процессу иммунного реагирования. Так, отмечено, что на

фоне применения БЛ одновременно с активацией механизмов врожденного иммунитета на дендритных клетках возрастает экспрессия костимулирующих молекул, а на лимфоцитах повышается чувствительность рецептора к ИЛ-2. Все это инициирует презентацию бактериальных антигенов Т- и В-лимфоцитам. Благодаря этому клоны тех Т- и В-лимфоцитов, рецепторы которых комплементарны антигенам, начинают активно дифференцироваться, что является отражением старта адаптивного иммунного ответа на распознанные антигены (формирование приобретенного иммунитета). В результате этого В-лимфоциты, рецепторы которых комплементарны бактериальным антигенам, содержащимся в БЛ, дифференцируются до плазмочитов, которые начинают продуцировать антитела к распознанным антигенам [25–33].

В дальнейшем, после уточнения роли мурамил-дипептида (МП) — основной структурной единицы протеогликанов бактериальной стенки — наше понимание механизмов иммуномодулирующего действия БЛ существенно расширилось. Так, было установлено, что рецептором для МП является лейкоцитарный внутриклеточный белок NOD2 (Nucleotide-binding Oligomerization Domain containing 2). Взаимодействие МП с NOD2 приводит к активации универсального фактора транскрипции NF- κ B (Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), контролирующего экспрессию генов иммунного ответа и апоптоза, а также активирующего белок 1 (Activating Protein-1, AP-1), играющего важную роль в клеточной пролиферации, и регуляторных факторов интерферона 5 и 7 (Interferon Regulatory Factor, IRF5, IRF7). Кроме этого, усиливается экспрессия генов ИЛ (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18), фактора некроза опухоли и интерферона α/β . Высказывается предположение, что именно за счет этого сохраняется протективный противовирусный эффект после окончания курса приема БЛ [33–36].

Еще одним из возможных механизмов длительного сохранения профилактического эффекта БЛ после отмены препаратов является активно изучаемый в настоящее время феномен тренированного иммунитета. Предполагается, что в основе тренированного иммунитета лежит эпигенетическая модификация, которая отмечается в клетках врожденного иммунитета (моноциты, натуральные киллеры, тканевые макрофаги) при их взаимодействии с РАРМ-молекулами, содержащимися в БЛ. Установлено, что при эпигенетической модификации отмечается усиление экспрессии определенных генов, которое не связано с нарушениями последовательности нуклеотидов в ДНК. При этом в формировании эпигенетической модификации обсуждается роль NOD-рецепторов, распознающих МП — центральную структуру РАРМ-молекул клеточной стенки бактерий. В процессе взаимодействия NOD-рецепторов и РАРМ-молекул, содержащихся в БЛ, в клетках врожденного иммунитета происходит активация транскрипционных факторов (NF- κ B и др.). Это сопровождается активацией эпигенетических ферментов и метаболическим репрограммированием моноцитов, натуральных киллеров и тканевых макрофагов, результатом которого является модификация гистонов и ремоделирование хроматина. Благодаря этому укладка нитей ДНК в гистонах становится менее плотной, что увеличивает доступность эпигенетических энзимов к определенным фрагментам ДНК. Это способствует более быстрой и выраженной экспрессии генов, отвечающих за активацию факторов врожденного иммунитета, в случае

проникновения возбудителей в организм в последующие периоды после окончания курса приема БЛ [37, 38].

Таким образом, лечебно-профилактическая эффективность БЛ обусловлена их комбинированным иммуномодулирующим механизмом действия, связанным с одновременной активацией врожденного и адаптивного иммунитета. При этом длительное сохранение позитивного влияния БЛ на состояние врожденного иммунитета после окончания лечения становится более понятным с учетом расшифровки тонких механизмов БЛ на молекулярном уровне (взаимодействие РАРМ-молекул с NOD-рецепторами, приводящее к активации факторов транскрипции и эпигенетической модификации, способствующих формированию тренированного иммунитета) [32–38].

ТОПИЧЕСКИЕ БЛ ПРИ ОСТРЫХ, РЕКУРРЕНТНЫХ И РЕЦИДИВИРУЮЩИХ ИНФЕКЦИЯХ РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА: ЛЕЧЕБНО-ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ПЕДИАТРИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

К топическим БЛ относятся такие препараты, как ИРС 19 и Имудон [39, 40]. При этом О.В. Калюжин [27], обсуждая клинко-иммунологическую эффективность указанных топических БЛ, обращает внимание на особенности их механизма действия. Автор подчеркивает, что главной ареной их фармакологических эффектов является зона первичного контакта со слизистой верхних дыхательных путей (слизистая носа — для ИРС 19, слизистая ротоглотки — для Имудона). Благодаря этому место непосредственного воздействия препарата на слизистую становится мишенью миграции В-лимфоцитов, распознающих бактериальные антигены, представленные в БЛ, после окончательной дифференцировки В-лимфоцитов в плазмочиты. Именно это определяет повышение продукции специфических антител в системе местного иммунитета, особенно в местах первичного взаимодействия препарата со слизистой («эффект хоминга») и обуславливает высокую лечебно-профилактическую эффективность топических БЛ.

Эффективность топических БЛ убедительно подтверждена многолетней клинической практикой и результатами клинических исследований, свидетельствующими о достоверном снижении заболеваемости ОРВИ, частоты рекуррентных и уменьшении обострений рецидивирующих заболеваний респираторного тракта [27, 31, 32, 41–54]. Для оценки лечебно-профилактической эффективности анализируемых топических БЛ предлагаем отдельно охарактеризовать каждый из них, а также рассмотреть результаты клинических исследований, в которых проводилось изучение переносимости и эффективности каждого из этих препаратов.

Топический БЛ ИРС 19 выпускается в виде спрея для интраназального применения и содержит смесь лизатов таких бактерий, как *Streptococcus pneumoniae, type I*; *Streptococcus pneumoniae, type II*; *Streptococcus pneumoniae, type III*; *Streptococcus pneumoniae, type V*; *Streptococcus pneumoniae, type VIII*; *Streptococcus pneumoniae, type XII*; *Haemophilus influenzae, type B*; *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*; *Staphylococcus aureus ss aureus*; *Acinetobacter calcoaceticus*; *Moraxella catarrhalis*; *Neisseria subflava*; *Neisseria perflava*; *Streptococcus pyogenes group A*; *Streptococcus dysgalactiae group C*; *Enterococcus faecium*; *Enterococcus faecalis*; *Streptococcus group G*. Показаниями

к назначению препарата ИРС 19 являются лечение острых и хронических и профилактика хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов. Препарат разрешен к применению у детей начиная с 3-месячного возраста. Противопоказаниями являются повышенная чувствительность к препарату или его компонентам, а также аутоиммунные заболевания [39].

Эффективность, хорошая переносимость и благоприятный профиль безопасности препарата ИРС 19 были продемонстрированы в ряде отечественных и зарубежных клинических исследований [41–50]. Наш опыт применения препарата ИРС 19 подтверждает результаты исследований, проведенных другими авторами. В открытом контролируемом рандомизированном исследовании нами была изучена клинико-иммунологическая эффективность топического БЛ ИРС 19 у 50 детей (возраст от 3,5 года до 5 лет) с РРИ, посещающих дошкольный организованный коллектив [47]. Основную группу составили 22 ребенка, которым кроме стандартных общеукрепляющих мероприятий был назначен препарат ИРС 19 (продолжительность курса 2 нед., режим дозирования соответствовал инструкции по медицинскому применению [39]). В группе сравнения (n=28) использовали только общие оздоровительные мероприятия. Установлено, что применение препарата ИРС 19 приводило к существенному повышению индуцированной продукции интерферона α (ИФН- α). При этом в основной группе восстановление способности лейкоцитов к адекватному синтезу ИФН- α было отмечено у 66,7% детей (средние геометрические титры ИФН- α 5,3 log₂, концентрация 57,7 МЕ/мл), в то время как в группе сравнения — только у 33,3% (средние геометрические титры ИФН- α 3,2 log₂, концентрация 14,6 МЕ/мл) (p<0,05).

Особо следует подчеркнуть, что выявленная у детей положительная иммунологическая динамика на фоне применения ИРС 19 сопровождалась длительным терапевтическим эффектом. Мониторинг за исследуемыми пациентами в течение 15 мес. позволил установить, что частота ОРИ в течение одного года после окончания лечения снизилась почти в 2 раза — на 42,6% в основной группе и на 14,8% в группе сравнения (p<0,05). При этом снижение заболеваемости ОРИ сопровождалось значительным уменьшением рецидивов хронических заболеваний носоглотки и сокращением использования антибиотиков. Особо необходимо отметить, что максимально выраженные межгрупповые различия заболеваемости ОРИ имели место в течение первых трех месяцев наблюдения. Таким образом, можно сделать вывод о том, что максимальный профилактический эффект препарата сохраняется как минимум в течение трех месяцев после применения. Так, в этот период дети, получавшие ИРС 19, болели ОРИ в 1,86 раза реже по сравнению с детьми из группы сравнения (p<0,05). Следует обратить внимание, что у детей основной группы за счет снижения частоты ОРИ сокращалось и число пропусков посещения детского коллектива — посещаемость в 1-й год мониторинга возросла на 43,8% по сравнению с исходным периодом. В группе же сравнения посещаемость детского коллектива увеличилась лишь на 16,9% (p<0,05). Анализ результатов применения препарата позволил сделать вывод о его хорошей переносимости и отсутствии в ходе исследования побочных эффектов и нежелательных явлений (НЯ) [47].

Далее в открытом рандомизированном контролируемом исследовании мы изучали профилактическую эффек-

тивность препарата ИРС 19 у детей дошкольного возраста с РРИ верхних дыхательных путей в условиях формирования нового организованного коллектива, используя препарат в качестве средства для экстренной иммунопрофилактики [48]. Препарат назначали с момента заезда детей в пульмонологический санаторий, все дети (n=41, возраст от 3 до 6 лет) находились на санаторном оздоровлении. Дети основной группы (n=24) с момента поступления в санаторий в качестве экстренной иммунопрофилактики на протяжении двух недель принимали ИРС 19 согласно инструкции по медицинскому применению [39]. Установлено, что применение ИРС 19 сопровождалось снижением заболеваемости ОРИ и способствовало существенному уменьшению частоты обострений хронических очагов инфекции в носоглотке, уменьшая необходимость использования системных антибиотиков. Так, за время пребывания в санатории эпизоды ОРИ у детей основной группы имели место только в 22,0% случаев, тогда как в группе сравнения — в 41,1% (индекс эпидемиологической эффективности ИРС 19 равен 1,87, коэффициент эпидемиологической эффективности — 46,3%) (p<0,05). Во всех случаях препарат переносился хорошо, побочных эффектов и НЯ отмечено не было [48]. Применение препарата ИРС 19 в качестве средства экстренной иммунопрофилактики у детей с РРИ в период адаптации к новому коллективу позволило не только существенно снизить заболеваемость ОРИ и частоту обострений хронических заболеваний ЛОР-органов, но и повысить уровень реализации восстановительного лечения (программа санаторной реабилитации в полном объеме была реализована у 87,5% детей из основной группы против 64,7% детей из контрольной группы, p<0,05). Таким образом, проведенные нами исследования и результаты, полученные другими авторами, свидетельствуют о высокой лечебно-профилактической эффективности и хорошей переносимости БЛ ИРС 19 у часто болеющих детей, а также у пациентов с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями верхних дыхательных путей и бронхов [27, 31, 32, 41–50].

К топическим БЛ относится также препарат Имудон, который выпускается в виде таблеток для рассасывания и содержит смесь лизатов *Lactobacillus johnsonii*, *Lactobacillus helveticus*, *Lactobacillus delbrueckii ss lactis*, *Lactobacillus fermentum*, *Streptococcus pyogenes* *groupe A*, *Enterococcus faecium*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus gordonii*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae*, *Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Fusobacterium nucleatum ss fusiforme*, *Candida albicans*. Топический БЛ Имудон разрешен для применения у детей с трехлетнего возраста. Показаниями к назначению препарата Имудон являются лечение и профилактика заболеваний ротоглотки (тонзиллит, фарингит, стоматит, глоссит, гингивит, парадонтит, парадонтоз и др.), а также предоперационная подготовка и послеоперационный период после тонзилэктомии. Противопоказаниями к использованию топического БЛ Имудон являются повышенная чувствительность к препарату или его компонентам в анамнезе, аутоиммунные заболевания [40]. О.В. Калужин [27] отметил, что включение в состав препарата Имудон лизатов бактерий рода *Lactobacillus*, вероятно, потенцирует противовоспалительные эффекты препарата, а добавление к ним фрагментов клеточной стенки разрушенных *C. albicans* способно потенцировать стимулирующее

действие противoinфекционного врожденного иммунного ответа [27].

Теоретические предположения подтверждаются результатами клинических исследований, свидетельствующих о том, что применение препарата Имудон сопровождается положительным клиническим эффектом (как лечебным, так и профилактическим) при различных инфекционно-воспалительных заболеваниях ротоглотки [51–54].

Так, Л.А. Лучихин и соавт. [51] показали, что назначение топического БЛ Имудон способствует более быстрому купированию болевого синдрома и других воспалительных проявлений при тонзиллофарингите. В свою очередь, Т.И. Гарашенко и соавт. [52] изучали влияние препарата Имудон на течение хронического тонзиллита у 48 детей в возрасте от 5 до 10 лет, из которых у 42% отмечалась гипертрофия небных миндалин 3-й степени. Было установлено, что после проведенного лечения имело место значительное улучшение микробного пейзажа слизистой ротоглотки, выражающееся в снижении степени обсемененности такими возбудителями, как, например, *S. aureus*, *C. albicans*. На фоне терапии было достигнуто существенное (в 3 раза) снижение частоты контаминации слизистых *S. pyogenes* [52].

Т.И. Гарашенко и соавт. [52] отметили позитивное влияние топического БЛ Имудон на микробный пейзаж ротоглотки, выражающееся в уменьшении носительства *S. pyogenes* у детей с хроническим тонзиллитом, что впоследствии могло снизить потребность в хирургическом лечении и позволить сохранить лимфоидную ткань у таких детей. Количество детей с гипертрофией небных миндалин 3-й степени сократилось в 2,5 раза. В целом отмечалось существенное уменьшение числа рецидивов заболевания и эпизодов ОРВИ. Авторы отметили, что 94% наблюдаемых детей ответили позитивной клинической динамикой на проводимую терапию [52].

О.В. Кладова и соавт. [53] изучили клинико-микробиологическую эффективность препарата Имудон у 50 детей (от 3 до 14 лет) из группы часто болеющих детей в период, когда они переносили ОРВИ средней тяжести. Клиническими проявлениями ОРВИ при этом являлись симптомы острого тонзиллофарингита (27 детей) и острого стенозирующего ларинготрахеобронхита (23 ребенка). У детей, применявших топический БЛ Имудон, продолжительность основных клинических симптомов сокращалась в 1,5–2 раза по сравнению с данным показателем у детей, получавших только базисную терапию без включения исследуемого препарата. Максимальный клинический эффект был отмечен уже на 2-е сутки приема препарата Имудон у 56% детей. При экспертной балльной оценке у пациентов из основной группы в большинстве (93%) случаев клинический эффект был отличным, у 7% — хорошим, в то время как в группе сравнения — у 60 и 20% соответственно; кроме того, у 20% пациентов группы сравнения клинический эффект был слабо выражен. На фоне терапии препаратом Имудон отмечен санирующий эффект — снижалась частота контаминации слизистой ротоглотки *C. albicans* и патогенной бактериальной флорой.

Проведенное лечение характеризовалось не только клиническим улучшением, но и восстановлением количественного и качественного состава нормофлоры ротоглотки. Авторы подчеркнули хорошую переносимость препарата Имудон и отсутствие побочных эффектов и НЯ при его использовании у детей [53].

КОМБИНИРОВАННАЯ ИММУНОПРОФИЛАКТИКА ОРВИ И ГРИППА

Среди многих причин недостаточного охвата детей прививками особое место занимают временные медицинские отводы, которые обусловлены интеркуррентными заболеваниями, развившимися незадолго до планируемой вакцинации. Учитывая, что в подавляющем большинстве случаев этими интеркуррентными заболеваниями являются ОРВИ, мы предприняли различные меры по снижению их заболеваемости в преддверии запланированной прививки. При этом максимальный эффект был отмечен в тех случаях, когда в качестве профилактических средств использовали препараты-иммуномодуляторы. Следует обратить особое внимание на то, что анализ результатов исследований, проведенных нами в 90-е годы прошлого столетия, показал, что если ребенок с РПИ респираторного тракта в предвакцинальный период получал рибосомальный иммуномодулятор или топический БЛ ИРС 19, то благодаря эффективному предупреждению ОРВИ существенно сокращалась частота временных медицинских отводов, что увеличивало охват прививками. Это, в свою очередь, позволяло сформировать эффективный коллективный иммунитет и существенно уменьшить риск заболевания не только вакцинированных, но и непривитых детей из данного детского коллектива. Кроме того, было отмечено, что в результате указанной комбинированной иммунизации имело место и снижение частоты ОРВИ в поствакцинальный период. Оказалось, что последнее благоприятно влияло на отношение родителей к вакцинации и позволяло преодолеть их «прививочный нигилизм» (рис. 2) [55].

