Журнал включен в перечень рецензируемых научных изданий ВАК
При Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

WWW.PROFFOPPONENT.RU — 2.2022 — ISSN: 2619-0001 (Print)
ISSN 2713-0444 (Online)

Академик РАН Геннадий Тихонович Сухих

ПРОФЕССИОНАЛЬНАЯ ВЕРШИНА

Итоги лечения в онкологии

Метаболическое программирование

Бактериальный вагиноз и репродукция

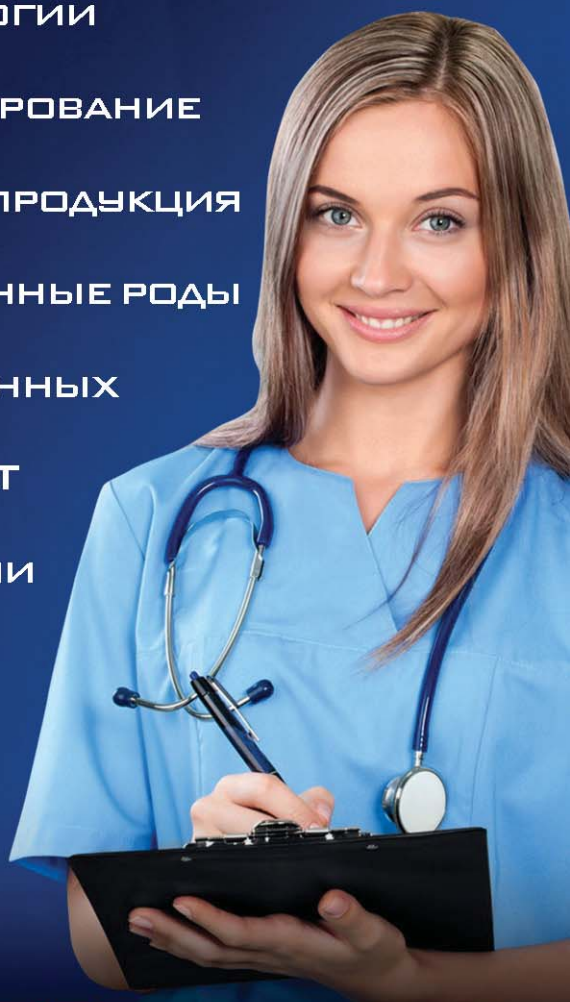
Физиологические и осложненные роды

Витамин D у новорожденных

ВИЧ-инфекции и ВРТ

Лазер при недержании мочи

Гормональная контрацепция



АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. ОНКОЛОГИЯ. НЕОНАТОЛОГИЯ

Enterosgel®
ЭНТЕРОСГЕЛЬ
Энтеросорбирующее средство

ЭНТЕРОСГЕЛЬ – энтеросорбент №1*

ПОЛИМЕТИЛСИЛОКСАНА ПОЛИГИДРАТ

Для дезинтоксикации при вирусной инфекции у взрослых и детей.

Временные методические рекомендации
по лечению нового **коронавируса COVID-19**
Министерство здравоохранения
Российской Федерации 2020

*по данным розничного аудита DSM Group, 2020

Энтеросгель®
Паста для приема внутрь, 225 г.
Рег. № P N003719/02

Горячая линия
+ 7 495 646 14 33
www.enterosgel.ru
г. Москва, ул. Шипиловская, д. 50, корп. 1, стр. 2
ООО «ТНК СИЛМА»

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Научно-практическое образование для профессионалов

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ

№ 2 2022

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ / РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Авад З., д.м.н., профессор (Каир, Египет)
Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Адамян Л.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акимкин В.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Акуд М., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Алексеева Е.И, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Анциферов М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Аполихин О.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва)
Аполихина И.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Арутюнов Г.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ашрафян Л.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Балаболкин И.И., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Баранов А.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Боровик Т.Э., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Брико Н.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Валента Р., д.м.н., профессор (Вена, Австрия)
Вольф Ф.В., д.м.н., профессор, (Регенсбург, Германия)
Горелов А.В., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Готье С.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Дженкинс Р.Л., д.м.н., профессор (Бостон, США)
Ди Ренцо Дж.К., д.м.н., профессор (Перуджа, Италия)
Долгушина Н.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Драпкина О.М., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Захарова И.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Ильина Н.И., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Индолфи Дж., д.м.н., профессор (Флоренция, Италия)
Колесников С.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Краснопольский В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Курцер М.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Кучма В.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Лобзин Ю.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Мартин Б., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Назарова Н.М., д.м.н. (Москва, Россия)
Ненашева Н.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Никифоров В.С., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Остроумова О.Д., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Пампура А.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Попов Т., д.м.н., профессор (София, Болгария)
Прилепская В.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Райсман Я., д.м.н., профессор (Амстелвин, Голландия)
Румянцев А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Сайганов С.А., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)
Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва. Россия)
Стародубов В.И., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва. Россия)
Стукус Д., д.м.н., профессор (Огайо, США)
Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Тутельян В.А., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Фисенко А.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов М.Р., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хаитов Р.М., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Хохлова С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Хубутия М.Ш., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чазова И.Е., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чуланов В.П., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Чучалин А.Г., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шестакова М.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Эберт А., д.м.н., профессор (Берлин, Германия)
Эльгер К., д.м.н., профессор (Бонн, Германия)
Юренева С.В., д.м.н. (Москва, Россия)
Ющук Н.Д., академик РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Яцык С.П., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор (Москва, Россия)

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ
Научно-практическое образование для профессионалов

Главные редакторы
Г.Т. Сухих, д.м.н., профессор, акад. РАН (Москва, Россия)
А.П. Фисенко, д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Р. Валента, д.м.н., профессор (Вена, Австрия)

Технический редактор
А.А. Краснова

Редактор-корректор
М.В. Соколова

Дизайн и верстка
Б.Д. Шульгин

Учредитель и издатель
ООО «Оппонент»

Генеральный директор
В.С. Романов

Главный редактор издательства
С.В. Камзолова, д.м.н.

Адрес редакции
109028, Москва, ул. Земляной Вал, 50а, стр. 4.
Тел./факс: +7 (495) 663-39-00.
Сайт: http://www.proffopponent.ru.
E-mail: proffopponent@mail.ru.

Подписка
Подписной индекс по объединенному каталогу «Пресса России»: 79620.
Подписка в редакции: redopponent@mail.ru.

Научно-практический рецензируемый журнал «Медицинский оппонент», выходит 4 раза в год, поднимает проблемы клинической медицины в России и за рубежом, способствует продвижению отечественного здравоохранения в мировом пространстве и освещению инновационных разработок и методик.

Входит в перечень рецензируемых научных изданий Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата или доктора наук.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор).

Свидетельство о регистрации средства массовой информации: ПИ № ФС77–72419 от 28.02.2018.

Журнал является научным изданием для врачей, поэтому на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 № 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию».

При перепечатке материалов ссылка на журнал «Медицинский оппонент» обязательна.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения ООО «Оппонент».

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Ответственность за достоверность приведенных сведений, за наличие данных, не подлежащих открытой публикации, и точность информации по цитируемой литературе несут авторы. Позиция редакции может не совпадать с мнением автора.

Материалы, переданные в редакцию, не возвращаются, рецензируются.

Требования к оформлению статей размещены на сайте www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619–0001 (Print),
2713-0444 (Online).

Журнал включен с 2018 года в Российский индекс научного цитирования, импакт-фактор за 2 года — 0,800.

Все права защищены. 2022 г.

Дата выхода журнала: апрель 2022 г.

Тираж — 35 000 экз.

© ООО «Оппонент», 2022

МЕДИЦИНСКИЙ ОППОНЕНТ
Научно-практическое образование для профессионалов

Editors-in-Chief
G.T. Sukhih, PhD, professor, acad. RAS (Moscow, Russia)
A.P. Fisenko, PhD, professor (Moscow, Russia)
R. Valenta, PhD, professor (Vienna, Austria)

Technical Editor
A.A. Krasnova

Editor-proofreader
M.V. Sokolova

Design and Layout
B.D. Shulgin

Publishing House
000 «Opponent»

CEO
V.S. Romanov

Editor-in-Chief of the publishing house
S.V. Kamzolova, PhD

Editorial Office
109028, Ul. Zemlianoi Val, 50a, b. 4, Moscow.
Tel./fax: +7 (495) 663-39-00.
Website: http://www.proffopponent.ru.
E-mail: proffopponent@mail.ru.

Subscribe
Pressa Rossii catalogue index: 79620.
Editorial: redopponent@mail.ru.

The scientific and practical journal «Medical Opponent», published 4 times a year, covers the problems of clinical medicine in Russia and abroad, makes the promotion of domestic medicine in the world and highlights innovative developments and methods.

The journal has been included in the «List of leading reviewed scientific editions, in which the basic scientific results of dissertations on competition of scientific degrees of candidate or doctors of sciences should be published» according to decision of Presidium of the Higher Certifying Commission on the Ministry of Science and higher education of the Russian Federation.

The journal is registered by the Federal Service for Supervision of Communications, Information, Technology and Mass Media (Roskomnadzor). Series PI No. FS77-72419, February 28, 2018. This journal is included in Russian Science Citation Index (RSCI).

The point of view of the authors may not coincide with the opinion of the editorial board.

No part of this issue may be reproduced without permission of the 000 «Opponent».

At a reprint of materials the link on journal «Medical Opponent» is mandatory.

Advertisers are responsible for the content of advertisements.

Authors are responsible for reliable information, for the availability of data are not subject to open publication, and accuracy of information of the cited literature.