На основании полученных данных нами был разработан метод комбинированной иммунопрофилактики гриппа и других ОРВИ, который впоследствии был запатентован и с успехом внедрен в широкую практику [55]. Дальнейшее использование указанного метода комбинированной иммунопрофилактики показало его высокую эффективность в предупреждении ОРВИ у детей, только начинающих по-

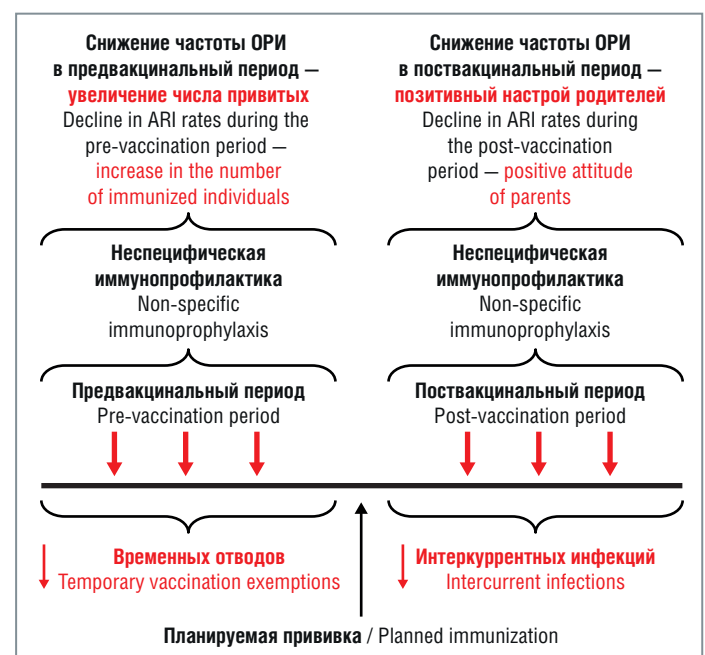


Рис. 2. Принципы комбинированной иммунопрофилактики [55]

Fig. 2. Principles of combined immunoprophylaxis [55]

сещать организованный детский коллектив, или у детей в период адаптации к новому организованному коллективу, а также у детей с РПИ или рецидивирующими заболеваниями органов дыхания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленные в статье данные свидетельствуют о том, что иммунопрофилактика и иммунотерапия являются важным звеном в комплексной программе по снижению заболеваемости детей ОРВИ, а также уменьшению у них частоты РПИ и обострений при рецидивирующих/хронических заболеваниях органов дыхания. При этом обязательным условием является вакцинация детей против гриппа, пневмококковой и H1b-инфекции в рамках Национального календаря профилактических прививок. Для профилактики ОРВИ у детей могут быть с успехом использованы неспецифические иммунопрофилактические средства, среди которых наибольшую доказательную базу имеют БЛ. Особое место при этом занимают топические БЛ. Анализ результатов представленных клинических исследований позволяет вывод о высокой лечебно-профилактической эффективности и хорошей переносимости топических БЛ ИРС 19 и Имудон. Принимая во внимание, что максимального превентивного эффекта по снижению ОРВИ у детей с РПИ органов дыхания можно достичь, используя комбинированную иммунизацию (вакцинация + неспецифическая иммунопрофилактика), в качестве неспецифического иммунопрофилактического средства с успехом могут быть использованы топические БЛ ИРС 19 и Имудон. ▲

Литература

1. Острые инфекции дыхательных путей у детей. Диагностика, лечение, профилактика: клиническое руководство. Под ред. Геппе Н.А. М.: МедКом-Про; 2018.
2. Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
3. Wang X., Li Y., O'Brien K.L. et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5.
4. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Локшина Э.Э. и др. Часто болеющие дети: все ли решено? *Медицинский Совет*. 2018;17:206–214. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
5. Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Navupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–e369. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.
6. Самсыгина Г.А. Проблема часто болеющих детей в педиатрии. *Педиатрия*. 2015;94(1):167–169.
7. Бурцева Е.И., Колобухина Л.В., Воронина О.Л. и др. Особенности циркуляции возбудителей ОРВИ на фоне появления и широкого распространения SARS-CoV-2 в 2018–2021 годы. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):16–26. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26.
8. Семененко Т.А., Акимкин В.Г., Бурцева Е.И. и др. Особенности эпидемической ситуации по острым респираторным вирусным инфекциям с учетом пандемического распространения COVID-19. *Эпидемиология и Вакцинопрофилактика*. 2022;21(4):4–15. DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15.
9. Киселева И.В., Ларионова Н.В., Григорьева Е.П. и др. Особенности циркуляции респираторных вирусов в пред- и пандемические по гриппу и COVID-19 периоды. *Инфекция и иммунитет*. 2021;11(6):1009–1019. DOI: 10.15789/2220-7619-SF0-1662.
10. Kim D., Quinn J., Pinsky B. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. DOI: 10.1001/jama.2020.6266.
11. Laurie K.L., Rockman S. Which influenza viruses will emerge following the SARS-CoV-2 pandemic? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(5):573–576. DOI: 10.1111/irv.12866.
12. Гирина А.А., Заплатников А.Л., Бурцева Е.И. и др. Иммунопрофилактика гриппа, острых и рекуррентных респираторных инфекций в период пандемии COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(17):261–270. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-111-120.
13. О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидемическом сезоне 2021–2022 годов. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 21.07.2021 № 20. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-pogrippu-2021_2022.pdf (дата обращения: 21.12.2022).
14. Об эпидемиологической ситуации по заболеваемости ОРВИ в Российской Федерации и ходе иммунизации населения против гриппа. (Электронный ресурс.) URL: https://www.rospotrebnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23463 (дата обращения: 21.12.2022).
15. Брико Н.И., Миндлина А.Я., Галина Н.П. и др. Приверженность различных групп населения иммунопрофилактике: как изменить ситуацию? *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2019;4(4):8–18. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
16. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. *Weekly U.S. Influenza Surveillance Report*. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm> (access date: 21.12.2022).
17. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M. *Plotkin's Vaccines*. 7th ed. Elsevier; 2017.
18. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. *Иммунопрофилактика-2018: справочник*. 13-е изд., доп. М.: Боргес; 2018.
19. ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике. Под ред. Ревякиной В.А., Ильиной Н.И., Геппе Н.А. М.: Медиа Сфера; 2015.
20. Караулов А.В. Иммуномодуляторы в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Фарматека*. 2012;1(234):43–47.
21. Заплатников А.Л., Гирина А.А., Бурцева Е.И. и др. Современные возможности иммунопрофилактики вирусных и бактериальных респираторных инфекций у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2018;1(1):93–98.
22. Караулов А.В., Калюжин О.В. *Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность*. М.: МЦФЭР; 2007.
23. Заплатников А.Л. Иммунокорректоры бактериального происхождения в профилактике и лечении респираторных инфекций у детей. *Российский педиатрический журнал*. 2002;1:45–48.
24. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г. Патогенетические основы применения бактериальных иммуномодуляторов у часто болеющих детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2003;2(1):85–88.
25. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;4:CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
26. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2018;18(3):198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
27. Калюжин О.В. Топические бактериальные лизаты в профилактике и лечении респираторных инфекций. *Практическая медицина*. 2016;3(95):120–125.
28. Adam A., Ciorbaru R., Ellouz F. et al. Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans. *Biochem Biophys Res Commun*. 1974;56(3):561–567. DOI: 10.1016/0006-291x(74)90640-8.
29. Kang D., Liu G., Lundström A. et al. A peptidoglycan recognition protein in innate immunity conserved from insects to humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(17):10078–10082. DOI: 10.1073/pnas.95.17.10078.
30. Cho J.H. Human peptidoglycan recognition protein S is an effector of neutrophil-mediated innate immunity. *Blood*. 2005;106(7):2551–2558. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0530.

31. Nowak D., Prozyński M., Pietras T. et al. Effect of bacterial extract, IRS-19, on the concentration of hydrogen peroxide and myeloperoxidase activity in nasal washings of patients with chronic bronchitis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 1997;45(1):67–72. PMID: 9090443.
32. Караулов А.В., Сокурено С.И., Климов Э.В. Молекулярно-биохимическое и клинико-иммунологическое обоснование применения иммуномодулятора ИРС®19 при лечении рецидивирующих респираторных заболеваний. *Имунопатология*. 2000;1:71–73.
33. Караулов А.В. Иммуноterapia инфекционных болезней: проблемы и перспективы. *Терапевтический архив*. 2013;85(11):100–108.
34. Калюжин О.В. ОМ-85 в профилактике/лечении респираторных инфекций и обострений хронических заболеваний легких: критерии выбора, механизмы и доказательства. *Лечащий врач*. 2018;3:77–82.
35. Bosisio D., Salogni L., Nowak N. ОМ-85 shapes dendritic cell activation into a "pre-alert" phenotype. *Eur Respir J*. 2011;38(Suppl. 55):3872.
36. Parola C., Salogni L., Vaira X. et al. Selective activation of human dendritic cells by ОМ-85 through a NF- κ B and MAPK dependent pathway. *PLoS One*. 2013;8(12):e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
37. Netea M.G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. *Eur J Clin Invest*. 2013;43(8):881–884. DOI: 10.1111/eci.12132.
38. Калюжин О.В. Феномен тренированного иммунитета и механизмы действия неспецифических иммуномодуляторов. *Российский аллергологический журнал*. 2015;4:45–51. DOI: 10.36691/RJA444.
39. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ИРС® 19. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=e641b3d-3e99-4ac9-8960-c2116db10094 (дата обращения: 21.12.2022).
40. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Имудон®. (Электронный ресурс.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48ab481f-fcce-40e0-ac94-b6856425896d (дата обращения: 21.12.2022).
41. Clavel R., Bamler F., Ronin P. Double blind cross-matching investigation of IRS®19 efficacy. *Детский доктор*. 2000;1:25–6.
42. Богомильский М.Р., Маркова Т.П., Гаращенко Т.И. и др. Клинико-иммунологическое обоснование применения топического бактериального иммунокоректора со свойствами вакцин ИРС 19 в профилактике заболеваний верхних дыхательных путей у детей. *Детский доктор*. 2000;4:16–20.
43. Маркова Т.П., Чувилов Д.Г., Гаращенко Т.И. Применение и механизм действия ИРС®19 в группе длительно и часто болеющих детей. *Имунология*. 2000;5:56–58.
44. Гаращенко Т.И., Балаболкин И.И., Булгакова В.А. и др. Результаты многоцентрового исследования применения ИРС 19 для профилактики ЛОР-заболеваний у часто болеющих детей. *Детский доктор*. 2001;1:24–28.
45. Леонова М.В., Ефременкова О.В. Местная иммуномодуляция при заболеваниях верхних дыхательных путей. *Качественная клиническая практика*. 2002;1:14–22.
46. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П. и др. Местный иммуномодулятор ИРС®19 в комплексной терапии ОРЗ. *Детские инфекции*. 2006;1:51–54.
47. Коровина Н. А., Леписева И.В., Заплатникова Л.В. и др. Эффективность топической иммунотерапии бактериальными лизатами у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009;87(5):104–109.
48. Коровина Н.А., Иванов В.А., Заплатникова Л.В., Леписева И.В. Лечебно-профилактическая эффективность топического иммуномодулятора ИРС®19 у часто болеющих детей. *Педиатрия*. 2009;88(6):116–121.
49. Привалова Т. Е., Шадрин С. А., Шабаетва Н.А. Опыт применения бактериального топического лизата в дошкольных образовательных учреждениях. *Педиатрическая фармакология*. 2011;8(3):31–37.
50. Намазова-Баранова Л.С., Привалова Т.Е., Шадрин С.А. Топические иммуномодуляторы: от лечения ринита до коллективной профилактики острой и хронической респираторной патологии. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;5(10):32–38.
51. Лучихин Л.А., Мальченко О.В. Эффективность препарата Имудон в лечении больных острыми и хроническими заболеваниями глотки. *Вестник оториноларингологии*. 2001;3:62–64.
52. Гаращенко Т.И., Володарская В.Г. Смесь лизатов бактерий для топического применения в профилактике и лечении хронического тонзиллита у детей. *Вопросы современной педиатрии*. 2009;8(6):109–112.
53. Кладова О.В., Корнюшин М.А., Легкова Т.П. и др. Клиническая эффективность Имудона у больных с тонзиллофарингитом на фоне ОРЗ. *Детские инфекции*. 2005;1:55–59.
54. Косенко И.М. Иммуномодулирующая терапия заболеваний ротоглотки у детей. *Детские инфекции*. 2010;1:56–61.
55. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Суздальников А.В. Способ профилактики гриппа и острых респираторных заболеваний у часто болеющих детей. Патент RU 2 223 783 С1. Опубликовано: 2004.02.20.

References

- Acute respiratory infections in children. Diagnosis, treatment, prevention: a clinical guide. Geppel N.A., ed. M.: MedKom-Pro; 2018 (in Russ.).
- Red Book: 2018. Report of the Committee on Infection Diseases. 31th ed. Kimberlin D.W., Brady M.T., Jackson M.A., Long S.S., eds. Itasca, IL: American Academy of Pediatrics; 2018.
- Wang X., Li Y., O'Brien K.L. et al. Global burden of respiratory infections associated with seasonal influenza in children under 5 years in 2018: a systematic review and modelling study. *Lancet Glob Health*. 2020;8(4):e497–e510. DOI: 10.1016/S2214-109X(19)30545-5.
- Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Lokshina E.E. et al. Frequently ill children: has everything been resolved? *Meditinskiy sovet*. 2018;(17):206–215 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2018-17-206-214.
- Toivonen L., Karppinen S., Schuez-Havupalo L. et al. Burden of recurrent respiratory tract infections in children: a prospective cohort study. *Pediatr Infect Dis J*. 2016;35(12):e362–e369. DOI: 10.1097/INF.0000000000001304.
- Samsygina G.A. The problem of frequently ill children in pediatrics. *Pediatriya*. 2015;94(1):167–169 (in Russ.).
- Burtseva E.I., Kolobukhina L.V., Voronina O.L. et al. Features of the Circulation of ARVI Pathogens During of Emergence and Widespread of SARS-CoV-2 in the 2018–2021. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):16–26 (in Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-16-26.
- Semenenko T.A., Akimkin V.G., Burtseva E.I. et al. Characteristics of the Epidemic Situation Associated with Acute Respiratory Viral Infections in the Russian Federation during the Pandemic Spread of COVID-19. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2022;21(4):4–15 (in Russ.). DOI: 10.31631/2073-3046-2022-21-4-4-15.
- Kiseleva I.V., Larionova N.V., Grigorieva E.P. et al. Salient features of circulating respiratory viruses in the pre- and pandemic influenza and COVID-19 seasons. *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2021;11(6):1009–1019 (in Russ.). DOI: 10.15789/2220-7619-SFO-1662.
- Kim D., Quinn J., Pinsky B. et al. Rates of co-infection between SARS-CoV-2 and other respiratory pathogens. *JAMA*. 2020;323(20):2085–2086. DOI: 10.1001/jama.2020.6266.
- Laurie K.L., Rockman S. Which influenza viruses will emerge following the SARS-CoV-2 pandemic? *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;15(5):573–576. DOI: 10.1111/irv.12866.
- Girina A.A., Zaplatnikov A.L., Burtseva E.I. et al. Immunoprophylaxis of influenza, acute and recurrent respiratory infections during the COVID-19 pandemic. *Meditinskiy sovet*. 2021;(17):111–120 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-17-111-120.
- On measures to prevent influenza and acute respiratory viral infections in the epidemic season 2021–2022. Decree of the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation dated July 21, 2021 No. 20. (Electronic resource.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/570/postanovlenie-po-grippu-2021_2022.pdf (access date: 21.12.2021) (in Russ.).
- On the epidemiological situation of the incidence of acute respiratory viral infections in the Russian Federation and the course of immunization of the population against influenza. (Electronic resource.) URL: https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23463 (access date: 21.12.2022) (in Russ.).
- Briko N.I., Mindlina A.Ya., Galina N.P. et al. Adherence to immunoprevention: how to. change the situation? *Fundamental and Clinical Medicine*. 2019;4(4):8–18 (in Russ.). DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-4-8-18.
- Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. Weekly U.S. Influenza Surveillance Report. (Electronic resource.) URL: <https://www.cdc.gov/flu/weekly/index.htm> (access date: 21.12.2022).

17. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A., Edwards K.M. Plotkin's Vaccines. 7th ed. Elsevier; 2017.
18. Tatchenko V.K., Ozeretskivskiy N.A. Immunoprophylaxis-2018: a reference book. 13th ed., revised. M.: Borges; 2018 (in Russ.).
19. PRIMA: Pediatric guidelines for immunomodulatory drugs in outpatient practice. Revyakina V.A., Ilina N.I., Geppel N.A., eds. M.: Media Sfera; 2015 (in Russ.).
20. Karaulov A.V. Immunomodulators for prevention and treatment of respiratory infections in children. Farmateka. 2012;1(234):43–47 (in Russ.).
21. Zaplatnikov A.L., Girina A.A., Burtseva E.I. et al. Modern possibilities of immunoprophylaxis of viral and bacterial respiratory infections in children. RMJ. Medical Review. 2018;1(1):93–98 (in Russ.).
22. Karaulov A.V., Kalyuzhin O.V. Immunotropic drugs: principles of application and clinical efficacy. M.: MTSFER; 2007 (in Russ.).
23. Zaplatnikov A.L. Immunocorrectors of bacterial origin in the prevention and treatment of respiratory infections in children. Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal. 2002;1:45–48 (in Russ.).
24. Markova T.P., Chuvirov D.G. Pathogenetic bases for the use of bacterial immunomodulators in frequently ill children. Current pediatrics (Moscow). 2003;2(1):85–88 (in Russ.).
25. Del-Rio-Navarro B.E., Espinosa Rosales F., Flenady V., Sienra-Monge J.J. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children. Cochrane Database Syst Rev. 2006;4:CD004974. DOI: 10.1002/14651858.CD004974.pub2.
26. Esposito S., Soto-Martinez M.E., Feleszko W. et al. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2018;18(3):198–209. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000433.
27. Kalyuzhin O.V. Topical bacterial lysates in the prevention and treatment of respiratory infections. Practical medicine. 2016;3(95):120–125 (in Russ.).
28. Adam A., Ciorbaru R., Ellouz F. et al. Adjuvant activity of monomeric bacterial cell wall peptidoglycans. Biochem Biophys Res Commun. 1974;56(3):561–567. DOI: 10.1016/0006-291x(74)90640-8.
29. Kang D., Liu G., Lundström A. et al. A peptidoglycan recognition protein in innate immunity conserved from insects to humans. Proc Natl Acad Sci U S A. 1998;95(17):10078–10082. DOI: 10.1073/pnas.95.17.10078.
30. Cho J.H. Human peptidoglycan recognition protein S is an effector of neutrophil-mediated innate immunity. Blood. 2005;106(7):2551–2558. DOI: 10.1182/blood-2005-02-0530.
31. Nowak D., Prozyński M., Pietras T. et al. Effect of bacterial extract, IRS-19, on the concentration of hydrogen peroxide and myeloperoxidase activity in nasal washings of patients with chronic bronchitis. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 1997;45(1):67–72. PMID: 9090443.
32. Karaulov A.V., Sokurenko S.I., Klimov E.V. Molecular-biochemical and clinical-immunological substantiation of the use of the IRS[®]19 immunomodulator in the treatment of recurrent respiratory diseases. Immunopatologiya. 2000;1:71–3 (in Russ.).
33. Karaulov A.V., Kaliuzhin O.V. Immunotherapy for infectious diseases: challenges and prospects. Terapevticheskiy arkhiv. 2013;85(11):100–108 (in Russ.).
34. Kalyuzhin O.V. OM-85 in the prevention/treatment of respiratory infections and exacerbations of chronic lung diseases: selection criteria, mechanisms and evidence. Lechaschi vrac. 2018;3:77–82 (in Russ.).
35. Bosisio D., Salogni L., Nowak N. OM-85 shapes dendritic cell activation into a "pre-alert" phenotype. Eur Respir J. 2011;38(Suppl. 55):3872.
36. Parola C., Salogni L., Vaira X. et al. Selective activation of human dendritic cells by OM-85 through a NF-κB and MAPK dependent pathway. PLoS One. 2013;8(12):e82867. DOI: 10.1371/journal.pone.0082867.
37. Netea M.G. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. Eur J Clin Invest. 2013;43(8):881–884. DOI: 10.1111/eci.12132.
38. Kalyuzhin O.V. The phenomenon of trained immunity and the mechanisms of action of nonspecific immunomodulators. Russian journal of allergy. 2015;4:45–51 (in Russ.). DOI: 10.36691/RJA444.
39. Instructions for the medical use of the drug IRS[®] 19. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=ea641b3d-3e99-4ac9-8960-c2116db10094 (access date: 21.12.2022) (in Russ.).
40. Instructions for the medical use of the drug Imudon[®]. (Electronic resource.) URL: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=48ab481f-fcce-40e0-ac94-b6856425896d (access date: 21.12.2022) (in Russ.).
41. Clavel R., Bamler F., Ronin P. Double blind cross-matching investigation of IRS[®]19 efficacy. Детский доктор. 2000;1:25–6.
42. Bogomil'skiy M.R., Markova T.P., Garashchenko T.I. et al. Clinical and immunological rationale for the use of a topical bacterial immunocorrector with the properties of IRS 19 vaccines in the prevention of upper respiratory tract diseases in children. Detskiy doktor. 2000;4:16–20 (in Russ.).
43. Markova T.P., Chuvirov D.G., Garashchenko T.I. Application and mechanism of action of IRS[®]19 in the group of chronically and frequently ill children. Immunologiya. 2000;5:56–58 (in Russ.).
44. Garashchenko T.I., Balabolkin I.I., Bulgakova V.A. et al. Results of a multicenter study of the use of IRS 19 for the prevention of ENT diseases in frequently ill children. Detskiy doktor. 2001;1:24–28 (in Russ.).
45. Leonova M.V., Yefremenkova O.V. Local immunomodulation in diseases of the upper respiratory tract. Kachestvennaya klinicheskaya praktika. 2002;1:14–22 (in Russ.).
46. Kladova O.V., Korniyushin M.A., Legkova T.P. et al. Local immunomodulator IRS[®]19 in the treatment of acute respiratory infections. Detskiye infektsii. 2006;1:51–54 (in Russ.).
47. Korovina N.A., Lepiseva I.V., Zaplatnikova L.V. et al. Efficiency of topical immunotherapy with bacterial lysates in frequently ill children. Pediatriya. 2009;87(5):104–109 (in Russ.).
48. Korovina N.A., Ivanov V.A., Zaplatnikova L.V., Lepiseva I.V. Therapeutic and prophylactic efficacy of the topical immunomodulator IRS[®]19 in frequently ill children. Pediatriya. 2009;88(6):116–121 (in Russ.).
49. Privalova T., Shadrin S., Shabaeva N. Experience of bacterial topical lysate use in preschool educational establishments. Pediatric pharmacology. 2011;8(3):31–37 (in Russ.).
50. Namazova-Baranova L.S., Privalova T., Shadrin S. Topical immunomodulators: from rhinitis treatment to collective prophylactics of acute and chronic pathology. Current Pediatrics. 2011;10(5):32–38 (in Russ.).
51. Luchikhin L.A., Mal'chenko O.V. The effectiveness of Imudon in the treatment of patients with acute and chronic diseases of the pharynx. Vestnik otorinolaringologii. 2001;3:62–64 (in Russ.).
52. Garashchenko T.I., Volodarskaya V.G. A mixture of bacterial lysates for topical use in the prevention and treatment of chronic tonsillitis in children. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2009;8(6):109–112 (in Russ.).
53. Kladova O.V., Korniyushin M.A., Legkova T.P. et al. Clinical efficacy of Imudon in patients with tonsillopharyngitis on the background of acute respiratory infections. Detskiye infektsii. 2005;1:55–59 (in Russ.).
54. Kosenko I.M. Immunomodulatory therapy for diseases of the oropharynx in children. Detskiye infektsii. 2010;1:56–61 (in Russ.).
55. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Suzdalenkov A.V. A method for preventing influenza and acute respiratory diseases in frequently ill children. Patent RU 2 223 783 C1. Published: 2004.02.20 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Заплатников Андрей Леонидович — д.м.н., профессор, проректор по учебной работе, заведующий кафедрой неонатологии им. проф. В.В. Гаврюшова, профессор кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Гирина Асия Ахмедовна — к.м.н., доцент кафедры фармакологии, педиатрии и инфекционных болезней БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия»; 628011, Россия, г. Ханты-Мансийск, ул. Мира, д. 40; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Бурцева Елена Ивановна — д.м.н., заведующая лабораторией этиологии и эпидемиологии гриппа Института вирусологии им. Д.И. Ивановского ФГБУ НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи Минздрава России; 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 18; ORCID iD 0000-0003-2518-6801.

Леписева Инга Владимировна — главный врач ГБУЗ «ДРБ»; 185000, г. Петрозаводск, ул. Парковая, д. 58; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Майкова Ирина Дмитриевна — к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID iD 0000-0003-2700-2607.

Свиницкая Виктория Иосифовна — к.м.н., доцент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Лешик Мария Владимировна — ассистент кафедры педиатрии им. акад. Г.Н. Сперанского ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; ORCID iD 0000-0002-9331-1419.

Короид Наталья Викторовна — заведующая инфекционным отделением № 3 ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28.

Дубовец Наталия Федоровна — заведующая приемным отделением ГБУЗ «ДГКБ им. З.А. Башляевой ДЗМ»; 125373, Россия, г. Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28; ORCID iD 0000-0003-3278-4797.

Контактная информация: Заплатников Андрей Леонидович, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 26.12.2022.

Поступила после рецензирования 20.01.2023.

Принята в печать 12.02.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Andrey L. Zaplatnikov — Dr. Sc. (Med.), Professor, Vice-rector for academic affairs, Head of the Prof. V.V. Gavryushov Department of Neonatology; Professor of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1303-8318.

Asiya A. Girina — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Pharmacology, Pediatrics and Infectious Diseases, Khanty-Mansiysk State Medical Academy; 40, Mira str., Khanty-Mansiysk, 628011, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5281-1564.

Elena I. Burtseva — Dr. Sc. (Med.), Head of the Laboratory of Influenza Etiology and Epidemiology, D.I. Ivanovsky Institute of Virology, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology and Microbiology; 18, Gamaleya str., Moscow, 123098, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2518-6801.

Inga V. Lepiseva — Chief Doctor, Children's Republican Hospital; 58, Parkovaya str., Petrozavodsk, 185000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8989-6103.

Irina D. Maykova — C. Sc. (Med.), Deputy Chief Doctor for Clinical Care, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2700-2607.

Victoria I. Svintsitskaya — C. Sc. (Med.), associate professor of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9272-2339.

Maria V. Leshik — assistant of the Acad. G.N. Speransky Department of Pediatrics, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9331-1419.

Natalia V. Koroid — Head of Infectious Diseases Department No. 3, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation.

Nataliya F. Dubovets — Head of the Admission Department, Z.A. Bashlyaeva Children's City Clinical Hospital; 28, Geroev Panfilovtsev str., Moscow, 125373, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3278-4797.

Contact information: Andrey L. Zaplatnikov, e-mail: zaplatnikov@mail.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 26.12.2022.

Revised 20.01.2023.

Accepted 12.02.2023.

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-60-67

Дефицит кальция у детей: причины, последствия и возможности профилактических вмешательств

Е.А. Самороднова

ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Дефицит кальция широко распространен у детей различных возрастных групп, что обусловлено прежде всего недостаточным поступлением кальция с пищей, высокой потребностью из-за быстрого роста и накопления костной массы, а также широким кругом генетически обусловленных, врожденных или приобретенных заболеваний органов и систем, сопровождающихся нарушением минерального обмена и развитием вторичной кальципении. В статье представлены обобщенные данные о биологической роли и функциях кальция в организме ребенка, обсуждаются вопросы физиологии обмена кальция, а также основные экзогенные и эндогенные причины развития кальципении и клиническая симптоматика ранних стадий дефицитного состояния. Ввиду повсеместной распространенности недостаточной обеспеченности кальцием представлены вероятные исходы данного состояния в зависимости от возраста ребенка. В статье обсуждаются возможности превентивных вмешательств с акцентом на первичной специфической и неспецифической профилактике дефицита кальция с помощью коррекции рациона питания, образа жизни и применения комбинированных витаминно-минеральных комплексов и биологически активных добавок как для обеспечения физиологической потребности организма ребенка в кальции, так и в ситуации сформировавшегося дефицита.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети, кальций, витамин D, дефицит кальция, кальципения, костная ткань, профилактика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Самороднова Е.А. Дефицит кальция у детей: причины, последствия и возможности профилактических вмешательств. РМЖ. Мать и дитя. 2023;6(1):60–67. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-60-67.

Calcium deficiency in children: causes, effects, and opportunities for preventive interventions

E.A. Samorodnova

Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Calcium deficiency is a commonly occurring condition in children of different age groups, primarily due to the inadequate calcium intake with food, high requirements for Ca to support rapid growth and bone accretion, and various genetic, congenital or acquired disorders of the body systems and organs, accompanied by the impaired mineral metabolism and the development of secondary calcipenia. The article summarizes data on the biological role and functions of calcium in children's body, elucidates the physiology of calcium metabolism, and highlights the major exogenous and endogenous causes of calcipenia development and the clinical symptoms of Ca deficiency at the early stages. In view of a high prevalence of the calcium deficiency worldwide, the authors review potential outcomes of this condition, depending on the children's age. The article discusses the opportunities for preventive measures with an emphasis on primary specific and nonspecific prevention of calcium deficiency to be achieved by making changes in diet and lifestyle and using vitamin and mineral complexes (VMC) and dietary supplements. Thus, it would be possible to meet the physiological needs for calcium in children and to manage the cases of developed calcium deficiency.

KEYWORDS: children, calcium, vitamin D, calcium deficiency, calcipenia, bone tissue, prevention.

FOR CITATION: Samorodnova E.A. Calcium deficiency in children: causes, effects, and opportunities for preventive interventions. Russian Journal of Woman and Child Health. 2023;6(1):60–67 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-60-67.

ВВЕДЕНИЕ

Обязательным условием роста, физического и нервно-психического развития ребенка, сбалансированного течения всех метаболических процессов является адекватное обеспечение организма органическими (белки, липиды, углеводы, витамины) и неорганическими (вода, минеральные элементы) веществами [1–5]. Огромное количество исследований посвящено изучению особенностей минерального обмена, раскрытию роли отдельных химических элементов в физиологии и патологии человека, их синергических и антагонистических взаимоотношений. Сложное многостороннее взаимодействие между незаменимыми макро- и микроэлементами объясняет возникновение

дисбаланса элементного гомеостаза при недостаточности даже одного компонента, что становится отправной точкой развития многих патологических процессов у детей и взрослых [1, 2, 4–9].

Среди эссенциальных макроэлементов, химических веществ, количественный оборот которых в сутки выражается в граммах и концентрация которых в организме превышает 0,01%, кальций занимает одну из ключевых позиций в силу широкого спектра своих биологических функций. В организме человека на него приходится около 1,4% от массы тела (в абсолютных цифрах от 25–30 г у новорожденного до 1000–1200 г на 70 кг массы у взрослого) [1, 2, 4, 6–8].

В организме кальций распределен неравномерно — 98–99% его содержится в костной ткани и только 1–2% в других тканях (1 г в плазме крови, 6–8 г в мягких тканях). Концентрация кальция в крови находится в диапазоне 2,25–2,75 ммоль/л, причем около 45% его связано с плазменными белками, 8–10% — в комплексе с другими ионами, 45–50% находится в свободной ионной форме. Последняя форма составляет физиологически активную часть в обмене кальция и часто является лучшим индикатором в клинических исследованиях. Такие особенности распределения обусловлены функциями, осуществляемыми этим макроэлементом в организме человека [1, 2, 6–8, 10–13].

БИОЛОГИЧЕСКИЕ ФУНКЦИИ КАЛЬЦИЯ В ОРГАНИЗМЕ ЧЕЛОВЕКА

Прежде всего кальций выполняет структурную функцию, входя в состав костей, ногтей и зубов в форме фосфата, карбоната и органических солей, обеспечивает опорную функцию костей и их прочность. Костная ткань выполняет роль депо кальция и при недостаточном поступлении извне и/или повышении потребности организма из нее мобилизуется необходимое количество для метаболических процессов [1, 2, 10, 13–16].