The editorial standpoint may not correspond with authors' opinions.

All incoming manuscripts are subject to review.

Editors do not correspond with authors, whose articles are considered unsuitable for the publication. Materials sent to the editor will not be returned, will be reviewed.

Requirements for articles formatting are posted on the website www.proffopponent.ru.

ISSN: 2619–0001 (Print),
2713-0444 (Online).

In the Russian Science Citation Index since 2018.
Impact Factor: 0,800

All rights reserved. 2022.

Date of Issue: April 2022.

Printing — 35 000 copies.

© 000 «Opponent», 2022

EDITORIAL BOARD / EDITORIAL COUNCIL

Awad Z., PhD, professor (Cairo, Egypt)
Avdeev S.N., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Adamyan L.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akimkin V.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Akoad M., PhD, professor (Boston, USA)
Alekseeva E.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Antsiferov M.B., PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhin O.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Apolikhina I.A., PhD, professor (Moscow, Russia)
Arutyunov G.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Ashrafyan L.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Balabolkin I.I., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Baranov A.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Borovik T.E., PhD, professor (Moscow, Russia)
Brico N.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Valenta R., PhD, professor (Vienna, Austria)
Wolf F.W., PhD, professor (Regensburg,Germany)
Gorelov A.V., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Gotye S.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Jenkins R.L., PhD, professor (Boston, USA)
Di Renzo G.C., PhD, professor (Perugia, Italy)
Dolgushina N.V., PhD, professor (Moscow, Russia)
Drapkina O.M., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Zaharova I.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Ilina N.I., PhD, professor (Moscow, Russia)
Indolfi G., PhD, professor (Florence, Italy)
Kolesnikov S.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Krasnopolskiy V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kurtser M.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Kuchma V.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Lobzin Yu.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Maev I.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Martin B., PhD, professor (Ohio, USA)
Nazarova N.M., PhD (Moscow, Russia)
Nenasheva N.M., PhD, professor (Moscow, Russia)
Nikiforov V.S., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ostroumova O.D., PhD, professor (Moscow, Russia)
Pampura A.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Popov T., PhD, professor (Sohpia, Bulgaria)
Prilepskaya V.N., PhD, professor (Moscow, Russia)
Reisman Y., PhD, professor (Amstelveen, Holland)
Rumyantsev A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Saiganov S.A., PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Serov V.N., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Starodubov V.I., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Stukus D., PhD, professor (Ohio, USA)
Sukhikh G.T., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Tutelyan V.A., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Fisenko A.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov M.R., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khaitov R.M., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Khokhlova S.V., PhD (Moscow, Russia)
Khubutia M.Sh., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chazova I.E., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Chulanov V.P., PhD, professor (Moscow, Russia)
Chuchalin A.G., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shestakova M.V., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Shlyakhto E.V., acad. RAS, PhD, professor (St. Petersburg, Russia)
Ebert A., PhD, professor (Berlin, Germany)
Elger K., PhD, professor (Bonn, Germany)
Yureneva S.V., PhD (Moscow, Russia)
Uschuk N.D., acad. RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)
Yatsik S.P., corr. member RAS, PhD, professor (Moscow, Russia)

ОТ РЕДАКЦИИ

5 С.В. Камзолова

ГЛАВНЫЙ ОППОНЕНТ
ИНТЕРВЬЮ, МНЕНИЯ, ПРОБЛЕМЫ, БИОГРАФИИ

6–9 **Профессиональная вершина**
Г.Т. Сухих, С.В. Камзолова

ПЕРСПЕКТИВА
НОВЫЕ ОТКРЫТИЯ, ИССЛЕДОВАНИЯ, РЕШЕНИЯ

10–15 **Онкология: неудачные итоги лечения и эффективные направления противоопухолевой терапии**
Л.А. Ашрафян

16–21 **Значение определения белковых компонентов экзосомальной фракции крови рожениц при физиологических и осложненных гипоксией плода родах**
А.В. Евграфова, М.Ю. Высоких, М.В. Марей, Л.А. Манухова, Н.Н. Шкавро, А.М. Приходько, Е.В. Хомякова, О.Р. Баев,

ДОКАЗАНО И ПОКАЗАНО
НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ МЕДИЦИНСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

22–27 **Особенности диагностики бактериального вагиноза у беременных и его риски для репродукции**
Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова

28–33 **Обеспеченность витамином D новорожденных детей**
М.В. Нароган, И.И. Рюмина, Т.Ю. Иванец, В.В. Зубков

QUANTUM SATIS
ПРОВЕРЕНО НА ПРАКТИКЕ

35–45 **Питание матери и детей раннего возраста с точки зрения метаболического программирования**
С.Г. Макарова, О.Б. Ладодо, Т.В. Буцкая, А.П. Фисенко, С.А. Сметанина, Д.С. Чемакина, Д.С. Ясаков, Н.А. Мошкина

46–52 **Гормональная контрацепция с применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат / диеногест**
В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова

АКТУАЛЬНЫЙ ВОПРОС
МНЕНИЯ, ОБСУЖДЕНИЯ, ВЕРСИИ

54–59 **Медико-психологические аспекты ВИЧ-инфекции во вспомогательных репродуктивных технологиях**
В.Н. Кузьмин

КЛИНИЧЕСКИЙ ВЫБОР
ПЛАНЫ, ВИДЫ, АЛГОРИТМЫ ЛЕЧЕНИЯ И ДИАГНОСТИКИ

61–64 **Эффективность применения Nd:YAG-лазера (неодимового) при лечении пациенток со стрессовым недержанием мочи**
М.О. Рамазанова, И.А. Аполихина

CONTENTS

EDITORIAL

5 S.V. Kamzolova

MAIN OPPONENT

INTERVIEWS, OPINIONS, DISCUSSIONS, BIOGRAPHIES

6–9 **Professional apex**
G.T. Sukhikh, S.V. Kamzolova

PERSPECTIVE

NEW OPENINGS, RESEARCH, SOLUTIONS

10–15 **Oncology: failed treatment and effective directions of antitumor therapy**
L.A. Ashrafyan

16–21 **Significance of determination of protein components of the exosomal blood fraction in women in labor with physiological and complicated fetal hypoxia**
A.V. Evgrafova, M.Yu. Vysokikh, M.V. Marey, L.A. Manukhova, N.N. Shkavro, A.M. Prikhodko, E.V. Khomyakova, O.R. Baev

PROVEN AND PROVED

SCIENTIFIC EVIDENCE OF MEDICAL INTERVENTIONS

22–27 **Features in diagnostics of bacterial vaginosis in pregnant women and its risks for reproduction**
Y.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova

28–33 **Vitamin D adequacy in newborn infants**
M.V. Narogan, I.I. Ryumina, T.Y. Ivanets, V.V. Zubkov

QUANTUM SATIS

TESTED IN PRACTICE

35–45 **Maternal and infant nutrition in terms of metabolic programming**
S.G. Makarova, O.B. Ladodo, T.V. Butskaya, A.P. Fisenko, S.A. Smetanina, D.S. Chemakina, D.S. Yasakov, N.A. Moshkina

46–52 **Hormonal contraception using a combined oral contraceptive containing estradiol valerate / dienogest**
V.N. Prilepskaya, E.R. Dovletkhanova

ACTUAL QUESTION

OPINIONS, DISCUSSIONS, VERSIONS

54–59 **Medical and psychological aspects of HIV infection in assisted reproductive technologies**
V.N. Kuzmin

CLINICAL CHOICE

PLANS, KINDS, ALGORITHMS OF TREATMENT AND DIAGNOSTICS

61–64 **Efficacy of the Nd:YAG laser (neodymium laser) in the treatment of patients with stress urinary incontinence**
M.O. Ramazanova, I.A. Apolikhina

Уважаемые коллеги!

Этот выпуск журнала — особенный, он совпадает с юбилеем одного из самых уважаемых и известных авторов и членов редакционного совета — главного редактора журнала «Медицинский оппонент» академика РАН Геннадия Тихоновича Сухих. И статьи сегодня особенные: от детального обзора подходов и ошибок в лечении онкологических заболеваний до диагностики патологических родов, вагинитов и вагинозов беременных, гормональной контрацепции, ЭКО, иммунодефицита и питания новорожденных.

От имени российских врачей мы хотим пожелать юбиляру — лидеру всех акушеров-гинекологов — вести свой коллектив к новым победам! Нет такой вершины, которая бы не покорилась этому мощному руководителю, мудрому человеку и талантливому стратегу. Академик Г.Т. Сухих успевает не только развивать российское здравоохранение, национальные проекты, но и участвовать в судьбах людей, решая их насущные проблемы и дела, помогая рождению новых жизней, иногда вопреки всем негативным прогнозам и обстоятельствам.

Геннадий Тихонович — образец человеческой душевной силы, ума и таланта, на которого равняются молодые ученые и врачи. Мы желаем крепкого здоровья, сил и мужества вести нас всех за собой, никогда не сдаваться, решать все задачи и преодолевать с легкостью любые барьеры и препятствия! России и миру нужны такие люди.

Бесконечно уважаем, ценим и любим!

Коллектив редакции журнала «Медицинский оппонент», главный редактор издательства д.м.н. С.В. Камзолова

Профессиональная вершина

Интервью к 75-летию директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России Геннадия Тихоновича Сухих, доктора медицинских наук, профессора, академика РАН, заслуженного деятеля науки Российской Федерации.