В химическом плане ионы кальция обладают высокой активностью из-за наличия двух валентностей и сравнительно небольшого атомного радиуса, это обеспечивает им доминирующее положение в конкуренции с другими металлами и соединениями за активные участки белков, поэтому они могут успешно конкурировать с радионуклидами и тяжелыми металлами на всех этапах метаболизма [1, 2, 15]. Так, при системно-биологическом анализе выявлено, что функции примерно 10% (2145 из 23 500) белков протеома человека в той или иной мере зависят от содержания кальция в организме, а 625 белков имеют в составе Ca^{2+} как кофактор [1, 6, 7, 17, 18]. Все это определяет широкий спектр биологических функций кальция в физиологических процессах:

- регуляция клеточных и внутриклеточных процессов: биологическая сигнализация об активации всех стадий клеточного цикла и геной транскрипции, кофактор эндонуклеаз, участвующих в деградации ДНК в процессе апоптоза;
- регуляция процессов нервной проводимости и мышечных сокращений;
- участие в процессах свертывания крови;
- регуляция проницаемости клеточных мембран;
- поддержание стабильной сердечной деятельности;
- регуляция синтеза и высвобождения ряда гормонов и нейромедиаторов;
- участие в поддержании минерального гомеостаза, белковом, липидном и углеводном обмене;
- участие в процессах межклеточной адгезии и формирования структуры соединительной ткани;
- регуляция клеточного апоптоза и воспаления, синаптической трансмиссии и роста аксонов [1, 2, 6–7, 13, 19, 20].

РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕНА КАЛЬЦИЯ

Обмен кальция — это сложный многоуровневый процесс, неразрывно связанный с обменом фосфатов и витамина D, в котором участвуют пищеварительный тракт

(абсорбция преимущественно через тонкий кишечник, выведение неусвоенного пищевого кальция, эндогенного кальция с желчью), почки (реабсорбция в канальцах, выделение с мочой), кость (как основной «потребитель» и депо), кровь (как ткань-посредник). Он находится под строгим контролем со стороны эндокринной системы: паращитовидных желез (паратиреоидный гормон), щитовидной железы (кальцитонин), кальциферолов (витамин D), что объясняет достаточно узкий диапазон колебаний концентрации общего кальция в крови, поэтому данный параметр является недостаточно информативным индикатором статуса кальция. Более чувствительным маркером нарушения кальциевого обмена является снижение/повышение уровня ионизированного кальция в плазме [1, 6, 7, 13, 21, 22].

ПРИЧИНЫ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ДЕФИЦИТА КАЛЬЦИЯ У ДЕТЕЙ

В клинической практике педиатры значительно чаще сталкиваются с кальципенией, чем с избытком кальция. Причинами этого дефицита могут быть экзогенные, эндогенные факторы, а также их сочетание, как генетически детерминированные, так и врожденные или приобретенные состояния (рис. 1) [1, 6, 7, 10–13, 22–35]. Причем частота кальципении у детей существенно связана с возрастным аспектом — максимум приходится на периоды повышенного костного метаболизма (0–3 года, дошкольный возраст, препубертат и период полового созревания) [5–8, 10, 11, 16–26, 30–35].

Согласно эпидемиологическим исследованиям, проведенным зарубежными и отечественными исследователями, недостаточная обеспеченность кальцием является одним из наиболее распространенных в мире алиментарно обусловленных дефицитов у детей и взрослых, приводящих в дальнейшем к серьезным метаболическим нарушениям и формированию патологии различных органов и систем, прежде всего опорно-двигательного аппарата (рахита — у детей раннего возраста, остеопороза — во всех возрастных группах) [3–7, 10–12, 26–30].

Однако, несмотря на важнейшую роль кальция в физиологических процессах, симптомы его дефицита неспецифичны, на начальных стадиях малозаметны, нарастают постепенно, поэтому в подавляющем числе случаев пропускаются родителями пациентов и клиницистами. Следовательно, профилактические мероприятия не осуществляются, дефицит кальция устанавливается с опозданием на несколько месяцев или даже лет, так же, как и меры по его диетической и фармакологической коррекции.

К таким симптомам относятся:

- онемение пальцев рук и ног, судороги и подергивания в мышцах, миалгии, оссалгии, артралгии; нарушение осанки;
- неврологические проявления: раздражительность, напряженность, нарушение когнитивных способностей, бессонница, головокружение, пароксизмальные и судорожные состояния, слабость, быстрая утомляемость;
- симптомы со стороны кожи и зубочелюстной системы: снижение эластичности кожи, ломкость ногтей, колоникии, выпадение волос, дефекты оволосения, нарушения роста зубов и образования зубной

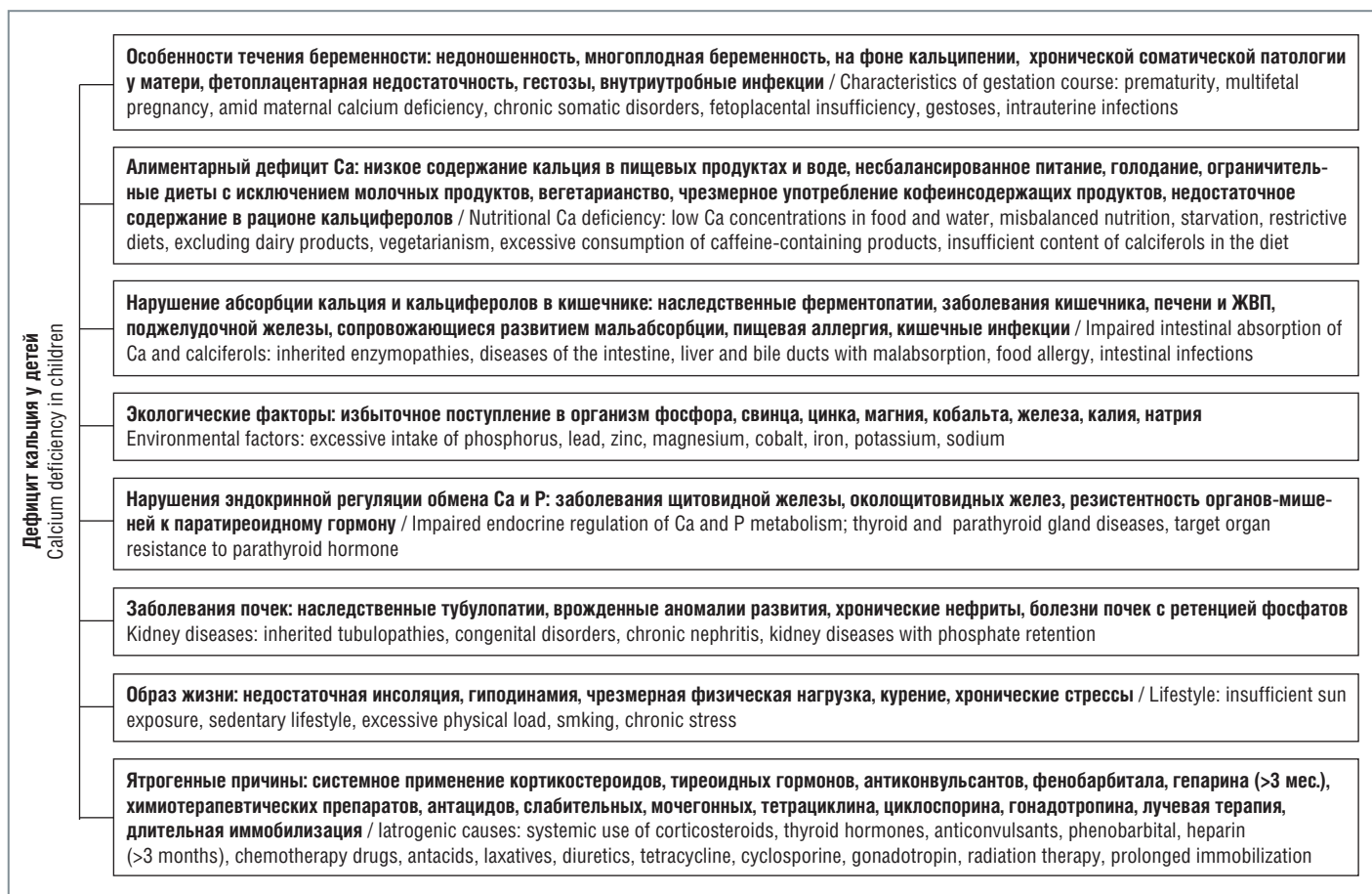


Рис. 1. Причины развития дефицита кальция у детей [1, 6, 7, 10–13, 22–26, 31–35]

Fig. 1. Causes of calcium deficiency development in children [1, 6, 7, 10–13, 22–26, 31–35]

эмали, а в дальнейшем кариес, аномалии формирования прикуса и пародонтоз;

- кардиологическая симптоматика: тахикардия, аритмии, нарушение процессов возбудимости и проводимости в миокарде;
- диспепсические: боли в животе, запоры, метеоризм и др. [1, 6–11, 21–26, 31].

Последствия дефицита кальция у детей в различных возрастных группах представлены в таблице 1.

ПРОФИЛАКТИКА ДЕФИЦИТА Кальция у ДЕТЕЙ

В клинической практике педиатра, учитывая широкую распространенность дефицита кальция в детской и взрослой популяциях и крайне серьезные последствия для здоровья при длительно существующей нескорректированной кальципении, акцент должен быть сделан на первичных профилактических мероприятиях. Особенно это важно в критические периоды накопления костной массы, так как попытки коррекции дефицита в более поздние сроки не дают полного эффекта относительно восстановления структуры и минеральной плотности костной ткани [1–8, 12, 14–16, 31–38].

ПИЩЕВЫЕ ИСТОЧНИКИ Кальция

К неспецифическим профилактическим мероприятиям следует отнести рациональное питание для регулярной алиментарной дотации кальция и витамина D с учетом физиологической потребности (табл. 2) [39], обеспечение адекватной возрасту ребенка физической активности, достаточную инсоляцию, по возможности устранение социальных и средовых факторов риска (экопатогены, вредные привычки и др.) [1, 6, 7, 12–18, 34–37].

При составлении рациона питания ребенка следует информировать родителей об особенностях усвоения кальция из пищи, факторах, стимулирующих и ингибирующих

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С Кальципенией у ДЕТЕЙ

Длительно существующий дефицит кальция у детей при отсутствии соответствующей профилактики и коррекции в конечном итоге приводит к недостаточному накоплению костной массы, снижению минеральной плотности кости, развитию остеопороза и повышенному риску возникновения патологических низкоэнергетических переломов костей (при незначительной или минимальной травме или физической нагрузке) — тел позвонков (компрессионные переломы), шейки бедра, области вертелов бедренной кости, дистального отдела лучевой и проксимального отдела плечевой кости [11, 14–16, 21–26, 31–33]. Кроме того, современные доказательные исследования свидетельствуют, что кальципения, наряду с другими микронутриентными дефицитами, ассоциирована с повышенным риском коморбидных состояний: гипертонической болезни, инсулинорезистентности, ожирения и метаболического синдрома, злокачественных новообразований и т. д. [1, 5, 8, 13, 21, 34, 36].

Таблица 1. Ассоциированные с дефицитом кальция патологические состояния у детей**Table 1.** Calcium deficiency-associated disorders in children

Период Time period	Ведущие причины кальципении Major causes of calcipenia	Ассоциированные с кальципенией состояния, отдаленные последствия кальципении / Calcipenia-associated conditions and long-term effects
Внутриутробный и неонатальный период Intrauterine and neonatal period	Алиментарный дефицит кальция и витамина D матери, беременность на фоне хронических заболеваний матери (патология почек, эндокринной системы, ЖКТ и др.), гестоза, вредные привычки матери, профессиональные вредности у матери Nutritional Ca and vitamin D deficiency in mother, pregnancy amid maternal chronic diseases (diseases of kidneys, endocrine system, GIT, etc.), gestosis, mother's bad habits or occupational hazards	Повышение риска преэклампсии и преждевременных родов, перинатальной смертности; задержка внутриутробного развития плода; стигмы дисэмбриогенеза; остеопения недоношенных; ранняя и поздняя неонатальная гипокальциемия; рахит; остеопороз; нарушение формирования зубочелюстной системы. В неонатальном периоде: повышение риска развития респираторного дистресс-синдрома, внутрижелудочковых кровоизлияний, судорог, гипотензии, метаболического ацидоза, некротизирующего энтероколита и сепсиса A higher risk of preeclampsia and preterm delivery; intrauterine growth retardation; the stigmas of disembriogenesis; osteopenia of prematurity; early and late neonatal hypocalcemia; rickets; osteoporosis; developmental disorders of dentofacial system. In neonatal period: a higher risk of the development of respiratory distress syndrome, intraventricular hemorrhages, seizures, hypotension, metabolic acidosis, necrotizing enterocolitis and sepsis
0–3 года 0–3 years of age	Алиментарный дефицит кальция и витамина D, недоношенность, многоплодная беременность, гипотиреоз, наследственные и врожденные заболевания почек, печени, щитовидной и паращитовидных желез, низкая инсоляция, полигиповитаминозы Nutritional Ca and vitamin D deficiency, prematurity, multifetal pregnancy, hypothyroidism, genetic and congenital diseases of kidneys, liver, thyroid and parathyroid glands, insufficient sun exposure	Алиментарный рахит (даже при нормальной обеспеченности витамином D); рахитоподобные деформации скелета; спазмофилия; снижение темпов физического и нервно-психического развития, синдром гиперактивности и дефицита внимания; эмоционально-поведенческие расстройства Nutritional rickets (even with normal vitamin D intake); rickets-like bone deformations; spasmophilia; slowed physical and neuropsychological development rates, attention deficit hyperactivity disorder; emotional and behavioral disorders
Дошкольный и школьный период Pre-school and school ages	Алиментарный дефицит кальция и витамина D, несбалансированное питание, вредные привычки, экопатогены, гиподинамия, низкая инсоляция, болезни ЖКТ, почек, печени, ревматические и эндокринные заболевания, наследственные синдромы с гипопаратиреозом, псевдогипопаратиреозом Nutritional Ca and vitamin D deficiency, imbalanced diet, bad habits, ecopathogenic factors, sedentary lifestyle, insufficient sun exposure, diseases of GIT, kidneys, and liver; rheumatic and endocrine system diseases; genetic syndromes with hypoparathyroidism, pseudohypoparathyroidism	Низкие темпы роста; остеопороз, риск патологических низкоэнергетических переломов костей; рахитоподобные деформации скелета; возможны судорожные пароксизмы, атаксические расстройства, отставание в психоречевом развитии и поведенческие нарушения при гипокальциемии, связанной с наследственными и врожденными заболеваниями Low growth rates; osteoporosis, the risk of pathologic low-energy bone fractures; rickets-like bone deformations; probability of paroxysmal disorders, ataxic disorders, retarded psychoverbal development and behavioral disorders amid hypocalcemia associated with genetic and congenital diseases

Таблица 2. Нормы физиологического потребления кальция, фосфора и витамина D для детей и женщин в период беременности и кормления грудью [39]**Table 2.** Normal physiological intake of calcium, phosphorus and vitamin D for children and women during pregnancy and lactation [39]

Показатель (в сутки) Indicator (per day)	Дети / Children								Беременные по триместрам Pregnant women by trimester	Кормящие Breastfeeding women
	0–3 мес. / months	4–6 мес. / months	7–11 мес. / months	1–2 года / years	3–6 лет / years	7–10 лет / years	11–14 лет / years	15–17 лет / years		
Витамин D, мкг / Vitamin D, µg	10	10	10	15				15		
Кальций, мг / Calcium, mg	400	500	600	800	900	1100	1200	1000/1300/1300		
Фосфор, мг / Phosphorus, mg	300	400	500	600	700	800	900	700/900/900		

его абсорбцию в кишечнике. Усвоение этого макроэлемента в тонком кишечнике улучшают витамин D, оптимальное количество фосфатов (соотношение Ca/P 1:1 или 1:1,5) и жиров (0,04–0,08 кальция на 1 г липидов), лактоза. Ингибирует этот процесс высокое содержание в пище фосфатов, фитатов, сульфатов, оксалатов, жиров.

Основными источниками кальция с высокой биодоступностью являются молочные продукты (особенно кисломолочные), рыба и морепродукты, орехи (фундук, миндаль),

семена кунжута, подсолнечника, тыквы, бобовые (соя, фасоль), пряные травы (базилик, петрушка, сельдерей), сухофрукты (курага), минеральная вода, из кондитерских изделий — халва и шоколад.

Для детского возраста молочные продукты являются самым важным источником кальция, поэтому ограничение и исключение их потребления должно быть строго обосновано (аллергия на белки коровьего молока, лактазная недостаточность и др.). Алиментарную дотацию витамина D

можно обеспечить за счет включения в питание жирных сортов рыбы (печень трески, сельдь, лососевые), желтка яиц, говяжьей печени. Важно, особенно у детей младших возрастных групп, исключить или максимально ограничить продукты с избытком насыщенных жирных кислот, фосфатов, простых углеводов и промышленных пищевых добавок (колбасные изделия, фастфуд, снеки, сладкие газированные напитки и др.). Нежелательно использовать у детей и подростков без соответствующей саплементации строгие вегетарианские рационы, ставшие в последнее десятилетие трендом в питании взрослых [1–8, 11–16, 21–26, 37].