Академик РАН Г.Т. Сухих — директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования Первого московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова. Под руководством Геннадия Тихоновича выполнены 70 кандидатских и 20 докторских диссертаций. Академик РАН Г.Т. Сухих является автором более 1500 публикаций, из них свыше 450 были изданы за последние пять лет. После завершения цикла работ «Молекулярно-биологические механизмы бесплодия и невынашивания беременности. Повышение качества репродуктивного здоровья семьи» (2004–2009) Геннадий Тихонович отмечен премией РАМН имени В.Ф. Снегирева за лучшую работу в области акушерства и гинекологии. Награжден орденом «За заслуги перед Отечеством» III и IV степеней, орденом Александра Невского, почетными грамотами Государственной Думы РФ и ФСБ России, а также многими другими государственными и ведомственными знаками отличия.

Национальный центр имени В.И. Кулакова — ведущее и крупнейшее в стране научное и лечебное учреждение в области акушерства, гинекологии и перинатологии. Главными задачами НМИЦ являются оказание специализированной высокотехнологичной медицинской помощи женщинам всех возрастов и новорожденным детям, внедрение новых диагностических и лечебных технологий, неонатального скрининга, повышение доступности и качества лечебно-профилактической помощи. В Центре разработаны методы ранней пренатальной диагностики, врожденной патологии, реализована современная тактика ведения беременности и родов высокого риска. Осуществляется активная научная и исследовательская деятельность в сфере акушерства, гинекологии, перинатологии, а также координация научных исследований в области охраны здоровья женщины, плода и новорожденного. Сегодня в структуре НМИЦ функционируют более 50 научных и клинических подразделений и 25 лабораторий, в которых работают 2 200 высококвалифицированных сотрудников, в том числе четыре академика РАН, два члена-корреспондента РАН, 78 докторов наук, 239 кандидатов наук и 30 профессоров. Ежегодно стационарную и амбулаторную помощь получают свыше 140 тысяч человек.

Беседовала главный редактор журнала «Медицинский оппонент» д.м.н. С.В. Камзолова

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сухих Г.Т., Камзолова С.В. Профессиональная вершина. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 6—9.

Professional Apex

Interview on the 75th birthday of Gennady Tikhonovich Sukhikh, Director of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynaecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Academician of RAS, and Honored Scientist of the Russian Federation.

Academician of the Russian Academy of Sciences, G.T. Sukhikh is the Director of the National Medical Research Center of Obstetrics, Gynaecology, Perinatology and Reproductology named after Academician V.I. Kulakov, the Head of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology of the Institute of Professional Education of the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. Under the supervision of Gennady Tikhonovich 70 candidate theses and 20 doctoral dissertations were written. G.T. Sukhikhikh, Academician of RAS, is the author of more than 1 500 publications, over 450 of them were published over the last five years. After completing the cycle of works «Molecular and biological mechanisms of infertility and non-pregnancy. Improving the quality of family reproductive health» (2004–2009) Gennady Tikhonovich was awarded the V.F. Snegirev Prize of the Russian Academy of Medical Sciences for the best work in obstetrics and gynecology. He was awarded the Order «For Merit to the Fatherland» III and IV classes, the Order of Alexander Nevsky, honorary diplomas of the State Duma of the Russian Federation and the Federal Security Service of Russia, as well as many other state and departmental insignia.

National Center named after V.I. Kulakov is the country's leading and largest scientific and medical institution in the field of obstetrics, gynecology and perinatology. The main objectives of the National Medical Research Center are to provide specialized high-tech medical care to women of all ages and newborns, introduce new diagnostic and treatment technologies, neonatal screening, and improve the availability and quality of medical and preventive care. The Center has developed methods for early prenatal diagnosis and treatment of congenital pathologies and has implemented modern tactics for conducting high-risk pregnancies and births. In the Center there is active scientific and research activity in the field of obstetrics, gynecology, perinatology, and also coordination of scientific research in the field of women's, fetus, and newborns, health protection. Today the National Medical Research Center has more than 50 scientific and clinical departments and 25 laboratories with 2 200 highly qualified staff members, including four academicians and two corresponding members of RAS, 78 Doctors of Science, 239 Candidates of Science and 30 professors. Every year more than 140 thousand people receive inpatient and outpatient care.

Interviewed by the editor-in-chief of the journal «Medical Opponent», MD S.V. Kamzolova

FOR CITATION: Sukhikh G.T., Kamzolova S.V. Professional apex. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022.; 2 (18): 6—9.

— Лидер — это врожденное качество?

— В становлении любого человека, кроме семьи, генетики, огромную роль играет окружение — люди, способные, талантливые, образованные специалисты, каждый в своем деле, а также социальные институты (школа, вуз и т. д.), место работы.

— Что повлияло на Ваше становление?

— Определенное влияние на меня оказали общественная деятельность, комсомол, вступление в ряды компартии. Я общался с членами ЦК КПСС, секретарями различных обкомов, дипломатическим корпусом. Это были яркие, интересные люди, которые прошли Великую Отечественную войну. В большой степени на мое формирование влияли друзья, коллеги и, конечно, учителя.

Из последних отмечу заслуженного деятеля науки РФ Илью Иосифовича Кагана, блестящего, неординарного человека, профессора кафедры оперативной хирургии и клинической анатомии имени С.С. Михайлова Оренбургского государственного медицинского университета, патофизиолога Феликса Залмановича Меерсона, иммунолога Бориса Борисовича Фукса, выдающегося исследователя в области иммунологии репродукции Людмилу Викторовну Ванько.

А еще меня по жизни ведет судьба. В моем понимании, это когда какие-то силы тебя поддерживают, оберегают, защищают на разных этапах.

— В чем отличие акушерства и гинекологии от других медицинских направлений?

— Это огромная ниша с уникальной направленностью, занимающей отдельное место среди других специализаций в медицине. Мы имеем отношение к фундаментальным понятиям, буквально стоим у истоков рождения новой жизни, сопровождаем на самых ранних этапах ее появления и развития (во время беременности, родоразрешения и выхаживания) и в дальнейшем: в детском, подростковом возрасте и в период зрелости, когда, например, женщина, достигшая сорока лет и планирующая родить ребенка, нуждается в терапии, в поддержке и помощи специалистов. Наша специальность нужна всегда, востребована во все времена.

— Как начинается Ваш рабочий день?

— Он начинается утром, без четверти шесть, а заканчивается в семь-восемь вечера. Мои коллеги знают, что я всегда готов к любым вопросам и событиям. Порой может показаться, что это однообразная, рутинная работа. Практически каждый день одно и то же: конференция, заседание директората, встречи, разговоры, посещения отделений, вопросы по поводу тяжелых пациентов, в том числе из регионов. Но при этом возникают разные проблемы и ситуации, порой неординарные или непростые, появляются новые идеи либо задачи, и ты, как и твое окружение, становишься причастным к ним, высказываешь свое мнение, принимаешь решения, делаешь определенные шаги, планируешь.

— На что остается время после работы?

— Когда я был помоложе, с радостью проводил время с детьми. Сейчас — вдвоем с супругой. По субботам или воскресеньям устраиваем семейный обед, ужин или праздник, приглашаем родственников. Но пандемия COVID-19 внесла свои коррективы даже в эту часть жизни. Такие встречи стали реже. А когда ты остаешься один, то порой задаешь себе вопрос: «Много ли я дал окружению, близким?» И тогда приходит понимание, что ты бесконечно несовершенен. Нельзя уделять так мало времени своим родным и близким, в том числе и потому, что, когда ты «уйдешь в другое измерение», они будут испытывать определенную обиду и боль, так как тебя было недостаточно в их жизни. Сегодня важно это понять каждому. И необходимо всегда пытаться переосмысливать свой вклад в ежедневную жизнь. Недавние события показали, как бесценна наша сплоченность внутри семьи, внутри страны.

— Каких результатов удалось достичь с момента нашей беседы в 2020-м?

— Наш Центр может многим гордиться. Образно выражаясь, мы покорили самую высокую точку Эвереста. Так, в 2020 году специалисты НМИЦ выполнили 9 100 родоразрешений, в 2021-м — 9 036. В том числе нашими пациентками были женщины с тяжелейшим течением COVID-19. Эти результаты на фоне некоторого снижения показателей рождаемости в стране и в Москве считаю достойным достижением.

Кроме того, мы увеличили количество хирургических операций — более 26 тысяч за 2021 год. Часть из них — это тяжелые вмешательства, связанные с неонатальной хирургией, врожденными диафрагмальными грыжами, онкологией. Наши специалисты в 2021 году провели консультации по поводу 190 тысяч пациентов, в том числе находившихся в очень плохом состоянии. Мы выходили большое число новорожденных с экстремально низкой массой тела. В Центре фиксируется относительно низкий процент кесаревых родоразрешений, но при этом у нас достаточно много самопроизвольных родов в тазовом предлежании и случаев рождения двойни без кесарева сечения. И это тоже важная статистика.

— В Центре появились новые отделения?

— За несколько лет в НМИЦ были открыты ряд лабораторий и новые институты, в том числе репродуктивной медицины, репродуктивной генетики и трансляционной медицины. Всего их сейчас девять. Еще 15 лет назад в Центре не было практически представлено направление мужского здоровья, тогда в штате состоял всего один андролог. И это являлось нонсенсом, так как во все времена существовал огромный диапазон нарушений сперматогенеза и других проблем в области репродуктивного здоровья мужчин. Сегодня же андрология у нас активно развивается, является одной из ключевых частей нашей профессии.

В Центре в настоящее время работают пять главных внештатных специалистов Министерства здравоохранения РФ: по акушерству и гинекологии — академик Лейла Владимировна Адамян; по акушерству — профессор Роман Георгиевич Шмаков; по репродуктивному здоровью женщин — профессор Наталия Витальевна Долгушина; по медицинской микробиологии — д.м.н. Татьяна Валерьевна Припутневич; по гинекологии детского и юношеского возраста — член-корреспондент РАН

Елена Витальевна Уварова. Такой дружной и слаженной командой могут похвастаться немногие коллективы.

— Работа в регионах дает результат?

— Мы проделали очень важную и детальную работу, потребовавшую колоссальных усилий с нашей стороны. Нам удалось активизировать сотрудничество с регионами. И в этом большая заслуга в том числе заместителя директора по научной работе Марины Петровны Шуваловой и мощных междисциплинарных выездных команд врачей, в которые входили акушеры, неонатологи, реаниматологи, онкологи, специалисты по среднему медперсоналу и по общественному здравоохранению. Был проведен аудит медучреждений в 84 регионах страны. Выездные группы в составе пяти-шести специалистов работали не только в городах-миллионниках, но и в населенных пунктах, где проживают 100–150 тысяч человек. Эти посещения, которые длились в каждом регионе в среднем пять дней, заканчивались встречами с министрами и вице-губернаторами, курирующими медицину на местах, в отдельных случаях — с губернаторами. Мы анализировали факты и отдельные клинические случаи, готовили отчеты, в которых специалисты профессионально излагали ситуацию, указывали на проблемы, делали выводы, ставили задачи по каждому региону по таким разделам, как акушерство, неонатология, реанимационная служба и т. д. И сейчас роль нашего Центра на региональном уровне, его позитивного влияния гораздо более ощутима по сравнению с ситуацией в предыдущие годы. Нас знают, ценят за поддержку, обращаются за помощью в любое время дня и ночи.

— Какие задачи ставит сегодня перед Вами Министерство здравоохранения?

— Большинство из поставленных задач мы с честью для нашего коллектива выполнили и выполняем. Мы создали систему телемедицинских консультаций. Была проделана огромная работа, позволившая планировать и решать задачи, которые стоят перед медициной всей страны. Кроме того, по заданию министра здравоохранения РФ Михаила Альбертовича Мурашко мы создали специальный регистр критических акушерских состояний. Это одно из важнейших направлений в нашей области. Мы за самое короткое время пытаемся понять и проанализировать, в чем причины тяжелой материнской заболеваемости, какие недоработки допущены со стороны специалистов, системы, можно ли было предотвратить развитие тяжелых осложнений у беременных, рожениц и родильниц.

— Успешно ли справился Центр с эпидемией COVID-19?

— Важно, что в НМИЦ в первой половине 2020 года создана всероссийская программа регистрации и наблюдения женщин с COVID-19 — беременных, рожениц, пациенток после родов. Были случаи, когда в день мы консультировали до 92 таких больных. Это даже представить сложно! Ведь нужно было собрать анамнез каждого пациента, записать результаты исследований и анализов, постоянно следить за состоянием здоровья женщин, мониторить тех, кто находился на ЭКМО и на ИВЛ, анализировать каждый случай выздоровления и немногочисленных летальных исходов. А потом ежедневно к восьми утра требовалось подготовить отчет на 20 страницах, который направлялся в Минздрав России. Это гигантская и кропотливая работа наших сотрудников, и сейчас она продолжается.

— Какие задачи стоят перед НМИЦ сегодня?

— В настоящее время мы готовимся к выступлению на коллегии, посвященной актуальным вопросам снижения материнской и младенческой смертности, выявления ее причин. Это многоплановая работа: здесь нужно заниматься не только консультациями и помощью коллегам, но и увеличивать количество выездов в регионы и транспортировок тяжелобольных к нам, создавать дополнительные мощности для служб реанимации, осуществлять постоянные, в том числе выездные, тренинги для специалистов.

Мы продолжаем обсуждать с экспертами и осуществлять подготовку клинических рекомендаций, связанных с невынашиванием беременности, кровотечениями, преэклампсией и другими проблемами в области акушерства, неонатологии, хирургии и онкологии. Это большой коллективный труд. Наши специалисты принимали участие в создании нового порядка оказания медпомощи. А сейчас работают над стандартами. И конечно, мы продолжаем вести образовательную деятельность — организовывать школы Российского общества акушеров-гинекологов, которые показывают свою эффективность.

Сегодня много сил и энергии мы вкладываем в развитие отечественной науки. Интеллектуальный и кадровый потенциал научных клинических подразделений и лабораторий Центра, открытых за последние несколько лет, позволяет на современном уровне реализовывать задачи, востребованные мировым и отечественным практическим здравоохранением.

Горжусь, что коллектив Центра стоял у истоков создания и развития издания «Медицинский оппонент» и был причастен к повышению его качества, значимости и популярности. И конечно, я рад, что оно было по достоинству оценено Высшей аттестационной комиссией и включено в перечень журналов ВАК. Это хороший пример для других научных и специализированных изданий, та профессиональная вершина, к покорению которой нужно обязательно стремиться.

— Учитывая последние события в мире, по Вашему мнению, справимся ли мы со всеми вызовами?

— Разве было мало тревожных, непростых периодов в истории страны, которые, несмотря ни на что, нам удалось преодолеть? Конечно, мы справимся со всеми задачами, решим все вопросы. Иначе быть не может. Нет невыполнимых задач. Это медицина! И если время начнет диктовать какие-то изменения, мы по законам эволюции будем адаптироваться к ним. Но, проходя через сложности, важно выносить уроки, делать выводы, чтобы эффективно решать вопросы, с которыми до определенного момента еще не сталкивались. Это и есть элемент развития, фактор преодоления.

УДК 616-006

Онкология: неудачные итоги лечения и эффективные направления противоопухолевой терапии

Л.А. Ашрафян, д.м.н, профессор, академик РАН

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В данной работе обозначены наиболее важные параметры злокачественного процесса, которые напрямую связаны с неэффективной терапией. Приведены основные точки приложения перспективной терапии в онкологии. Указаны современные направления лечения, способные более эффективно воздействовать на опухоль и развивать идею управляемого злокачественного процесса через перепрограммирование его ключевых звеньев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ОНКОЛОГИЯ, ОПУХОЛЬ, РАК, КАНЦЕРОГЕНЕЗ, ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ, ЭПИТЕЛИАЛЬНО-МЕЗЕНХИМАЛЬНЫЙ ПЕРЕХОД

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Л.А. Ашрафян. Онкология: неудачные итоги лечения и эффективные направления противоопухолевой терапии. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 10—15.

UDC 616-006

Oncology: Failed Treatment and Effective Directions of Antitumor Therapy

L.A. Ashrafyan

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. This paper identifies the most important parameters of the malignant process that are directly related to therapy ineffectiveness. The main points of application of promising therapy in oncology are given. Modern directions of treatment that can more effectively influence the tumor and develop the idea of controlled malignant process through the reprogramming of its key links are indicated.

KEYWORDS: ONCOLOGY, TUMOR, CANCER, CARCINOGENESIS, TUMOR STEM CELLS, EPITHELIAL-MESENCHYMAL TRANSITION

FOR CITATION: Ashrafyan L.A. Oncology: failed treatment and effective directions of antitumor therapy. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 10—15.

Введение

Новое понимание феномена злокачественной опухоли выделяет онкологию из ряда медицинских дисциплин. Цель классической медицины — борьба с ошибками природы и восстановление нормы. Именно этим занят врач, когда устраняет дефект сердечного клапана, вставляет искусственные зубы или назначает гипотензивные препараты). Напротив, онкология — возможно, единственная медицинская дисциплина, которая ведет борьбу не с отклонениями от нормы, а с природой как таковой, поскольку борется с естественным биологическим феноменом [1]. В этом отношении данный раздел медицины близок к геронтологии. Последняя тоже борется с природой, с естественным феноменом старения. Возможно, именно поэтому борьба в обоих случаях так трудна. Уподобление рака другим заболеваниям кажется сомнительным, поскольку игнорирует одно их кардинальное различие: в основе «обычной» болезни — снижение или потеря функции соответствующего органа или системы (независимо от вызвавших его причин). Иное дело злокачественная опухоль — феномен, заключающийся в возникновении и развитии совершенно новой структуры, которая оказывает мощное и раз-

ностороннее воздействие на организм, в конечном итоге подчиняя его своим потребностям. Для того чтобы эта биологическая конструкция сформировалась и так успешно функционировала, очевидно, она должна была непредсказуемо длительно эволюционировать. История осмысленной онкологии не превышает и полутора веков. Мы многое узнали, наука с каждым днем открывает нам крупицы этого непознанного мира под названием «злокачественный процесс». Но до настоящего времени нет ясного понимания феномена рака, отсутствуют эффективные приемы борьбы с ним. На протяжении времени, доступного для объективной статистики (в течение 5 лет), удается излечить 33% больных, 47% пациентов погибает, у 20% заболевание имеет длительное хроническое течение.

Новый взгляд на сущность злокачественного процесса очень важен для дальнейшего развития фундаментальной и клинической онкологии. Он способен существенно скорректировать дальнейшие исследования и стратегию лечения.