К специфическим мероприятиям, способствующим предупреждению развития кальципении у детей, можно отнести своевременную диагностику и лечение соматических заболеваний, нарушающих минеральный обмен, прием витамина D в возрастных профилактических дозах. При невозможности обеспечить адекватное поступление кальция и других макро- и микронутриентов с питанием, а также при наличии факторов риска следует рассмотреть возможность его фармакологической дотации путем применения биологически активных добавок (БАД), витаминно-минеральных комплексов (ВМК), а в случае терапии заболеваний, сопровождающихся кальципенией, — лекарственных препаратов [6, 7, 21–26, 31].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ИСТОЧНИКИ КАЛЬЦИЯ

Фармакологические соединения кальция для перорального приема представлены солями неорганических (фосфат, карбонат) и органических (лактат, глюконат, цитрат) кислот, оба типа успешно используются в клинической практике. Если преимуществом неорганических солей можно назвать высокое содержание элементарного кальция в 1 г, то органические соли хорошо абсорбируются в ЖКТ

при различных показателях pH и обладают большей биодоступностью. Выбор должен осуществляться индивидуально с учетом возраста и состояния здоровья ребенка, цели (профилактика или лечение), особенностью диеты и функционирования ЖКТ [6, 7, 9, 11–13, 15–18, 31–33, 37].

При профилактическом приеме кальция рекомендуется соблюдать следующие правила:

- препараты кальция применять в комплексе с витамином D;
- делить суточную дозу на несколько приемов во время или после еды, с достаточным количеством жидкости (для профилактики побочных эффектов);
- принимать препараты кальция во второй половине дня (процессы роста и остеомоделирования происходят в ночные часы);
- курс профилактики 1–3 мес. повторять 2–3 раза в год;
- для профилактики остеопороза у детей в критические периоды роста скелета и формирования костной массы предпочтительнее использовать ВМК, содержащие кроме кальция и витамина D другие остеотропные агенты (Zn, Cu, Mg, витамины К, С, группы В и др.) [6, 7, 9, 11–18, 22, 33, 37].

Основной круг состояний, при которых показан профилактический прием кальция при недостаточном алиментарном обеспечении, представлен на рисунке 2. Однако следует помнить, что использование для профилактики или лечения кальципении монопрепаратов солей кальция характеризуется недостаточной абсорбцией и имеет низкую клиническую эффективность [40, 41].

Согласно информации Федерального исследовательского центра питания в настоящее время отмечаются негативные тенденции в питании детского и взрослого насе-



Рис. 2. Показания к профилактическому назначению препаратов кальция [7, 9, 11–15]

Fig. 2. Indications for the preventive administration of calcium preparations [7, 9, 11–15]

ления вследствие снижения качества пищевых продуктов, а также их пищевой ценности (снижение содержания витаминов, макро- и микроэлементов), поэтому даже сбалансированный возрастной рацион может оказаться дефицитным на 20–30% по эссенциальным макро- и микронутриентам. К тому же во всех возрастных группах растет число детей, имеющих несбалансированное питание, а значит, и увеличивается риск формирования не только кальципении, но и множественной микронутриентной недостаточности. В отсутствие широкого обогащения пищевой продукции дефицитными микронутриентами особое значение приобрело для профилактики алиментарного дефицита минералов и витаминов использование ВМК [3–5, 7, 9, 11–15].

С учетом этих сведений для профилактики и лечения кальципенических состояний использование сочетания препаратов кальция с остеопротективными нутриентами (витамины D, K и др.) становится обязательным. Так, витамин D в своей активной форме (кальцитриол) является одним из главных регуляторов фосфорно-кальциевого обмена, начиная с процессов абсорбции в кишечнике, обеспечения минерализации кости и заканчивая выделением почками. Витамин K способствует γ -карбоксилированию костного белка остеокальцина, снижает потери кальция с мочой и участвует в регуляции обмена витамина D [6, 7, 18, 40, 41].

В аптечной сети ВМК для детей, содержащие кальций, представлены очень широко как по лекарственным формам (таблетки, драже, капсулы, пастилки, сиропы и др.), так и по своему композиционному составу. Среди всего этого многообразия хотелось бы выделить БАД «Кидз (Kidz) Жидкий кальций» — инновационный продукт, выпускаемый российской фармацевтической компанией «ВТФ», крупным производителем лекарственных средств и БАД. Это первый отечественный препарат кальция для детей в жидкой форме, прием которого рекомендуется с полуторагодовалого возраста.

Перечислим основные достоинства БАД с точки зрения врача-педиатра:

- жидкая лекарственная форма БАД создает большие преимущества как в плане более высокой степени абсорбции в кишечнике за счет равномерности распределения, так и в плане безопасности использования, особенно у детей раннего и дошкольного возраста, которые не могут проглотить таблетки, капсулы;
- высокая биодоступность солей кальция, входящих в состав БАД: кальция лактат хорошо всасывается при различных уровнях pH в кишечнике, а кальция фосфат становится дополнительным источником фосфатов для организма;
- остеотропные нутриенты витамин D₃ (холекальциферол) и витамин K₁ (фитоменадион) потенцируют процессы абсорбции в кишечнике и способствуют более эффективному повышению минеральной плотности костной ткани;
- удобство применения: выпускается в специальных стиках, в каждый из которых расфасована разовая порция, что делает прием удобным и гигиеничным [11, 12, 42].

«Кидз (Kidz) Жидкий кальций» имеет прекрасные органолептические характеристики — не содержит искусственных красителей, ароматизаторов, консервантов, отличается тонким вкусом и нежным ароматом, напоминающим ванильный пудинг или сливочную карамель, поэтому, как правило, не возникает проблем при приеме даже у детей раннего возраста.

В 1 стике (5 мл) содержится 400 мг элементарного кальция, 2,5 мкг (100 МЕ) витамина D₃, 10 мкг витамина K₁. В зависимости от возраста пациентов БАД рекомендуется принимать:

- детям раннего возраста (1,5–3 года) — 1 стик (5 мл) в день во время еды;
- дошкольникам (3–7 лет) — 2 стика (10 мл) в день во время еды;
- в 7–14 лет — 3 стика (15 мл) в день во время еды;
- в 14–18 лет — 3–4 стика (15–20 мл) в день во время еды.

Рекомендуемая производителем продолжительность приема БАД «Кидз (Kidz) Жидкий кальций» составляет 1–2 мес., но на практике должна определяться педиатром или лечащим врачом [11, 12, 42].

Использование «Кидз (Kidz) Жидкий кальций» в дополнение к сбалансированной диете позволит обеспечить адекватное поступление кальция в организм здорового ребенка в периоды активного роста, а также в тех случаях, когда имеются значимые экзогенные и эндогенные факторы риска развития кальципении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В завершение обсуждения традиционно актуальной проблемы дефицита кальция у детей, причин его формирования и влияния на здоровье и развитие ребенка следует подчеркнуть необходимость своевременного выявления педиатрами и врачами других специальностей факторов риска кальципении, принятия мер по диагностике и лечению патологии, сопровождающейся нарушением минерального обмена, с последующим использованием комплекса профилактических вмешательств. ▲

Литература

1. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. Под ред. Скального А.В. Оренбург, 2018.
2. Намазова-Баранова Л.С. Витамины и минеральные вещества в практике педиатра. М.: ПедиатрЪ; 2016.
3. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации. М.; 2019.
4. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Боровик Т.Э. и др. Национальная программа по оптимизации обеспеченности витаминами и минеральными веществами детей России. М.: ПедиатрЪ; 2017.
5. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2021.
6. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции», М.: ПедиатрЪ; 2021.
7. Дефицит кальция и остеопенические состояния у детей: диагностика, лечение и профилактика. Научно-практическая программа. М.: МФОЗМИР; 2006.
8. Батулин А.К., Шарафетдинов Х.Х., Коденцова В.М. Роль кальция в обеспечении здоровья и снижении риска развития социально значимых заболеваний. Вопросы питания. 2022;91(1):65–75. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-65-75.
9. Коденцова В.М., Рисник Д.В. Множественная микронутриентная недостаточность у детей дошкольного возраста и способы ее коррекции. Лечащий Врач. 2020;6:52–57. DOI: 10.26295/OS.2020.65.20.010.
10. Shertukde S.P., Cahoon D.S., Prado B. et al. Calcium intake and metabolism in infants and young children: a systematic review of balance studies for supporting the development of calcium requirements. Adv Nutr. 2022;13(5):1529–1553. DOI: 10.1093/advances/nmac003.

11. Студеникин В.М. Кальципенические состояния в педиатрии и нейропедиатрии: подходы к профилактике и лечению. *Лечащий Врач*. 2022;9:34–38. DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.006.
12. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. Профилактика дефицита кальция у детей. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2020;4(8):511–517. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-511-517.
13. Дедов И.И., Петеркова В.А. Справочник детского эндокринолога. 3-е изд., испр. и дораб. М.: Литерра; 2020.
14. Погожева А.В. Значение макро- и микроэлементов пищи в оптимизации минеральной плотности костной ткани. *Consilium Medicum*. 2015;17(2):61–65.
15. Громова О.А., Торшин И.Ю. Витамин D — смена парадигмы. Под ред. Гусева Е.И., Захаровой И.Н. М.: ТОРУ ПРЕСС; 2015.
16. Таранушенко Т.Е., Киселева Н.Г. Остеопороз в детском возрасте: особенности минерализации скелета у детей, профилактика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;10:164–171. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.
17. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Лисица А.В. Перспективы использования препаратов на основе органических солей кальция. Молекулярные механизмы кальция. *Лечащий Врач*. 2013;4:42–44.
18. Громова О.А., Торшин И.Ю., Пронин А.В. и др. Дифференцированный подход к выбору растворимых кальциевых препаратов второго поколения. *Лечащий Врач*. 2014;11:60–65.
19. Виноградова А.Г. «Здоровая» кость как показатель дефицита кальция. *Смоленский медицинский альманах*. 2017;1:62–65.
20. Соколова Н.С., Бородулина Т.В., Санникова Н.Е. Физиологическая роль макроэлементов грудного молока (кальция, фосфора, магния) в развитии детей первого года жизни. *Уральский медицинский журнал*. 2022;21(6):51–57. DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-51-57.
21. Deng K.L., Yang W.Y., Hou J.L. et al. Association between Body Composition and Bone Mineral Density in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(22):12126. DOI: 10.3390/ijerph182212126.
22. Пигарова Е.А. Рахит нашего времени: современная диагностика и лечение. *Медицинский совет*. 2020;18:14–20. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20.
23. Vakharia J.D., Topor L.S. Hypocalcemia. In: *Endocrine Conditions in Pediatrics*. Stanley T., Misra M., eds. Springer, Cham; 2021:29–38. DOI: 10.1007/978-3-030-52215-5_5.
24. Renthal N.E. Skeletal Disease. In: *Endocrine Conditions in Pediatrics*. Stanley T., Misra M., eds. Springer, Cham; 2021:17–21. DOI: 10.1007/978-3-030-52215-5_3.
25. World Health Organization. Nutritional Rickets: A Review of Disease Burden, Causes, Diagnosis, Prevention and Treatment. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516587> (access date: 08.11.2022).
26. Klimov L.Ya., Petrosyan M.A., Verisokina N.E. et al. Hypovitaminosis D and osteopenia of preterm infants: risk factors and mechanisms of formation. *Medical News of North Caucasus*. 2021;16(2):215–221. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16051.
27. Лир Д.Н., Перевалов А.А. Анализ фактического домашнего питания проживающих в городе детей дошкольного и школьного возраста. *Вопросы питания*. 2019;88(3):69–77. DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10031.
28. Engel G.M., Kern J.H., Brenna J.T., Mitmesser S.H. Micronutrient gaps in three commercial weight-loss diet plans. *Nutrient*. 2018;10(1):108. DOI: 10.3390/nu10010108.
29. Sebastiani G., Herranz Barbero A., Borrás-Novell C. et al. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. *Nutrients*. 2019;11(3):557. DOI: 10.3390/nu11030557.
30. Ясаков Д.С., Макарова С.Г., Коденцова В.М. Пищевой статус и здоровье вегетарианцев: что известно из научных исследований последних лет? *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2019;98(4):221–228.
31. Струков В.И., Щербак Ю.Г., Елистратов Д.Г. и др. Факторы риска в ранней диагностике и профилактике остеопороза у детей: обоснование фармакологической коррекции дефицита кальция и витамина D. *Врач*. 2022;33(8):37–40. DOI: 10.29296/25877305-2022-08-07.
32. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Снижение минеральной плотности кости у детей и подростков: причины, частота развития, лечение. *Вопросы современной педиатрии*. 2015;14(5):573–578. DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1442.
33. Остеопороз. Клинические рекомендации. (Электронный ресурс.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4 (дата обращения: 08.11.2022).
34. Громова О.А. Обзор рекомендаций Международной федерации акушеров-гинекологов (FIGO) по питанию в подростковом, прегравидарном и послеродовом периодах «Питание прежде всего». *Медицинский алфавит*. 2021;8:14–24. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-8-14-24.
35. Шилин Д.Е. Беременность, лактация и кальций: необоснованные страхи и доказанные успехи (к 100-летию первой публикации). *Медицинский совет*. 2013;8:32–37. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-8-32-37.
36. Прегравидарная подготовка. Клинический протокол Междисциплинарной ассоциации специалистов репродуктивной медицины (МАРС). Версия 2.0. М.: StatusPraesens; 2020.
37. Захарова И.Н., Творогова Т.М. Коррекция микронутритивного дефицита — одно из приоритетных направлений в практической работе педиатра. *Медицинский совет*. 2019;17:24–35. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-17-24-35.
38. Yadav S., Pal S., Singh P. et al. Calcium repletion to rats with calcipenic rickets fails to recover bone quality: A calcipenic "memory". *Bone*. 2020;141:115562. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115562.
39. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253-21 «Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации» (утв. Федеральной службой по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека 22 июля 2021 г.).
40. Громова О.А., Торшин И.Ю., Лиманова О.А. Кальций и его синергисты в поддержке структуры соединительной и костной ткани. *Лечащий Врач*. 2014;5:2–7.
41. Крутихина С.Б., Горелов А.В., Яблокова Е.А., Полотнянко Е.Ю. Роль кальция, витаминов D и K в формировании здоровья опорно-двигательного аппарата у детей. *Фарматека*. 2019;26(2):83–88. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.2.83-88.
42. Сайт фармацевтической компании ВТФ. Линейка оригинальных продуктов ВТФ. (Электронный ресурс.) URL: <https://vtf.ru/goods/original/> (дата обращения: 08.11.2022).

References

- Oberlis D., Kharland B., Skal'nyy A. The biological role of macro and micronutrients in humans and animals. Skalny A.V., ed. Orenburg, 2018 (in Russ.).
- Namazova-Baranova L.S. Vitamins and minerals in the practice of a pediatrician. M.: *Pediatr*; 2016 (in Russ.).
- The program for optimizing the feeding of children in the first year of life in the Russian P78 Federation: guidelines. M.; 2019 (in Russ.).
- Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Borovik T.E. et al. National program to optimize the supply of vitamins and minerals to children in Russia. M.: *Pediatr*; 2017 (in Russ.).
- On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M.: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebiteley i blagopoluchiya cheloveka, 2021 (in Russ.).
- National program "Vitamin D deficiency in children and adolescents of the Russian Federation: modern approaches to correction". M.: *Pediatr*; 2021 (in Russ.).
- Calcium deficiency and osteopenic conditions in children: diagnosis, treatment and prevention. Scientific and practical program. M.: MFOZMiR, 2006 (in Russ.).
- Baturin A.K., Sharafetdinov Kh.Kh., Kodentsova V.M. Role of calcium in health and reducing the risk of non-communicable diseases. *Voprosy pitaniia*. 2022;91(1):65–75 (in Russ.). DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-1-65-75.
- Kodentsova V.M., Risnik D.V. Multiple micronutrient deficiency in preschool children and methods for its correction. *Lechaschiy Vrach*. 2020;6:52–57 (in Russ.). DOI: 10.26295/OS.2020.65.20.010.
- Shertukde S.P., Cahoon D.S., Prado B. et al. Calcium intake and metabolism in infants and young children: a systematic review of balance studies for supporting the development of calcium requirements. *Adv Nutr*. 2022;13(5):1529–1553. DOI: 10.1093/advances/nmac003.
- Studenikin V.M. Calcipenic states in pediatrics and neuropediatrics: approaches to its prevention and treatment. *Lechaschiy Vrach*. 2022;9:34–38 (in Russ.). DOI: 10.51793/OS.2022.25.9.006.