Осмысление неудачных итогов лечения в онкологии

Постараемся обозначить наиболее важные параметры злокачественного процесса, которые напрямую связаны с неэффективной терапией:

— опухолевый процесс характеризуется тотальной клеточной гетерогенностью, в основе которой генетическая и эпигенетическая дивергенция;

— ключевым звеном рецидива являются опухолевые стволовые клетки (ОСК), обладающие мощным механизмом защиты в ходе противоопухолевой терапии;

— другой механизм рецидива заключен в природе дормантных метастазов, представленных преимущественно единичными ОСК;

— уникальным фактором злокачественного процесса становится резистентность к проводимой терапии, отражающая феноменальную способность опухоли к перепрограммированию своего развития;

— злокачественный процесс на всем своем протяжении сопровождается проканцерогенным воспалением, обеспечивающим наиболее эффективную реализацию многообразных процессов (эпигенетического перепрограммирования, неоангиогенеза и мн. др.);

— рак — хроническое заболевание. Большая часть его естественной истории (5–15 лет) приходится на доклинический этап (до 10^9 клеточной массы);

— рак — системное заболевание. С этапа 10^3 опухолевых клеток формируются условия для метастазирования, процесс приобретает системный характер;

— рак — это уникальный эволюционно сформированный биологический феномен со своей сигнальной системой, обеспечивающей гармоничное взаимодействие участников опухолевого процесса и обладающей обратной связью (первичная опухоль — ее циркулирующие компоненты — метастазы).

Способна ли современная клиническая онкология в полной мере осмыслить этот сложный биологический организм и выработать эффективную стратегию противоопухолевой терапии с учетом вышесказанного? Добавьте к этому огромное многообразие клинических проявлений злокачественного процесса, невозможность установления до начала лечения всех зон возможного опухолевого присутствия (а отсюда и проблема радикального лечения), а также ограниченность противоопухолевых лучевых и лекарственных методов в силу их отрицательного побочного влияния на здоровую клеточную популяцию, то становится понятной «перспектива успеха» в лечении онкологического больного.

Кризис современной онкологии заключен в том, что мы в полной мере не осознаем колоссальную сложность биологии опухоли и выстраиваем упрощенные, практически всегда неадекватные варианты терапии. Нет ни одного похожего друг на друга злокачественного процесса. Мы попытались однообразить и упростить опухолевые параметры, ограничив их различными классификациями. Но и тогда многократно убедились, что даже в рамках одной стадии и при одном варианте лечения получается диаметрально противоположный итог. Мы продолжаем упорно двигаться по этому пути, не имея объективных на то обоснований, но с мнимой надеждой (иллюзией) на успех. Такая деятельность периодически подкрепляется единичными примерами удач, что многократно усиливает наше профессиональное тщеславие и заблуждения. А неудачи? От них мы отстраняемся, не взваливаем этот груз на плечи персональной ответственности. Ведь операция была выполнена от двух до пяти лет назад. А рецидивы? Это не к нам. Мы молча согласились с закономерностью рецидивирования, являющегося неотделимой частью данного заболевания. При этом мы понимаем, что рецидив — уже неизлечимый процесс у большинства. Мы не в силах признать, что их причиной становятся порой приемы и методы лечения, которые реализовывались в ходе первоначальной терапии.

Прогресс в медицине в большей степени был всегда связан с появлением (разработкой) нового диагностического метода (теста) или вида лечения. Новые способы диагностики и терапии действительно перевели онкологическую практику на качественно другой, более высокий уровень. Это нашло отражение в развитии органосохраняющих и функционально щадящих методов лечения, к увеличению пятилетних сроков излечения. К сожалению,

На протяжении времени, доступного для объективной статистики (в течение 5 лет), удается излечить 33% больных, 47% пациентов погибает, у 20% заболевание имеет длительное хроническое течение

как свидетельствует статистика, более долгосрочные результаты мало чем отличаются от итогов, которые имели место 20–30 лет тому назад. Иными словами, онкологический процесс отступил лишь на время. Нам удалось увеличить период ремиссии, но мы не добились полного излечения. Размышления по этому поводу наталкивают на мысль о целесообразности более реальной цели в онкологии — например, о максимальном увеличении (на 15–20 лет) времени ремиссии (или о контролируемом хроническом онкологическом процессе с приемлемым качеством жизни). Разные цели формируют и различные задачи. Но главное для исследователя, особенно врача, — ощущение того, что прежние знания тормозят развитие. Это трудно признать. Одно из типичных человеческих качеств — инерционность мировосприятия. Новые знания всегда доставляют человеку неудобства, ведь ему приходится изменять образ мышления, профессиональные навыки. Рано или поздно понимание необходимости поиска новых путей становится частью научного и профессионального дискомфорта. И вот тогда начинается движение... Иными словами, прежде чем мы станем свидетелями новых парадигм и концепций, нужны зерна сомнений и неудовлетворенность существующим положением вещей.

Эффективная онкология: первые шаги

Понять парадигму — значит описать ее систему представлений. Если вы когда-либо пытались точно определить, что для вас ценно и во что вы верите, то знаете, как трудно это сделать. По сути своей, парадигма — система бессознательных верований. Мы живем ими, в соответствии с ними думаем и действуем. Если эта вера наполняется фактами, примерами, доказательствами и пр., то возникает концепция. В науке, и особенно в биологических дисциплинах, очень важно ощутить необходимость смены концепции и сделать первый шаг к формированию новой парадигмы. В научном мире существует принцип: реально то, что измеримо. А измеримо только то, что мы можем ощутить нашими пятью чувствами непосредственно или с помощью технических приспособлений. Также предполагается, что единственный правильный подход к получению истинных знаний — это отказ от эмоциональных предпочтений и какой-либо субъективности. Такой принцип взаимодействия ученого с миром возводит между человеческим сознанием и этим миром непреодолимую преграду. Чувства, интуиция и воображение объявлены чем-то недостойными. А ведь они позволяют человеку сделать первый шаг к формированию парадигмы. Почему мы согласны допустить интуицию и воображение во врачебной практике? Потому что это часто помогает в правильной диагностике и принятии нетривиальных решений, спасающих пациента. Можно привести пример о непредсказуемости эффекта в сложных системах. «Сложные системы нелинейные, т. е. их ответ на сумму внешних сигналов не равен сумме откликов на все эти сигналы, взятые по отдельности» (Е.Д. Свердлов, 2016). Злокачественный процесс — сложная и многоуровневая биологическая система. Невозможно уровнять

> Кризис современной онкологии заключен в том, что мы в полной мере не осознаем колоссальную сложность биологии опухоли и выстраиваем упрощенные, практически всегда неадекватные варианты терапии. Нет ни одного похожего друг на друга злокачественного процесса

один и тот же нозологический вариант рака у разных индивидуумов. Конфигурация злокачественного процесса, ответ на терапию, прогноз и очень много других параметров будут отличаться не только в различных участках первичной опухоли по мере прогрессии, но и в метастатических очагах и очагах рецидивов. Злокачественный процесс многогранен, пластичен и чаще непредсказуем. Невозможно учесть и блокировать огромное число сигнальных путей, обеспечивающих развитие опухоли. «Рак многомерен и сложен... Нужны простые решения» [2]. А есть ли они в онкологии?

История этого раздела медицины свидетельствует о фантастических усилиях и примерах борьбы с раком в самых различных направлениях медицинской науки. Сформировалась четкая парадигма, в основе которой лежит принцип: радикальное лечение способно эффективно излечить онкологическое заболевание. Эта модель соответствует пониманию, что злокачественный процесс — совокупность опухолевоизмененных клеточных популяций, удаление которых способно обеспечить излечение. У небольшой части онкологических больных действительно подобный подход срабатывает. Возможно, эти примеры и стали основанием для иллюзий, формируя точку зрения, что удаление видимой опухолевой клеточной массы является основным условием успешной терапии в онкологии. Именно данная точка зрения послужила стимулом совершенствования диагностической аппаратуры, способной выявлять минимальные (а порой и микроскопические) очаги злокачественного заболевания. Очевидно, что подобный подход не соответствует современному пониманию опухолевого процесса, его конфигурации, кинетики, закономерностей, по которым он формируется и прогрессирует.

Молекулярная биология за последние два-три десятилетия раскрыла многие характеристики начального и развитого канцерогенеза. Стало очевидным, что злокачественный процесс — крайне сложный биологический феномен, эволюция которого имеет филогенетическую и патогенетическую историю. Возрастной диапазон больных — от этапа внутриутробного развития до глубокой старости. Вместе с тем у подавляющего числа людей заболевание

диагностируют после 50 лет, и это ассоциирует онкологический процесс со старением. В человеческой популяции в разные периоды ее истории срабатывали различные механизмы, регулирующие уровень средней продолжительности жизни. До середины XX века это были острые и хронические инфекционные заболевания, реже — эпидемии. Со второй половины XX столетия ситуация стала резко меняться. Отмечена четкая тенденция увеличения средней продолжительности жизни в экономически высокоразвитых странах. На авансцену вышли хронические неинфекционные патологические процессы (метаболический синдром, атеросклероз, онкологические заболевания), отражающие системные поломки и полиморбидность. Механизмы, лежащие в основе этих нарушений, многокомпонентны и напрямую связаны с воздействием цивилизационных процессов XX и XXI столетий. К сожалению, современная медицина мало преуспела в борьбе именно с хроническими заболеваниями.

Основной вектор этих процессов мощно влияет на генетику и эпигенетику человеческой популяции. Иными словами, современные хронические заболевания, в том числе и онкологические, эволюционно запрограммированы и стали частью важного механизма регулирования средней продолжительности жизни. Сформировался термин «канкрофилия» [3]. Попытки влияния на эти процессы до настоящего времени не имели успеха. И вряд ли можно кардинально изменить эволюционные часы, тем более что цивилизационные «успехи» еще более усугубляют список экологических и аккумуляционных «вредностей» с каждым годом.

Современная биология провалила «выяснение истинной сущности живой материи», также не удалось «выработать терапевтические средства», способные решать целый ряд проблем [4]. Мы не умеем лечить рак и подавляющее большинство заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, муковисцидоз, болезни Альцгеймера и Паркинсона. Однако ситуация изменилась в лучшую сторону, и мы знаем, как обращаться с этими недугами с переменным успехом. Термины «успешное лечение» и «излечение» не эквивалентны. В течение второй половины XX века смертность от острых инфекционных заболеваний резко уменьшилась. Антибиотики действительно кардинально изменили спектр экологической модели болезней. Началась эра молекулярной биологии с попыткой осмысления основных хронических процессов. Спустя столетие исследований и размышлений о раке старая клиническая мысль о том, что «это потенциально злокачественная опухоль», остается в силе и дает не меньше информации, чем многие сложные определения. За последние полвека наши знания о молекулярных, клеточных характеристиках опухоли, ее микроокружения, разнообразия экологически детерминированных причин, вовлеченных в биологию рака, увеличились почти в геометрической прогрессии и сегодня представляют внушительный свод. Различные клеточные аномалии, функциональные и структурные, генетические и/или эпигенетические изменения стали частью представлений о канцерогенезе, его начальных этапах и прогрессировании. Но ни одно из них не может дать соответствующее объяснение событий, одновременно «необходимых» и «достаточных», чтобы спровоцировать неопластическую трансформацию клеток. С другой стороны, мы игнорируем сроки клеточных изменений (т. е. соматические мутации) или последовательность событий (например, развитие раковых стволовых клеток), послужившие основанием для критического злокачественного фенотипа. Это неудивительно, поскольку мы имеем дело с заболеванием, которое приводит к летальному исходу через несколько месяцев, через год или несколько десятков лет или к тому, что выжившие могут погибнуть от различных патологических процессов, не связанных с онкологией. Это свидетельствует о колоссальной сложности взаимодействий организма и развивающейся опухоли. Более чем за столетие в отношении рака были предложены к рассмотрению многие факторы и причины. В медицине, как и в других естественных науках, имеются свои фундаментальные концепции. Среди них закон, устанавливающий, что условием существования организма является сохранение постоянства внутренней среды (закон Клода Бернара) или гомеостаза (закон Уолтера Кеннона). Но для развития и роста организма необходимы дополнительные источники энергии и строительный материал. И это невозможно приобрести в замкнутой и полностью уравновешенной гомеостатической системе. Иными словами, для реализации программы развития организма необходимо нарушение стабильности, т. е. гомеостаза. Из этого следует, что наряду с законом сохранения гомеостаза в развивающейся системе должен выполняться и противоположный — закон отклонения гомеостаза. И здесь кроется очень важное уточнение. Легко показать, что после окончания развития нет никаких оснований для того, чтобы прекращались процессы, описываемые законом отклонения гомеостаза, ведь генетическая программа — это программа без конца. Она непосредственно направлена на воспроизведение вида. Механизмы, работающие на это, не обеспечены программой, которая выключала бы развитие (это пока никем не описано). Поэтому внутренние факторы, обеспечивающие нарушение гомеостаза для потребностей развития организма, будут продолжать действовать и после его окончания. Из этого следует, что на протяжении всей жизни организм будет испытывать те или иные отклонения гомеостаза. И чем длиннее человеческая жизнь, тем вероятность накопле-

Злокачественный процесс многогранен, пластичен и чаще непредсказуем. Невозможно учесть и блокировать огромное число сигнальных путей, обеспечивающих развитие опухоли. «Рак многомерен и сложен… Нужны простые решения». А есть ли они в онкологии?

> Мы не умеем лечить рак и подавляющее большинство заболеваний, таких как сахарный диабет, ожирение, муковисцидоз, болезни Альцгеймера и Паркинсона

ния различных поломок возрастает. Таким образом, основные хронические заболевания современности обусловлены преимущественно онтогенетическими причинами. Этот факт и создает основную трудность обозначения конкретных этиологических и патогенетических причин многих болезней в современной популяции и усложняет или делает неэффективными принципы стандартизации лечения. Молекулярно-биологический профиль заболеваний внутри нозологии имеет разнообразную панель энергетических, генетических, эпигенетических и других изменений. Последовательно или одновременно рак был отнесен к проблемам, связанным с нарушенным обменом веществ, дисфункцией ряда ферментов, слабостью противоопухолевой активности иммунной системы, нарушением процессов клеточной дифференцировки, с инфекциями, онкогенными вирусами, аберрантным программированием нормальных генов, активацией опухолевых генов, экспрессией генов, участвующих в положительной (протоонкогены) или отрицательной (супрессоры генов) регуляции роста клеток, в неуравновешенности антиапоптотических и проапоптотических путей в пользу первого, в нарушении гомеостатического контроля тканеспецифических стволовых клеток и в геномной нестабильности (совсем недавно). Список, конечно, неполный, но каждое из этих предложений несет часть истины. Основная трудность заключается в выборе среди предложенных концепций универсальной модели развития рака. Она также заключается в том, как различать причины, предшествующие онкогенной трансформации, от тех, которые являются фактически следствием этого заболевания. Недавно в соответствии с геномной концепцией было выдвинуто следующее утверждение: «Все виды рака вызваны соматическими мутациями; однако понимание биологических процессов генерации этих мутаций ограниченно» [5]. Геномная нестабильность, которая сопутствует высокому уровню мутаций и встречается во многих опухолях, поддерживает данное высказывание. Рак — это коэволюционирующая клеточная популяция, важной ее чертой является трансдифференциация прогрессирующих опухолевых клеток. «Гетерогенность создает разные начальные условия для сложной системы раковой опухоли, что определяет непредсказуемость ее траектории, т. е. исхода болезни и лечения».

Из вышесказанного понятно, что онкология — одна из наиболее сложных и драматических дисциплин в медицинской науке. Несмотря на многолетние усилия, мы по-прежнему наблюдаем рост заболеваемости и смертности по многим локализациям злокачественных опухолей. В последние годы накоплен огромный объем данных, позволяющих нам не только понять ошибки и заблуждения в разработке протоколов лечения злокачественных новообразований, но и сформулировать новую парадигму понимания, как развивается злокачественный процесс. В первую очередь надо отметить, что рак сегодня понимается как системное заболевание, в результате которого регуляторные системы организма утрачивают контроль над процессами клеточного деления. Параллельно с этим неизбежно накапливаются клетки с измененной генетической программой, детерминирующей активную клеточную пролиферацию, миграцию и инвазию. Все современные способы лечения опухолей направлены на подавление жизнеспособности трансформированных клеток. При таком подходе мы сталкиваемся с первой (пока нерешенной) проблемой — неизбежным развитием резистентности к используемым методам. Причина этого явления кроется в клеточной гетерогенности опухоли и поразительной пластичности злокачественных клеток, которая обеспечивает формирование устойчивых клонов трансформированных клеток. В ответ на любое токсическое воздействие новообразование включает механизмы генетической адаптации, в результате чего генерируется клеточное многообразие. Оно и обеспечивает появление клонов, устойчивых к цитотоксическому действию лекарственных препаратов. Молекулярная природа генетического перепрограммирования опухолей сегодня понятна, но не до конца изучена. В клетке включаются эпигенетические механизмы, которые формируют новую генетическую программу, позволяющую трансформированным клеткам успешно пролиферировать в новых условиях. Понимание эпигенетической адаптации новообразований заложило основу для нового направления в поиске лекарственных средств, нацеленных на подавление клеточного многообразия опухолей и адаптационных возможностей злокачественных клеток. Ингибиторы ферментов эпигенетических модификаций позволяют существенно снизить развитие химиорезистентности злокачественных клеток.

Весьма продуктивной в понимании природы злокачественного роста стала теория опухолевых стволовых клеток. Оказалось, что опухоль в своем составе содержит особый тип клеток, который характеризуется выраженной природной лекарственной устойчивостью. Именно он обеспечивает выживаемость новообразования после химиотерапии и является причиной рецидивов.

Еще один важнейший феномен, лежащий в основе инициации канцерогенеза, метастазирования и приобретенной лекарственной резистентности, — это эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП). Практически все злокачественные новообразования эпителиального происхождения проходят через эту стадию. В настоящее время можно уверенно утверждать, что именно ЭМП (с учетом его обратимости) является одной из главных мишеней для лекарственной профилактики и терапии, что нашло подтверждение в рамках пилотных исследований опухолей органов репродуктивной системы. Поиск селективных ингибиторов ОСК и ЭМП — еще одно весьма перспективное направление противоопухолевой терапии.

Важнейшим открытием последнего десятилетия в области онкологии является описание иммуносупрессивных свойств опухолей. Оказалось, что в про-

цессе формирования очагов злокачественного роста трансформированные клетки синтезируют факторы, ингибирующие иммунную систему хозяина, создавая благоприятные условия для собственного роста. Ингибирование этих факторов в некоторых случаях позволяет получить выраженный клинический эффект. Важно подчеркнуть, что иммуносупрессивные свойства опухоли также являются результатом эпигенетического перепрограммирования. А это означает, что лекарственная модуляция эпигенетических механизмов позволит контролировать данный процесс, сохраняя способность иммунной системы блокировать размножение злокачественных клеток.

В последние годы особое внимание уделяется исследованию микроокружения опухоли. Было установлено, что ткань, окружающая зону злокачественного роста, обладает выраженной противоопухолевой активностью. Опухоль синтезирует широкий спектр молекул (в частности, молекулы микроРНК) которые перепрограммируют микроокружение новообразования, подчиняя его своим интересам. Этот важнейший механизм также имеет эпигенетическую природу.

Проканцерогенное воспаление — феномен, который описал еще Рудольф Вирхов (1867). За последние годы он приобрел мощное фундаментальное и клиническое звучание. Именно в зоне проканцерогенного воспаления реализуются механизмы перепрограммирования и развития злокачественного процесса. Поэтому данный феномен также необходимо рассматривать как ключевую мишень противоопухолевой терапии.