12. Taranushenko T.E., Kiseleva N.G. Prevention of calcium deficiency in children. Russian Medical Inquiry. 2020;4(8):511–517 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-8-511-517.
13. Dedov I.I., Peterkova V.A. Directory of Pediatric Endocrinologist. 3rd ed., revised. M.: Literra; 2020 (in Russ.).
14. Pogozheva A.V. The value of food macro and micronutrients in optimizing bone mineral density. Consilium Medicum. 2015;17(2):61–65 (in Russ.).
15. Gromova O.A., Torshin I.Yu. Vitamin D is a paradigm shift. Gusev E.I., Zakharova I.N., eds. M.: TORU PRESS; 2015 (in Russ.).
16. Taranushenko T.E., Kiseleva N.G. Paediatric osteoporosis: features of skeletal mineralization in children, prevention and treatment. Meditsinskiy sovet. 2020;10:164–171 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-10-164-171.
17. Gromova O.A., Torshin I.Y., Grishina T.R., Lisitsa A.V. Prospects for the use of preparations based on organic calcium salts. Molecular mechanisms of calcium. Lechashchiy Vrach. 2013;4:42–44 (in Russ.).
18. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Pronin A.V. et al. Differentiated approach to the choice of second-generation soluble calcium preparations. Lechashchiy Vrach. 2014;11:60–65 (in Russ.).
19. Vinogradova A.G. "Healthy" bone as an indicator of calcium deficiency. Smolensk Medical Almanac. 2017;1:62–65 (in Russ.).
20. Sokolova N.S., Borodulina T.V., Sannikova N.E. The physiological role of macronutrients in breast milk (calcium, phosphorus, magnesium) in the development of children of the first year of life. Ural medical journal. 2022;21(6):51–57 (in Russ.). DOI: 10.52420/2071-5943-2022-21-6-51-57.
21. Deng K.L., Yang W.Y., Hou J.L. et al. Association between Body Composition and Bone Mineral Density in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. Int J Environ Res Public Health. 2021;18(22):12126. DOI: 10.3390/ijerph182212126.
22. Pigarova E.A. Rickets of our time: modern diagnosis and treatment. Meditsinskiy sovet. 2020;18:14–20 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2020-18-14-20.
23. Vakharia J.D., Topor L.S. Hypocalcemia. In: Endocrine Conditions in Pediatrics. Stanley T., Misra M., eds. Springer, Cham; 2021:29–38. DOI: 10.1007/978-3-030-52215-5_5.
24. Renthal N.E. Skeletal Disease. In: Endocrine Conditions in Pediatrics. Stanley T., Misra M., eds. Springer, Cham; 2021:17–21. DOI: 10.1007/978-3-030-52215-5_3.
25. World Health Organization. Nutritional Rickets: A Review of Disease Burden, Causes, Diagnosis, Prevention and Treatment. (Electronic resource.) URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516587> (access date: 08.11.2022).
26. Klimov L.Ya., Petrosyan M.A., Verisokina N.E. et al. Hypovitaminosis D and osteopenia of preterm infants: risk factors and mechanisms of formation. Medical News of North Caucasus. 2021;16(2):215–221. DOI: 10.14300/mnnc.2021.16051.
27. Lir D.N., Perevalov A.Ya. Analysis of actual home nutrition of children of preschool and school age residing in the town. Voprosy pitaniya. 2019;88(3):69–77 (in Russ.). DOI: 10.24411/0042-8833-2019-10031.
28. Engel G.M., Kern J.H., Brenna J.T., Mitmesser S.H. Micronutrient gaps in three commercial weight-loss diet plans. Nutrient. 2018;10(1):108. DOI: 10.3390/nu10010108.
29. Sebastiani G., Herranz Barbero A., Borrás-Novell C. et al. The effects of vegetarian and vegan diet during pregnancy on the health of mothers and offspring. Nutrients. 2019;11(3):557. DOI: 10.3390/nu11030557.
30. Yasakov D.S., Makarova S.G., Kodentsova V.M. Nutritional status and health of vegetarians: what is known from recent scientific research? Pediatrija. 2019;98(4):221–228 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-221-228.
31. Strukov V.I., Shcherbakova Y.G., Elistratov D.G. et al. Risk factors in the early diagnosis and prevention of osteoporosis in children: a rationale for pharmacological correction of calcium and vitamin D deficiency. Vrach. 2022;33(8):37–40 (in Russ.). DOI: 10.29296/25877305-2022-08-07.
32. Maltsev S.V., Mansurova G.Sh. Decreased bone mineral density in children and adolescents: causes, frequency of development, treatment. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2015;14(5):573–578 (in Russ.). DOI: 10.15690/vsp.v14i5.1442.
33. Osteoporosis. Clinical guidelines. (Electronic resource.) URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/87_4 (access date: 08.11.2022) (in Russ.).
34. Gromova O.A. Review of nutritional guidelines "Nutrition First" for adolescent, pregravid and postpartum periods by International Federation of Gynaecology and Obstetrics. Medical alphabet. 2021;(8):14–24 (in Russ.). DOI: 10.33667/2078-5631-2021-8-14-24.
35. Shilin D.E. Pregnancy, lactation and calcium: baseless fears and proven success (100th anniversary of the first publication). Meditsinskiy sovet. 2013;8:32–37 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-8-32-37.
36. Pre-pregnancy preparation. Clinical Protocol of the Interdisciplinary Association of Reproductive Medicine Specialists (MARS). Version 2.0. M.: StatusPraesens; 2020 (in Russ.).
37. Zakharova I.N., Tvorogova T.M. Correction of the micronutrient deficiency is one of the priority directions in the practical work of a pediatrician. Meditsinskiy sovet. 2019;17:24–35 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X2019-17-24-35.
38. Yadav S., Pal S., Singh P. et al. Calcium repletion to rats with calcipenic rickets fails to recover bone quality: A calcipenic "memory". Bone. 2020;141:115562. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115562.
39. Guidelines MP 2.3.1.0253-21 "Norms of physiological needs for energy and nutrients for various groups of the population of the Russian Federation" (approved by the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare on July 22, 2021) (in Russ.).
40. Gromova O.A., Torshin I.Yu., Limanova O.A. Calcium and its synergists to support the structure of connective and bone tissue. Lechashchiy Vrach. 2014;5:2–7 (in Russ.).
41. Krutikhina S.B., Gorelov A.V., Yablokova Ye.A., Polotnyanko Ye.Yu. The role of calcium, vitamins D and K in the formation of the health of the musculoskeletal system in children. Farmateka. 2019;26(2):83–88 (in Russ.). DOI: 10.18565/pharmateka.2019.2.83-88.
42. Website of the pharmaceutical company WTF. A line of original WTF products. (Electronic resource.) URL: <https://vtf.ru/goods/original/> (access date: 11.08.2022) (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Самороднова Елена Анатольевна — к.м.н., доцент, доцент кафедры пропедевтики детских болезней и факультетской педиатрии ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0003-2668-3746.

Контактная информация: Самороднова Елена Анатольевна, e-mail: elenasamorodnova@yandex.ru.

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

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 02.12.2022.

Поступила после рецензирования 27.12.2022.

Принята в печать 26.01.2023.

ABOUT THE AUTHOR:

Elena A. Samorodnova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Propaedeutics of Childhood Diseases and Faculty Pediatrics, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2668-3746.

There is no conflict of interests.

Contact information: Elena A. Samorodnova, e-mail: elenasamorodnova@yandex.ru.

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

There is no conflict of interests.

Received 02.12.2022.

Revised 27.12.2022.

Accepted 26.01.2023.

KidZ

СРЕДСТВА ДЛЯ ЗДОРОВОГО ДЕТСТВА



ЖИДКАЯ ФОРМА =
БЫСТРОЕ УСВОЕНИЕ



ПРОВОДЯТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ
ИСПЫТАНИЯ



БЕСКОНСЕРВАНТНАЯ ОСНОВА.
ЗАПАТЕНТОВАНО!



УДОБНО! РАЗОВАЯ ПОРЦИЯ
СИРОПА В СТИКЕ

Узнай больше!



kid-z.ru



KidZ Жидкий кальций

Первый российский кальций в жидкой форме!*



400 мг кальция в 1 стике (5 мл)



Содержит лактат кальция — органическую соль с высокой биодоступностью



Усилен витаминами D3 и K1 для лучшего усвоения кальция



Подходит для самых маленьких — прием разрешен с 1,5 лет

* По данным аналитической базы IQVIA



Без искусственных ароматизаторов, красителей, ГМО



Минимальное содержание вспомогательных компонентов



Легко принимать: взболтать стик и дать выпить ребенку



Детям 1,5-3 лет - 1 стик в день
Детям 3-7 лет - 2 стика в день
Детям 7-14 лет - 3 стика в день
Детям 14-18 лет - 3-4 стика в день

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ

Другие продукты линейки:



ТЕЛЕФОН ГОРЯЧЕЙ ЛИНИИ **8-800-201-94-73** (с 8:00 до 17:00, по будням)

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-68-74

Клинико-морфологические симптомы гангренозного аппендицита у детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией

Л.В. Феклисова¹, И.М. Расстригина², Е.Б. Ольхова², И.С. Аллаhverдиев², Е.Е. Целипанова¹, С.И. Заварохин²

¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия

²ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В последние годы отмечено повышение частоты возникновения аппендицита у детей в период пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19, однако морфологические особенности описаны недостаточно. В настоящей работе представлены клинико-морфологические признаки гангренозного аппендицита у госпитализированных детей, имевших лабораторно подтвержденный диагноз COVID-19. Приведены результаты клинико-лабораторных, инструментальных и морфологических исследований, выполненных у детей школьного возраста с гангренозным аппендицитом, ассоциированным с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной положительными результатами ПЦР-тестов. Заболевание характеризовалось острым началом, быстрым развитием абдоминального болевого синдрома и наличием изменений в клиническом анализе крови, характерных для воспалительной реакции: умеренный лейкоцитоз ($15,6 \times 10^9/\text{л}$), выраженный нейтрофилез (82,2%), тромбоцитопения (от 103 до $144 \times 10^9/\text{л}$). У всех пациентов имелись Эхо-признаки воспалительной трансформации червеобразного отростка, удаление которого проведено в первый день госпитализации (первый день заболевания) лапароскопическим методом. В удаленном биоматериале определялись склонность к тромбообразованию в мелких сосудах стенки отростка, язвенно-некротические изменения. Обсуждается связь возникновения гангренозного аппендицита с течением COVID-19. Необходимо продолжение исследований, углубленное изучение причин патологических изменений, уточнение роли SARS-CoV-2 с целью предупреждения распространения COVID-19.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: SARS-CoV-2, COVID-19, дети, аппендицит, удаление червеобразного отростка, тромбоз, цитокиновый шторм, микроангиопатия, некроз.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Феклисова Л.В., Расстригина И.М., Ольхова Е.Б. и др. Клинико-морфологические симптомы гангренозного аппендицита у детей с лабораторно подтвержденной новой коронавирусной инфекцией. *РМЖ. Мать и дитя.* 2023;6(1):68–74. DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-68-74.

Clinical and morphological symptoms of gangrenous appendicitis in children with laboratory-confirmed novel coronavirus infection

L.V. Feklisova¹, I.M. Rasstrigina², E.B. Olkhova², I.S. Allakhverdiev², E.E. Tselipanova¹, S.I. Zavarokhin²

¹M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

²St. Vladimir Children's City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Over recent years, amid the novel coronavirus disease (COVID-19) pandemic the prevalence of appendicitis in children has increased. However, its morphological characteristics are not described completely. The article elucidates clinical and morphological features of gangrenous appendicitis in hospitalized children with laboratory-confirmed COVID-19 diagnosis. The authors present the clinical, laboratory, instrumental and morphological findings in schoolchildren with gangrenous appendicitis associated with SARS-CoV-2, confirmed by nasopharyngeal swab PCR-testing. The disease was characterized by an acute onset, rapid development of abdominal pain syndrome and typical inflammatory changes in the clinical blood analysis: moderate leukocytosis ($15.6 \times 10^9/\text{l}$), pronounced neutrophilia (82.2%), and thrombocytopenia (103 to $144 \times 10^9/\text{l}$). All patients had echographic signs of inflammatory transformation of the appendix which was removed on the first day of hospitalization (the first day of the disease) by laparoscopic technique. The examination of the removed biomaterial revealed a tendency to thrombosis in the small vessels of the process and ulcerative changes accompanied by necrosis. There is a discussion of the relationship between the development of gangrenous appendicitis and the clinical course of COVID-19 infection. It is necessary to continue investigations, perform in-depth analysis of the factors causing pathological changes, and to clarify the role of SARS-CoV-2 disease with the aim of preventing the spread of COVID-19.

KEYWORDS: SARS-CoV-2, COVID-19, children, appendicitis, removal of the appendix, thrombosis, cytokine storm, microangiopathy, necrosis.

FOR CITATION: Feklisova L.V., Rasstrigina I.M., Olkhova E.B. et al. Clinical and morphological symptoms of gangrenous appendicitis in children with laboratory-confirmed novel coronavirus infection. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2023;6(1):68–74 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2023-6-1-68-74.

ВВЕДЕНИЕ

В 2020–2022 гг. патологоанатомы получили возможность составить представление о морфологической картине новой коронавирусной инфекции COVID-19 [1–6]. В РФ патологоанатомические вскрытия умерших от данного заболевания производились наиболее часто, что позволило создать первый в мире атлас патологической анатомии, освещающий ряд особенностей инфекции COVID-19 [7]. Было отмечено не только непосредственное вирусное повреждение клеток, но и иммунные нарушения, так называемый «цитокиновый шторм», гиперактивность макрофагов [8]. Большинство отечественных и зарубежных исследователей в патогенезе инфекции отметили значимость эндотелиоза и обусловленной им коагулопатии, микро- и макроангиопатии, тромбоза, тромбоэмболии, а также возможности присоединения вторичной бактериальной инфекции [9–12]. Менее изучен характер повреждений у детей и подростков. Вместе с тем несомненно, что важную роль могут играть возрастные особенности иммунных реакций и анатомо-морфологические особенности. Так, имеются сведения о тяжелых последствиях развития Kawasaki-подобного синдрома, возникновении некротизирующего васкулита [13].

В литературе появились данные о повышении частоты возникновения аппендицита у детей в период пандемии COVID-19 [14, 15]. Так, выполненное нами сравнение количества больных, прооперированных по поводу острого аппендицита за предшествующие 3 года (апрель 2017 г. — июль 2019 г.), с количеством больных, прооперированных по поводу острого аппендицита за период пандемии COVID-19 (март 2020 г. — июль 2022 г.) показало увеличение на 21% (с 467 до 565 случаев) в период пандемии.

В то же время описания морфологических особенностей аппендицита представляются недостаточными. Мы приводим результаты клиничко-лабораторного, инструментального и морфологического исследований при гангренозном аппендиците у детей с положительным ПЦР-тестом на РНК SARS-CoV-2.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

Из отчетной документации (журнал поступающих детей ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ», журнал учета проведения ПЦР-диагностических носо- и ротоглоточных проб на РНК SARS-CoV-2 в приемном отделении) была отобрана документация пациентов с положительными результатами тестов на SARS-CoV-2 за период карантинных мероприятий (с марта 2020 г. по июль 2022 г.). Изучены медицинские карты стационарных больных (форма № 027/у) детей с положительным результатом теста, которым проводилась аппендэктомия в указанный период, проанализированы клиничко-лабораторные, инструментальные и морфологические данные.

Из поступивших в хирургическое отделение детей у 20 был положительный ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2. У 6 (30%) пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, диагностирован гангренозный аппендицит. Нами были изучены клинические проявления заболевания, представлены результаты лабораторного и инструментального обследования этой категории пациентов. Был выполнен морфологический анализ биоматериала (удаленных червеобразных

отростков). Полученные гистологические срезы исследовались рутинным методом с изготовлением парафиновых блоков и окрашиванием гематоксилином и эозином. Исследование проводилось с помощью светового микроскопа Nikon Eclipse E200.

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ, АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ, КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ПАЦИЕНТОВ

Возраст пациентов ($n=6$, 3 мальчика и 3 девочки) варьировал от 8 до 17 лет (в среднем 13,1 года). Пациенты являлись нормостениками, не имели избыточной массы тела. Наследственность не отягощена. На учете у специалистов пациенты не состояли. Аллергические реакции в анамнезе отсутствовали. Ранее оперативные вмешательства не проводились.

Все дети доставлены бригадой скорой медицинской помощи по экстренным показаниям в первые сутки появления болевого абдоминального синдрома. Направительный диагноз при поступлении в стационар: «Острый аппендицит». В приемном отделении взята носо-ротоглоточная проба на SARS-CoV-2 и вирусы гриппа типов А, В. В первые же сутки проведена аппендэктомия в хирургическом отделении.

В клинической картине заболевания острого аппендицита ведущим был болевой абдоминальный синдром. Боли в животе возникали остро (больные указывали конкретный час), имели ноющий, колющий характер, не исчезали и усиливались. У 4 из 6 пациентов боли сопровождались неоднократной рвотой, у 2 пациентов — тошнотой. В 3 случаях заболевание протекало с кратковременной субфебрильной температурой. Жидкий, без примесей, учащенный стул до 5 раз в сутки отмечен только в одном случае, у остальных стул оформленный.