Выводы

Мы обозначили основные точки приложения перспективной терапии в онкологии, способной более эффективно воздействовать на опухоль и развивать идею управляемого злокачественного процесса через перепрограммирование его ключевых звеньев.

Еще раз укажем основные направления:

1) влияние на эпигенетику канцерогенеза;

2) подавление проканцерогенного воспаления;

3) восстановление нормального эпителиально-мезенхимального перехода;

4) влияние (девитализация) на опухолевые стволовые клетки как на основной клеточный субстрат злокачественного роста, метастазирования, рецидивирования и клеточной резистентности;

5) усиление противоопухолевой активности микроокружения;

6) подавление иммуносупрессивных свойств опухоли.

Каким образом, развивая эти направления в противоопухолевой терапии, мы сможем изменить эффективность лечения и добиться увеличения выживаемости онкологического больного? Надо признать, что до последнего времени в медицинской практике отсутствовали препараты, способные влиять на вышеобозначенные звенья опухолевого процесса. Возможность интегрировать традиционную противоопухолевую терапию со средствами, блокирующими резистентность, проканцерогенное воспаление, эпигенетические модификации и нормализующими эпителиально-мезенхимальный переход, — новая терапевтическая идея. Она способна многократно изменить эффективность лечения онкологического больного. Современная фарминдустрия близка к разработке препаратов этой группы, а некоторые из них уже вышли на рынок. Но проблема эффективной терапии, нам кажется, должна рассматриваться гораздо более широко. Она не может быть ограничена только терапевтическими пособиями. Все то, что способно влиять на исходы онкологического процесса, должно быть разумно задействовано. Мы прежде всего имеем в виду профилактику, раннюю диагностику, противорецидивную терапию, эффективный мониторинг, реабилитацию. Каждое из этих направлений накопило научно обоснованные и практически доказанные приемы, способные существенно изменить неудовлетворительную статистику в онкологии.

Литература/References

1. Свердлов Е.Д. Фундаментальные запреты биологии. Биохимия. 2009; 74 (9): 1157–1164. [Sverdlov E.D. Fundamental prohibitions of biology. Biochemistry. 2009; 74 (9): 1157–1164. (In Russ.)].
2. Свердлов Е.Д. Многомерная сложность рака. Нужны простые решения. Биохимия. 2016; 81 (7): 962–970. [Sverdlov E.D. Multidimensional complexity of cancer. We need simple solutions. Biochemistry. 2016; 81 (7): 962–970. (In Russ.)].
3. Дильман В.М. Четыре модели медицины. Ленинград: Медицина, 1984. 288 с. [Dilman V.M. Four models of medicine. Leningrad: Medicine, 1984. 288 p. (In Russ.)].
4. Nightingale P., Martin P. Biomedical research: are we getting value for money? Trends Biotechnol. 2004; 22: 564–9.
5. Alexandrov L.B., Nik-Zainal D.C., Wedge S. et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature. 2013; 500: 415–21.

Вклад автора. Л.А. Ашрафян: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contribution. L.A. Ashrafyan: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 18.02.2022.
Принята к публикации: 25.03.2022.
Article received: 18.02.2022.
Accepted for publication: 25.03.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Ашрафян Лев Андреевич, д.м.н, профессор, академик РАН, заместитель директора ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, директор Института онкогинекологии и маммологии. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4. ru.

AUTHOR INFORMATION
Ashrafyan Lev Andreevich, MD, PhD, Professor, Academician of RAS, Deputy Director of National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after V.I. Kulakov, Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Director of the Institute of Oncogynecology and Mammology. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 438-75-83. E-mail: info@oparina4. ru.

УДК 612.647-618.43

Значение определения белковых компонентов экзосомальной фракции крови рожениц при физиологических и осложненных гипоксией плода родах

А.В. Евграфова[1], **М.Ю. Высоких**[1, 2], к.б.н., доцент, **М.В. Марей**[1], **Л.А. Манухова**[1], **Н.Н. Шкавро**[1], к.с.-х.н., **А.М. Приходько**[1], к.м.н., **Е.В. Хомякова**[1], **О.Р. Баев**[1, 3], д.м.н., профессор

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
[2] Научно-исследовательский институт физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия
[3] ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Цель данной работы заключалась в определении содержания белков теплового шока (Hsp70) и фермента глутатионредуктазы в экзосомальной фракции периферической крови рожениц в латентную и активную фазы первого периода неосложненных родов и при гипоксии плода (ГП). В проспективное исследование были включены 145 пациенток и их новорожденных детей. В контрольную группу неосложненных родов вошло 100 наблюдений, в основную (гипоксия плода) — 45. В работе выявлены динамические изменения содержания белков теплового шока и глутатионредуктазы экзосомальной фракции плазмы крови рожениц при развитии острой ГП. Уровень Hsp70 значительно снижается с течением первого периода родов как в основной группе, так и в контрольной. Он не зависит от наличия гипоксии плода в родах. Содержание глутатионредуктазы в плацентарных экзосомах периферической крови рожениц не меняется в первом периоде родов. Однако этот показатель значимо выше у женщин с гипоксией плода.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГИПОКСИЯ ПЛОДА, ЭКЗОСОМЫ, БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА, HSP70, ГЛУТАТИОНРЕДУКТАЗА, GSR

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: **Евграфова А.В., Высоких М.Ю., Марей М.В. и соавт. Значение определения белковых компонентов экзосомальной фракции крови рожениц при физиологических и осложненных гипоксией плода родах. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 16—21.**

UDC 612.647-618.43

Significance of Determination of Protein Components of the Exosomal Blood Fraction in Women in Labor with Physiological and Complicated Fetal Hypoxia

A.V. Evgrafova[1], **M.Yu. Vysokikh**[1, 2], **M.V. Marey**[1], **L.A. Manukhova**[1], **N.N. Shkavro**[1], **A.M. Prikhodko**[1], **E.V. Khomyakova**[1], **O.R. Baev**[1, 3]

[1] FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] A.N. Belozersky Research Institute of Physico-Chemical Biology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
[3] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The aim of the study was to determine the content of heat shock proteins (Hsp70) and glutathione reductase enzyme in the exosomal fraction of the peripheral blood of laboring women during the latent and active phases of the first period of labor in uncomplicated labor and fetal hypoxia. 145 patients and their newborn infants were inrolled in the prospective study. Umbilical arterial blood pH below 7,12 and a BE deficiency ⩾ 12,4 were diagnostic criteria for the hypoxia. The control group of uncomplicated labor included 100 cases, and the main group (fetal hypoxia) included 45 cases. Abnormal and doubtful type CTG was signific antly more common in the main group, which was combined with an increased frequency of operative delivery, lower Apgar scores, decreased pH, pO_2, elevated bases deficiency, lactate and pCO_2. Although Hsp70 levels in placental peripheral.

KEYWORDS: FETAL HYPOXIA, EXOSOMES, HEAT SHOCK PROTEINS, HSP70, GLUTATHIONE REDUCTASE, GSR

FOR CITATION: **Evgrafova A.V., Vysokikh M.Yu., Marey M.V. et al. Significance of determination of protein components of the exosomal blood fraction in women in labor with physiological and complicated fetal hypoxia. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 16—21.**

Введение

В настоящее время проблема интранатальной гипоксии плода остается крайне актуальной, несмотря на улучшение акушерской помощи и совершенствование комплекса мероприятий, проводимых в родильном зале [1, 2]. В связи с развитием новых аналитических подходов одним из новых направлений своевременной диагностики ГП в родах могло бы стать определение содержания и состава микровезикулярной фракции периферической крови матери [3].

Одним из типов микровезикул плазмы крови, которые представляют практический интерес, являются экзосомы — секретируемые клетками липидные сферы размером от 30 до 100 нм, происходящие из внутриклеточных многослойных мембранных структур. Их содержимое зависит в первую очередь от их происхождения и способа секреции [4]. Существует гипотеза, что как локальная, так и дистантная межклеточная коммуникация с помощью экзосом является одним из необходимых регуляторных компонентов на всех этапах развития беременности и в норме, и при патологии. Особенности секретома плазмы крови беременных — наличие экзосом плацентарного происхождения, появляющихся в периферическом кровотоке матери уже на сроке 7 недель беременности. Их концентрация возрастает на всем ее протяжении [5]. Экзосомы плацентарного происхождения, образуемые синцитиотрофобластом, отличаются от других наличием ряда специфических белков. Среди них — щелочная фосфатаза плацентарного типа (PLAP) [6], которая не обнаруживается вне беременности [7], и HLA-G (концентрация меняется в зависимости от срока гестации) [8]. Кроме того, показано участие экзосом в индукции перестройки спиральных артерий, определяющей успешность формирования сосудистого дерева и развития плаценты для обеспечения адекватного газообмена и трофической функции. Кроме того, в ряде исследований была установлена обратная зависимость между концентрацией кислорода и количеством, а также качественным составом экзосом, секретируемых клетками. Оказалось, что экзосомы, выделенные из питательных сред и культур, инкубированных при пониженном содержании кислорода, наиболее активно стимулируют инвазию и пролиферацию клеток вневорсинчатого трофобласта. При этом протеомный анализ выявил изменчивость их белкового профиля. А при нормально протекающей беременности была обнаружена корреляция между содержанием экзосом в периферической крови и массой плаценты, а также степенью плацентарной перфузии [9].