При первичном осмотре: обложенный белым распухшим налетом язык; живот симметричен, округлой формы, мягкий при пальпации, участвует в акте дыхания; определена локальная болезненность в правых отделах живота, чаще в правой подвздошной области. Защитное напряжение мышц живота наблюдалось у одного больного. Симптомы раздражения брюшины, учитывая неоднократные хирургические осмотры, были положительными у 5 из 6 пациентов. Объективным подтверждением острого аппендицита послужили результаты ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости. Во всех случаях имелось заключение о наличии Эхо-признаков воспалительной трансформации фрагментов визуализируемого червеобразного отростка и минимального количества свободной жидкости в брюшной полости. Одновременно у 4 пациентов отмечены изменения в паренхиме поджелудочной железы и утолщение стенки желчного пузыря. Петли тонкого и толстого кишечника и толщина их стенки не имели грубых отклонений. У одного пациента (имевшего жидкий стул) определялось избыточное жидкостное гетерогенное содержимое, газообразование, преимущественно в подвздошной кишке. Исследование печени, желудка, селезенки не выявило грубых отклонений. При отсутствии жалоб на дизурические расстройства (лишь у одного больного было беспокойство при мочеиспускании) изменения паренхимы почек отмечались в 3 случаях. Изменения в первичном общем анализе мочи имелись у 4 детей: обнаружены эритроциты (от 6 до 250 в поле зрения), кетоновые тела (от 5 до 25 ммоль/л). При повторном исследовании в общем анализе мочи отклонений не обнаружено.

На ЭКГ при поступлении в стационар у 5 пациентов отмечались нарушения ритма и проводимости сердца: синусовая тахикардия (n=1), синусовая брадиаритмия (n=3), правопредсердный ритм (n=2), ранний процесс реполяризации миокарда желудочков (n=4), неполная блокада правой ножки пучка Гиса (n=1).

В клиническом анализе крови показатели гемоглобина соответствовали референсным значениям (n=6), количество лейкоцитов варьировало от 11,2 до $23,7 \times 10^9/\text{л}$ (в среднем $15,6 \times 10^9/\text{л}$). У всех пациентов наблюдали нейтрофилез от 71 до 92,8% (в среднем 82,2%) и у 5 пациентов — сниженное количество тромбоцитов (от 103 до $144 \times 10^9/\text{л}$). У 1 пациента показатели тромбоцитов соответствовали норме ($232 \times 10^9/\text{л}$), но при этом в динамике регистрировались высокие показатели D-димера (в 3–6 раз превышающие референсные значения) и ферритина (на 60–90% выше референсных значений), отрицательные результаты на содержание прокальцитонина. Результаты исследования крови подтверждали наличие нарушений в тромбоцитарном звене, активацию фибринолиза [16–18].

При клиническом осмотре и сборе анамнеза заболевания детей пристальное внимание было уделено катаральным явлениям в верхних дыхательных путях. У одного пациента в течение 5 дней респираторный синдром предшествовал появлению болей в животе, сопровождался повышенной температурой (38,5 °C), кашлем, ринитом, что соответствовало острому респираторному заболеванию. В большинстве (5 из 6) случаев кашель и насморк отсутствовали, однако у 3 пациентов отмечалась неяркая гиперемия задней стенки глотки и/или небных дужек.

При проведении компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки у всех детей изменения в легких не были выявлены, а показатели SpO_2 соответствовали референсным значениям (96–99%). Позже, в послеоперационном периоде, больные также не нуждались в кислородной поддержке.

На основании комплекса данных: клинического осмотра и наблюдения в динамике, результатов лабораторных и инструментальных исследований — выставлен диагноз «острый аппендицит» и рекомендовано экстренное оперативное вмешательство. Дальнейшее послеоперационное наблюдение, мониторинг лабораторных показателей, инфузионная, корригирующая и антибактериальная терапия проводились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) от нескольких часов до суток. Аппендэктомия осуществлена лапароскопическим методом всем пациентам, трансумбиликально. Удаленный аппендикс в 10% растворе формалина доставлялся в тот же день в патологоанатомическое отделение для исследования. Окончательный диагноз: «Гангренозный аппендицит» (n=6), с перфорацией червеобразного отростка в 1 случае.

Выполненные гистологические исследования свидетельствуют о морфологических особенностях: склонности к тромбообразованию, как показано на микрофотографии стенки червеобразного отростка (рис. 1 А, В) и даже прилежащего сальника (рис. 1 С, D), и о неангиогенезе (рис. 2). Таким образом, описанная картина не исключает наличие характерных изменений, выявленных у пациентов с COVID-19: тромбоцитарных и некротических изменений в стенке аппендикса, неангиогенеза. При макроскопическом и микроскопическом исследовании удаленных червеобразных отростков (n=6) выявили следующее: протяженность аппендикса колебалась от 6,5 до 12,5 см

(в среднем 9,1 см), толщина стенки была от 0,5 до 1,5 см, но на отдельных срезах в каждом случае определялась минимальная толщина отростка 0,5 см. Оболочка всех аппендиксов была тусклая, с наложениями фибрина. При микроскопическом исследовании во всех случаях были подтверждены воспалительные изменения в червеобразном отростке, отмечена склонность к тромбообразованию (см. рис. 1, 2): тромбоз сосудов микроциркуляторного русла, расстройство кровообращения (n=6), мелкие некрозы (n=2), язвенно-некротический процесс (n=2), по-видимому, обусловленный быстрым развитием ответной воспалительной реакции; у всех пациентов наблюдался периаппендицит (n=6), мезентериолит (n=6). У 1 пациента с гангренозно-перфоративным аппендицитом отмечен оментит (воспаление сальника). У 2 пациентов высеяна *Escherichia coli* (чувствительная к антибиотикам).

На основании выявленных гистологических патологических изменений можно сделать предположение об их своеобразии при гангренозном аппендиците у пациентов с COVID-19.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент 9 лет доставлен по экстренным показаниям бригадой скорой медицинской помощи с диагнозом «острый аппендицит». При поступлении температура тела 37,3 °C, АД 100/70 мм рт. ст., ЧДД 19 в 1 мин, SpO_2 99%. Контакт с больными COVID-19 отрицал. В приемном отделении взят носороглоточный мазок на SARS-CoV-2 и грипп А, В. При сборе анамнеза заболевания предъявлял жалобы на боли в животе, однократную рвоту, головную боль и слабость в течение дня. Заболевание началось с острых болей в животе ночью, утром обратились в частный медицинский центр, где при осмотре пациента был диагностирован острый аппендицит и рекомендована госпитализация. При поступлении в ходе клинического осмотра больного жалобы на боли в животе не прекращались, боль усиливалась. Выявлен белый налет на языке. Аускультативно в легких дыхание везикулярное, без хрипов. Живот мягкий, доступен пальпации, не вздут; локальная болезненность в правой половине живота, преимущественно в подвздошной области; защитное напряжение брюшной стенки; симптомы раздражения брюшины положительные. Дизурических явлений не было. Манифестных респираторных симптомов также не было. Рекомендована госпитализация в хирургическое отделение.

Клинический анализ крови: Hb 126 г/л, лейкоциты $11,2 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилы 85%, лимфоциты 7,5%, моноциты 6,4%, эозинофилы 0%, тромбоциты $144 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ 40 мм/ч. Общий анализ мочи без патологических изменений; дополнительно выявили: СРБ 230 мг/л, АЛТ 32 Ед/л, АСТ 47 Ед/л, ЛДГ 308 Ед/л, D-димер 1131 мкг/мл. На ЭКГ зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 89–99 в 1 мин. На КТ органов грудной клетки изменений не отмечено.

При проведении УЗИ брюшной полости обнаружены Эхо-признаки воспалительной трансформации визуализируемого фрагмента червеобразного отростка, возможно, осложненного варианта: в правой подвздошной области неправильно изогнутая цилиндрической формы фиксированная структура до 10 мм в диаметре, протяженностью до 42 мм, направленная в малый таз (там теряется), расцениваемая как воспалительно измененный червеобразный отросток; фрагменты кишечных петель около

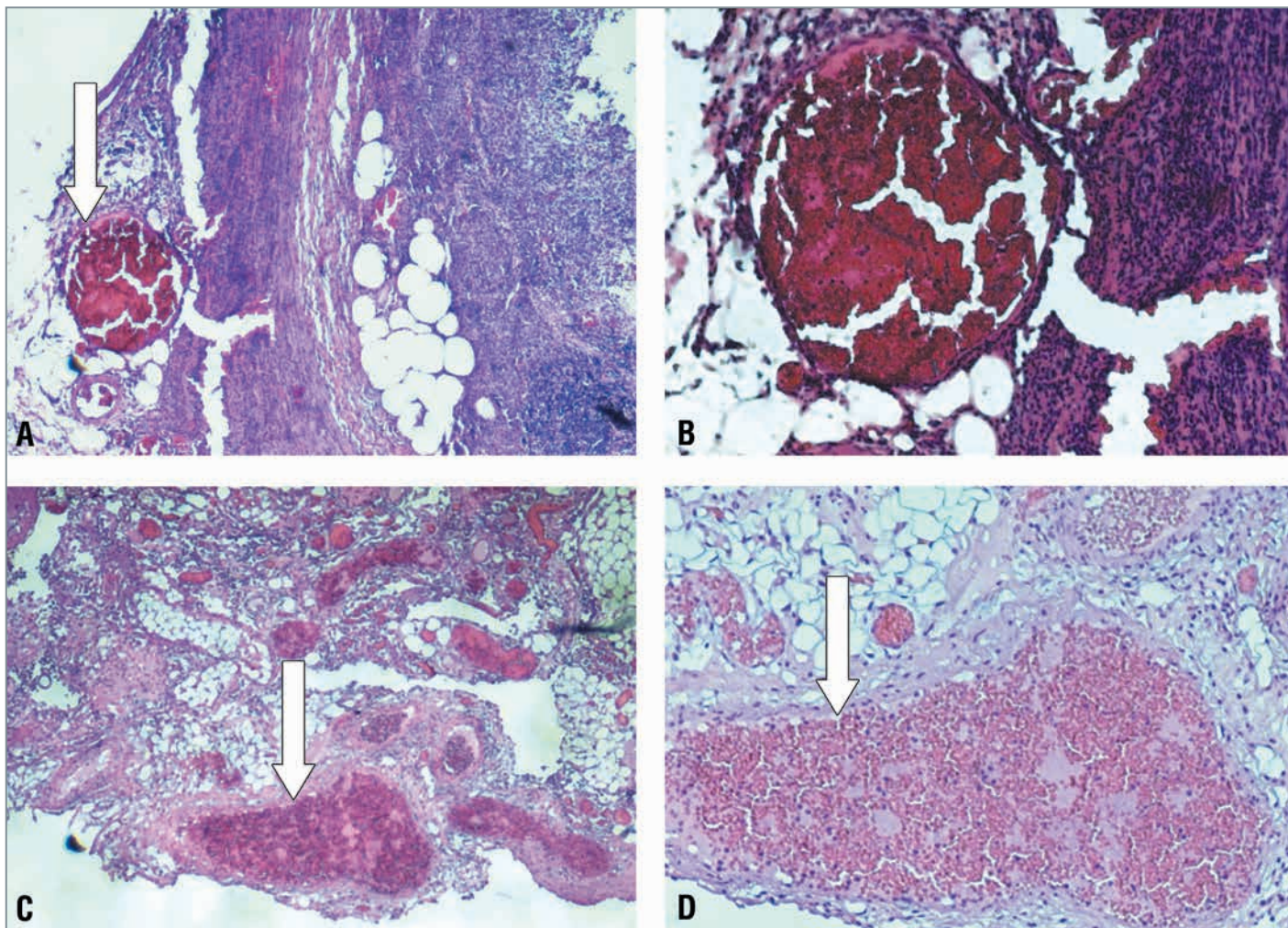


Рис. 1. Гангренозный аппендицит у подростка с положительным ПЦР-тестом на РНК SARS-CoV-2.

Поперечный срез стенки аппендикса (А — $\times 40$, В — $\times 100$) и срез участка сальника с тромбами (С — $\times 40$, D — $\times 100$). Отек, полнокровие и фибриновые тромбы в сосудах микроциркуляторного русла, дистрофические изменения эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками обозначены тромбированные сосуды

Fig. 1. Gangrenous appendicitis in a teenager with positive SARS-CoV-2 RNA test result.

Transverse section of the appendix wall and (A — $\times 40$, B — $\times 100$) and section of the omentum region with thrombi (C — $\times 40$, D — $\times 100$). Edema, congestion and fibrin thrombi in the microcirculatory vessels, dystrophic changes in the epithelium. H&E staining. Thrombosed vessels are shown by arrows

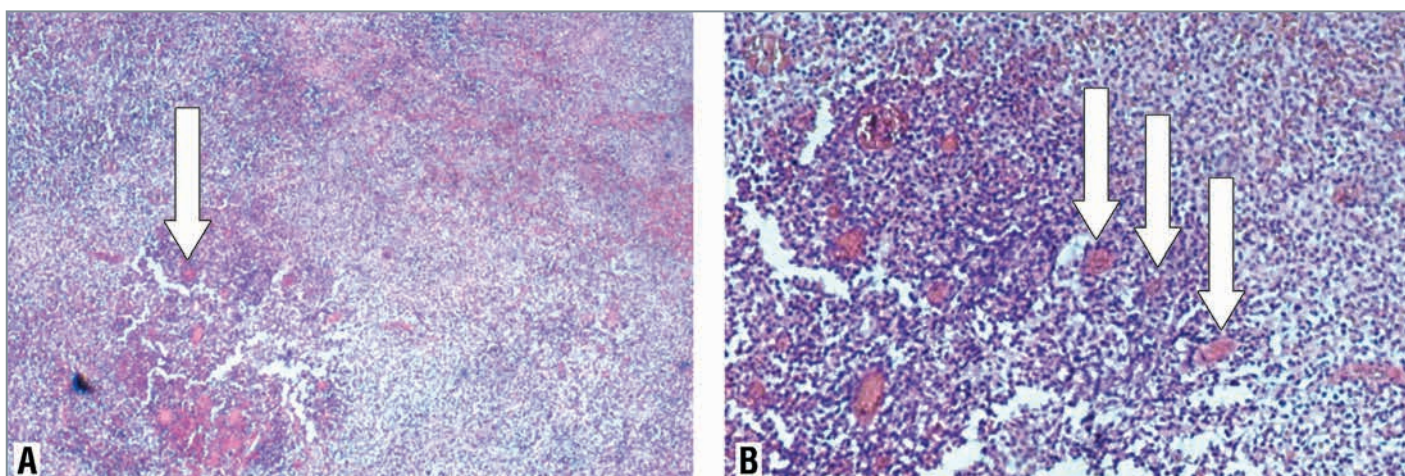


Рис. 2. Неоангиогенез при гангренозном аппендиците у подростка с положительным ПЦР-тестом на РНК SARS-CoV-2.

Поперечный срез стенки аппендикса (А — $\times 40$, В — $\times 100$). Окраска гематоксилином и эозином. Стрелками обозначены поперечные срезы новообразованных сосудов

Fig. 2. Neoangiogenesis in a teenager with gangrenous appendicitis and positive SARS-CoV-2 RNA test result.

Transverse section of the appendix wall (A — $\times 40$, B — $\times 100$). H&E staining. Transverse sections of newly formed blood vessels are shown by arrows

аппендикса со значительным утолщением (до 4–5 мм), практически отсутствует перистальтика (локальный кишечный стаз); остальные фрагменты кишечных петель сохранены, толщина стенок до 1,5 мм, в просвете кишечных петель — жидкостное гетерогенное содержимое; структура, толщина стенок толстой кишки сохранены, содержимое без изменений; небольшой выпот в брюшной полости. Одновременно обнаружены Эхо-признаки реактивных изменений паренхимы поджелудочной железы и утолщения стенок желчного пузыря, реактивных изменений паренхимы обеих почек.

Учитывая комплекс клинико-лабораторных и инструментальных данных, у больного диагностировали острый аппендицит, показано экстренное хирургическое вмешательство. Удаление червеобразного отростка проведено лапароскопическим методом, трансумбиликально. Также лапароскопически выполнена резекция подлежащей прямой кишки. В брюшной полости обнаружен мутный выпот объемом 50 мл и взят для посева на микрофлору и чувствительность. Червеобразный отросток длиной 6 см утолщен, напряжен, грязно-серого цвета, покрыт фибрином. В средней трети отростка выявлена перфорация, покрыта салынком. Развернутый послеоперационный диагноз: «Острый гангренозно-перфоративный аппендицит, острый оментит, острый перитонит I стадии».

Результаты гистологического исследования удаленного фрагмента салыника: фрагмент салыника желто-коричневого цвета, размером 3×2×1 см, микроскопически представляет собой фрагменты жировой ткани с заметной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией и полнокровными сосудами, фибрином. Также определяется очаговый липоматоз подслизистой оболочки, серозная оболочка и брыжейка отекающие, с резким полнокровием сосудов и лимфоцитарной инфильтрацией. Гистологический диагноз: «Фибринозно-гнойный оментит». Результаты микробиологического исследования выпота в брюшной полости: высева *E. coli*, чувствительной ко всему спектру исследуемых антибиотиков. Результаты гистологического исследования червеобразного отростка: червеобразный отросток утолщен, оболочка тусклая; ширина от 9,5 до 15,0 мм, длина 6,0 см; на поперечных и продольных срезах эпителий на некотором протяжении частично отсутствует; дефект слизистой оболочки доходит до мышечного слоя; серозная оболочка покрыта фибрином; ткани вокруг отростка — с массивной гнойной инфильтрацией, лимфоидные фолликулы со стертым рисунком, наличие кровоизлияний, нарушение кровообращения; микроскопически — краевое стояние лейкоцитов. Заключение: морфологическая картина соответствует картине флегмонозно-язвенного аппендицита, фибринозно-гнояного перитонита, мезентериолита (воспаление брыжейки червеобразного отростка).

Для мониторинга лабораторных показателей и проведения инфузионной, корригирующей и антибактериальной терапии в течение нескольких часов ребенок находился в ОРИТ. Послеоперационный период протекал без осложнений. В связи с положительным результатом при исследовании на COVID-19 и отказом родителей от перевода в профильный стационар пациент переведен в бокс инфекционного отделения (койка обсервации). При повторном диагностическом исследовании на выявление РНК SARS-CoV-2 через 5 дней был получен отрицательный результат. Пациент выписан под наблюдение участкового педиатра в связи с окончанием хирургического лечения, купирова-

нием болевого синдрома, гладким течением послеоперационного периода. Клинический заключительный диагноз: «Острый гангренозно-перфоративный аппендицит, острый оментит, COVID-19-инфекция легкого течения».

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ клинико-лабораторного, инструментального и морфологического исследований пациентов школьного возраста с гангренозным аппендицитом и положительным результатом ПЦР-теста на РНК SARS-CoV-2 не исключает возможность течения COVID-19 с воспалительным поражением червеобразного отростка или роли COVID-19 как триггера в развитии аппендицита. Изначально в дебюте болезни обращало на себя внимание острое проявление абдоминального болевого синдрома с указанием часа возникновения болей в животе, сопровождающихся рвотой, слабостью, однако при отсутствии продолжительной фебрильной лихорадки и поражения легких, соответствующих диагностическим критериям COVID-19.

В клиническом анализе крови не обнаружена лейкопения, отмечены высокие показатели нейтрофилиза, СОЭ, СРБ и отрицательные значения прокальцитонина. Отмечена склонность к тромбообразованию: тромбоцитопения, высокие значения D-димера, ферритина. Однако первоначальные значения были кратковременными и не потребовали коррекции коагулопатии в послеоперационном периоде.

По данным морфологического исследования значимость отклонений в тромбоцитарном звене имела избирательно локальный характер: были обнаружены тромбозы, нарушения кровообращения в мелких сосудах стенок червеобразных отростков, отмечено быстрое развитие активной ответной воспалительной реакции — появление язвенно-некротических очагов, перфорации аппендикса, периаппендицита, оментита.

Важную роль в предотвращении избыточно активного ответа играли своевременная диагностика аппендицита и удаление очага воспаления в червеобразном отростке, что обусловило в краткие сроки улучшение клинико-лабораторных показателей, гладкое неосложненное послеоперационное течение. Неясной остается избирательность очага воспалительного поражения.

В пользу наличия COVID-19 свидетельствует положительный результат ПЦР-теста на SARS-CoV-2 в первый день госпитализации у всех пациентов, далее повторный, также положительный результат на 3–4-е сутки пребывания в стационаре у 2 из 5 обследованных лиц и обнаружение антител IgM и IgG на 7-й день болезни у 1 из 2 обследованных пациентов.

Возможно, в чрезмерной активности иммунного ответа играют роль такие факторы, как особенности структуры сосудистой системы стенок червеобразных отростков (распыленное разветвление на мелкие сосуды), дефекты местных иммунных механизмов (кишечник рассматривается как самый крупный иммунный орган), недостаточность функции пищеварительного тракта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенные клинико-лабораторные, инструментальные и морфологические исследования при гангренозном аппендиците у детей школьного возраста с подтвержден-

ной инфекцией, вызванной SARS-CoV-2, выявили особенности течения острого аппендицита и своеобразия патологических изменений аппендикса. Нельзя полностью быть уверенными в ковидном этиопатогенезе острого аппендицита, этот вопрос требует более детального изучения. Само же обнаружение вируса SARS-CoV-2 может свидетельствовать о сочетанном течении заболеваний — аппендицита и COVID-19, что, с одной стороны, затрудняет диагностику на раннем этапе, а с другой стороны, приводит к утяжелению хирургической патологии. Данные наблюдения диктуют необходимость продолжения исследований, углубленного изучения причин патологических изменений, уточнения роли SARS-CoV-2 с целью предупреждения распространения новой коронавирусной инфекции в окружении.

Литература

1. Патологическая анатомия COVID-19: Атлас. Под ред. Зайратьянц О.В. М.: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ»; 2020.
2. Драккина О.М., Самородская И.В., Сивцева М.Г. и др. COVID-19: неотложные вопросы оценки заболеваемости, распространенности, летальности и смертности. Профилактическая медицина. 2020;23(1):7–13. DOI: 10.17116/profmed2020230117.
3. Постановление Правительства Российской Федерации «Об утверждении Временных правил учета информации в целях предотвращения распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» от 31.03.2020 г. № 373. (Электронный ресурс.) URL: <https://base.garant.ru/73833762/> (дата обращения: 09.12.2022).
4. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.
5. Петриков С.В., Годков М.А., Каниболоцкий А.А. и др. Результаты ПЦР-тестирования на наличие SARS-CoV-2 материала из различных органов пациентов, умерших в постковидный период от причин, непосредственно не связанных с COVID-19. Инфекционные болезни. 2022;20(1):5–15. DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-5-15.
6. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30(5):367–369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
7. Патологическая анатомия легких при COVID-19. Атлас. Под ред. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М. и др. М.; Рязань: ГУП РО Рязанская областная типография; 2020.
8. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Учебно-методическое пособие «Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика». М.; 2020.
9. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Журнал инфектологии. 2020;12(2):5–11. DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
10. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411–417 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
11. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
12. De Michele S., Sun Y., Yilmaz M.M. et al. Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(6):748–760. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa156.
13. Брегель Л.В., Костик М.М., Фелль Л.З. и др. Болезнь Kawasaki и мультисистемный воспалительный синдром при инфекции COVID-19 у детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского. 2020;99(6):209–219. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219.
14. Emile S.H., Hamid H.K.S., Khan S.M., Davis G.N. Rate of Application and Outcome of Non-operative Management of Acute Appendicitis in the Setting of COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(7):1905–1915. DOI: 10.1007/s11605-021-04988-1.

15. Schafer F.M., Meyer J., Kellnar S. et al. Increased Incidence of Perforated Appendicitis in Children During COVID-19 Pandemic in a Bavarian Multi-Center Study. *Front Pediatr.* 2021;9:683607. DOI: 10.3389/fped.2021.683607.
16. Акинъшина Ю.А., Марданлы С.Г., Романов С.В. и др. О количественном определении содержания Д-димера в крови иммунохроматографическим методом. Клиническая и лабораторная диагностика. 2022;67(2):91–96. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-91-96.
17. Янушевич О.О., Духовская Н.Е., Вавилова Т.П. и др. Слюна как новый аналитический объект для определения уровня Д-димера. Клиническая и лабораторная диагностика. 2021;66(7):407–410. DOI: 10.51620/0869-2084-201-66-7-407-410.
18. Петелина Т.И., Мухихина Н.А., Гаранина В.Д. и др. Проспективный анализ лабораторных параметров крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. Клиническая и лабораторная диагностика. 2022;67(3):133–139. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-133-139.

References

1. The Pathological Anatomy of COVID-19: Atlas. Zairatyants O.V. M.: GBU "NIIOZMM DZM"; 2020 (in Russ.).
2. Drapkina O.M., Samorodskaya I.V., Sivtseva M.G. et al. COVID-19: urgent questions for estimating morbidity, prevalence, case fatality rates and mortality rates. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2020;23(1):7–13 (in Russ.). DOI: 10.17116/profmed2020230117 (in Russ.).
3. Decree of the Government of the Russian Federation «On approval of the Provisional Rules for Accounting Information in order to Prevent the Spread of a New Coronavirus Infection (COVID-19)» dated March 31, 2020 No. 373. (Electronic resource.) URL: <https://base.garant.ru/73833762/> (access date: 09.12.2022) (in Russ.).
4. Wichmann D., Sperhake J., Litgehetmann M. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med.* 2020;173(4):268–277. DOI: 10.7326/M20-2003.
5. Petrikov S.S., Godkov M.A., Kanibolotsky A.A. et al. Results of RT-PCR test for the presence of SARS-CoV-2 in multiple organs of post-COVID patients who died from causes other than COVID-19. *Infekc. bolezni (Infectious diseases).* 2022;20(1):5–15 (in Russ.). DOI: 10.20953/1729-9225-2022-1-5-15.
6. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020;30(5):367–369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
7. Pathological anatomy of the lungs in COVID-19. Atlas. Zayrat'yants O.V., Camsonov M.V., Mikhalev L.M. et al., eds. M.; Ryazan'; GUP RO Ryazanskaya oblastnaya tipografiya; 2020 (in Russ.).
8. Nikiforov V.V., Suranova T.G., Mironov A.Yu., Zabozlayev F.G. Educational and methodological manual "New coronavirus infection (COVID-19): etiology, epidemiology, clinic, diagnosis, treatment and prevention". M.; 2020 (in Russ.).
9. Tsinslerling V.A., Vashukova M.A., Vasilyeva M.V. et al. Issues of pathomorphogenesis of a new coronavirus infection (COVID-19). *Jurnal infektologii.* 2020;12(2):5–11 (in Russ.). DOI: 10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11.
10. Yao X.H., Li T.Y., He Z.C. et al. [A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2020;49(5):411–417 (in Chinese). DOI: 10.3760/cma.j.cn112151-20200312-00193.
11. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10234):1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
12. De Michele S., Sun Y., Yilmaz M.M. et al. Forty Postmortem Examinations in COVID-19 Patients. *Am J Clin Pathol.* 2020;154(6):748–760. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa156.
13. Bregel L.V., Kostik M.M., Fell L.Z. et al. Kawasaki disease and multisystem inflammatory syndrome in children with COVID-19 infection. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky.* 2020;99(6):209–219 (in Russ.). DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-209-219.
14. Emile S.H., Hamid H.K.S., Khan S.M., Davis G.N. Rate of Application and Outcome of Non-operative Management of Acute Appendicitis in the Setting of COVID-19: Systematic Review and Meta-analysis. *J Gastrointest Surg.* 2021;25(7):1905–1915. DOI: 10.1007/s11605-021-04988-1.

15. Schafer F.M., Meyer J., Kellnar S. et al. Increased Incidence of Perforated Appendicitis in Children During COVID-19 Pandemic in a Bavarian Multi-Center Study. *Front Pediatr.* 2021;9:683607. DOI: 10.3389/fped.2021.683607.
16. Akinshina Yu.A., Mardanly S.G., Romanov S.V. et al. Quantitative determination of the d-dimer in the blood by immunochromatographic method. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2022;67(2):91-97 (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-2-91-96.
17. Akinshina Yu.A., Mardanly S.G., Romanov S.V. et al. Determination of D-dimer in saliva. *Russian Clinical Laboratory Diagnostics.* 2021;7:407-410 (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-201-66-7-407-410.
18. Petelina T.I., Musikhina N.A., Garanina V.D. et al. Prospective analysis of laboratory blood parameters in patients with cardiovascular diseases who underwent COVID-19-associated pneumonia. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika.* 2022;67(3):133-139 (in Russ.). DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-3-133-139.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Феклисова Людмила Владимировна — д.м.н., профессор кафедры инфекционных болезней факультета усовершенствования врачей ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0003-3375-1874.

Расстригина Ирина Михайловна — к.м.н., заведующая отделением патологической анатомии ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0001-8474-3060.

Ольхова Елена Борисовна — д.м.н., заведующая отделением УЗИ-диагностики ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0003-3757-8001.

Аллахвердиев Исраил Садраддин оглы — врач-хирург хирургического отделения ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3; ORCID iD 0000-0002-7511-3910.

Целипанова Елена Евгеньевна — к.м.н., старший научный сотрудник отделения детских инфекций ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, г. Москва, ул. Щепкина, д. 61/2; ORCID iD 0000-0002-0586-8402.

Заварохин Сергей Иванович — главный врач ГБУЗ «ДГКБ св. Владимира ДЗМ»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Рубцовско-Дворцовая, д. 1/3.

Контактная информация: Целипанова Елена Евгеньевна, e-mail: elena-tselip@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: авторы не имеют финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.12.2022.

Поступила после рецензирования 11.01.2023.

Принята в печать 30.01.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Lyudmila V. Feklisova — Dr. Sc. (Med.), Professor of the Department of Infectious Diseases of the Faculty of Advanced Training for Doctors, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3375-1874.

Irina M. Rasstrigina — C. Sc. (Med.), Head of the Department of Pathological Anatomy, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8474-3060.

Elena B. Olkhova — Dr. Sc. (Med.), Head of the Ultrasound Diagnostic Department, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3757-8001.

Israil S. Allahverdiev — surgeon of the Surgery Department, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7511-3910.

Elena E. Tselipanova — C. Sc. (Med.), senior researcher of the Department of Children's Infectious Diseases, M.F. Vladimirskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute; 61/2, Shchepkin str., Moscow, 129110, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0586-8402.

Sergey I. Zavarokhin — Chief Physician, St. Vladimir Children's City Clinical Hospital; 1/3, Rubtsovsko-Dvortsovaya str., Moscow, 107014, Russian Federation.

Contact information: Elena E. Tselipanova, e-mail: elena-tselip@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 12.12.2022.

Revised 11.01.2023.

Accepted 30.01.2023.



Swixx BioPharma

Современные препараты доступны для всех

ООО «Свикс Биофарма»

105064, г. Москва, ул. Земляной вал, д. 9

Тел. +7 495 229 06 61

russia.info@swixxbiopharma.com

PM-RU-2022-11-5633

Дата одобрения: 01-2023

Реклама

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Мать и дитя»

Журнал «РМЖ. Мать и дитя» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам акушерства, гинекологии и педиатрии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) вывод/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155 (5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155 (5):619–625 (in Russ.)]. За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Woman and Child Health”

“Russian Journal of Woman and Child Health” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of obstetrics, gynecology and pediatrics that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.gosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343 (7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.

г. Санкт-Петербург

ФГБНУ «НИИ АГиР им.Д.О.Отта»
(Менделеевская линия, 3)



ПЛЕНУМ ПРАВЛЕНИЯ
РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА
АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

XVI РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ Мать и Дитя

28-30 ИЮНЯ 2023 ГОДА

РЕКЛАМА

NCAGP.RU | ROAG-PORTAL.RU

ОЧНЫЙ ФОРМАТ



Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Ивент» | +7 (495) 721-88-66 | mail@medivent.ru
Подробнее на сайте mother-child.ru и medivent.ru



XXIX

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

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

29-31 МАРТА 2023 ГОДА

Председатели Конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ,
академик РАН, профессор, д.м.н.,
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова»
Минздрава России, заведующий кафедрой
акушерства, гинекологии, перинатологии и
репродуктологии ФППОВ Первого Московского
Государственного Медицинского Университета
им. И.М. Сеченова.

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ,
профессор, д.м.н.,
Руководитель научно-поликлинического
отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им.
В.И. Кулакова» Минздрава России,
президент Международной общественной
организации «Ассоциация по патологии
шейки матки и кольпоскопии»,
«Российского общества по контрацепции».

В.Н. Прилепская



Место проведения:

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



Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ Ивент»
Тел.: +7 (495) 721-88-66
E-mail: mail@medivent.ru





VIII Общероссийский семинар
«Репродуктивный
потенциал России:
**ВЕСЕННИЕ
КОНТРАВЕРСИИ»**
16–18 марта 2023 года

— Памяти акад. Г.М. Савельевой —

2023

ОЧНО

XI Общероссийская
конференция
7–8 апреля 2023 года
Москва

FLORES VITAE
Педиатрия
и неонатология

Адрес проведения: г. Москва, отель «Рэдиссон Славянская» (пл. Европы, д. 2)

☎ 8 (800) 600 3975; +7 (495) 109 2627

✉ ova@praesens.ru

🌐 praesens.ru

👉 praesens_ped

👉 praesensped

👉 praesens_neo

👉 praesensneo



StatusPraesens
your partner

*IX Общероссийский конгресс
с международным участием*



**Ранние сроки беременности:
от прегравидарной подготовки
к здоровой гестации. Проблемы ВРТ**

12–13 мая 2023 • Москва



сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!