Hsp70 (70 kDa heat shock proteins) — семейство белков теплового шока массой 70 килодальтон. Это консервативные повсеместно экспрессируемые полипептиды, являющиеся важной частью клеточного механизма поддержания интактной структуры, обеспечивающей функциональное соответствие белков выполняемым задачам и помогающей защитить клетки от температурных и оксидативных стрессорных факторов [10]. Hsp70 также способствует трансмембранному транспорту белков, стабилизируя их в частично свернутом состоянии. Кроме того, обладает выраженными противоапоптотическими свойствами [11, 12]. С другой стороны, этот белок, оказавшись вне клетки при ее лизисе или в результате программированной клеточной гибели, выполняет функции цитокина, является одним из наиболее активных аларминов. Последние считаются компонентами воспалительного процесса неинфекционного генеза, так называемого стерильного воспаления [13]. Значение такого типа воспаления и самих аларминов недавно проанализировали в контексте акушерских патологий, была показана их ведущая роль при индукции преждевременных родов. В частности, высокий уровень внутриамниотического Hsp70 коррелирует с неблагоприятными неонатальными исходами, не увеличивая при этом саму вероятность преждевременных родов [14].

Глутатионредуктаза представляет собой селенсодержащий фермент, который катализирует восстановление дисульфида глутатиона до сульфгидрильной формы глутатиона, являющейся основным низкомолекулярным компонентом системы окислительно-восстановительного баланса клетки. Участвует в работе ансамбля антиоксидантных ферментов в условиях оксидативного стресса, в частности при реоксигенации в постгипоксический период [15].

В связи с этим **целью исследования** стало определение содержания белков теплового шока (Hsp70) и фермента глутатионредуктазы в экзосомальной фракции периферической крови рожениц в латентную и активную фазы первого периода родов для ранней диагностики гипоксии плода.

Пациенты и методы

Работа проведена на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России. В проспективное исследование были включены 145 пациенток и их новорожденных детей. Из них 45 наблюдений вошли в основную группу (с гипоксией плода в родах). В контрольной группе (без ГП в родах) было 100 наблюдений. Исследование одобрила комиссия по этике ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России.

В родах состояние плода оценивали с помощью кардиотокографии. Состояние новорожденного на 1-й и 5-й минутах жизни определяли по шкале Апгар. Диагностическим критерием гипоксии служил уровень pH ниже 7,12 (BE ⩾ 12,4). Это было определено как нижняя граница нормы в результате проведенного ранее исследования по оценке показателей кислотно-основного состояния артериальной пуповинной крови в группе здоровых новорожденных [15, 16].

У 21 беременной контрольной группы и 12 из группы гипоксии выявили содержание белков теплового шока массой 70 килодальтон и глутатионредуктазы в плацентарной экзосомальной фракции материнской плазмы крови.

Забор периферической крови рожениц для определения содержания в плазме крови белков теплового шока (Hsp70) и фермента глутатионредуктазы (GSR) экзосомальной фракции проводили в латентную и активную фазы первого периода родов. После пробоподготовки измерение концентрации белка выполняли биуретовым методом, измеряя оптическую плотность при 540 нм на спектрофотометре Smart Spec (Bio-Rad, США) и при 280 нм на спектрофото-

Таблица 1. Содержание Hsp70 в экзосомальной фракции периферической крови рожениц

Table 1. Hsp70 content in the exosomal fraction of peripheral blood of women in labor

Hsp70 (мг/мл) Hsp70 (mg/ml)	Основная группа Main group	Контрольная группа Control group	p-value
Латентная фаза Latent phase	2,257 (±0,8241)	2,116 (±1,730)	0,7940
Активная фаза Active phase	0,953 (±0,8437)	0,8592 (±0,6389)	0,7206
p-value	0,0009	0,0032	

метре NanoPhotometer N60 Touch (Implen, США) по методу Бредфорда.

Забор крови с целью исследования для определения кислотно-основного состава осуществляли сразу после пережатия пуповины тремя зажимами. Между 1-м и 2-м ее пересекали. Между 2-м и 3-м зажимами производили забор крови из артерии пуповины. Определяли уровень pH, лактата (lac), дефицита оснований (BE), парциального давления кислорода (pO_2) и углекислого газа (pCO_2) с использованием газового анализатора ABL800 FLEX (Radiometer Medical ApS, Дания) не позднее 10 минут.

Статистическую обработку данных выполняли на индивидуальном персональном компьютере с помощью электронных таблиц Microsoft Excel и пакета программ GraphPad Prism (GraphPad Software, США).

Для параметрических данных рассчитывали среднее значение и среднеквадратичное отклонение, для непараметрических — медиану, интерквартильный размах и 95%-ный доверительный интервал. Для качественных данных определяли частоты. Различия считали значимыми при $p < 0,05$ для всех видов статистического анализа.

Для определения нормальности распределения использовали обобщенный тест Д'Агостино — Пирсона. Для сравнения несвязанных переменных применяли t-test (для параметрических данных) и U-критерий Манна — Уитни (для непараметрических). Для сравнения связанных переменных использовали парный t-test для параметрических данных и тест Уилкоксона (для непараметрических).

Результаты исследования и их обсуждение

Пациентки, включенные в исследование, были сопоставимы по возрасту и сроку беременности на момент родоразрешения. Возраст женщин составил 30,7 (±5,7) года в группе гипоксии и 29,9 (±3,7) года в группе контроля ($p = 0,360$). Срок беременности — 39,6 (±1,0) недели в группе гипоксии и 39,6 (±1,1) недели в группе контроля ($p = 0,840$).

Частота родов через естественные родовые пути составила 42% ($n = 42$) в 1-й группе и 82% ($n = 37$) в 2-й, $p < 0,0001$. Роды закончились вакуум-экстракцией плода в 24 ($n = 24$) и 2% ($n = 1$) наблюдений, $p < 0,0001$, операцией кесарева сечения — в 34 ($n = 34$) и 16% ($n = 7$) наблюдений, $p = 0,016$. В целом частота оперативного родоразрешения была значимо выше в основной группе, тогда как самопроизвольных родов — в контрольной.

Тип КТГ в 1-й группе нормальный в 5% наблюдений, сомнительный — в 21%, патологический — в 74%. Во второй во всех наблюдениях был нормальный тип КТГ.

Средняя масса и длина тела плода значимо не различались и составляли в 1-й группе 3 382,5 (±363,8) г и 51,7 (±1,95) см, в 2-й — 3 308,4 (±378,2) г и 51,6 (±2,3) см.

Оценка новорожденного по шкале Апгар в 1-й группе была ниже, чем во второй, и составляла на 1-й минуте жизни 4,83 (3–7) против 8 (8–9), $p < 0,0001$. На 5-й минуте — 6,44 (5–8) против 9 (9–9), $p < 0,0001$. Уровень pH в артерии пуповины также был ниже в 1-й группе (6,96 (6,89–7,064) против 7,29 (7,22–7,36), $p < 0,0001$), а уровень лактата — выше (11,6 (10,1–14,6) против 3,9 (3,3–5,9), $p < 0,0001$), что сочеталось со снижением уровня pO_2 (12,5 (8–16,4) против 20 (12–29,7), $p < 0,0001$), увеличением pCO_2 (67,6 (54–83,2) против 42,9 (35,8–51,9), $p < 0,0001$) и дефицита оснований (17,45 (15–20,9) против 4,2 (3,6–8,2), $p < 0,0001$).

Результаты сравнительного анализа содержания Hsp70 в экзосомальной фракции периферической крови рожениц в латентную и активную фазы первого периода родов и в зависимости от наличия гипоксии плода в родах представлены в **табл. 1**.

Как видно из полученных данных, уровень Hsp70 значительно снижался в динамике первого периода как в основной группе, так и в контрольной. Тем не менее ни в латентной, ни в активной фазе первого периода родов не было значимых различий в зависимости от наличия гипоксии плода.

Сравнительный анализ содержания глутатион-редуктазы в экзосомальной фракции периферической крови рожениц в латентную и активную фазы первого периода родов и в зависимости от гипоксии плода в родах представлен на **рис. 1**.

Как видно из полученных данных, уровень фермента оставался относительно стабильным в течение первого периода родов как в группе развития

гипоксии, так и в контрольной группе. При этом в группе гипоксии уровень GSR был значимо выше и в латентной, и в активной фазе первого периода родов.

Для расчета предсказательной способности определения уровня глутатионредуктазы в экзосомальной фракции периферической крови рожениц в отношении развития острой ГП был проведен ROC-анализ. При определении уровня фермента в латентную фазу первого периода родов площадь под кривой составила 0,930 (95%-ный ДИ = 0,829–1,000; p = 0,003). При пороге отсечки 0,63 единицы чувствительность была на уровне 80,0%, специфичность — 90,0% (**рис. 2**).

При определении уровня глутатионредуктазы в активную фазу первого периода родов площадь под кривой составила 0,806 (95%-ный ДИ = 0,569–1,000; p = 0,028). При пороге отсечки 0,0011 единицы чувствительность была на уровне 83,3%, специфичность — 77,8% (**рис. 3**).

До настоящего времени вопрос своевременного выявления признаков нарастающей гипоксии плода остается нерешенным. В данной работе был проведен анализ динамики содержания Hsp70 и глутатионредуктазы в экзосомальной фракции периферической крови рожениц в латентную и активную фазы первого периода родов.

Влияние гипоксии на экспрессию и состав экзосом изучено на различных моделях. Так, W. Zhang и соавторы (2017) показали, что продукция экзосом под действием фактора HIF-1 оказывает протективное действие на клетки почечных канальцев при гипоксии [17]. Согласно данным L.-P. Zhu и соавторов (2018), miR-125b-содержащие экзосомы, продуци-

Рисунок 1. Содержание глутатионредуктазы в экзосомальной фракции периферической крови рожениц. Логарифмическая шкала

Figure 1. Glutathione reductase content in the exosomal fraction of peripheral blood of women in labor. Logarithmic scale

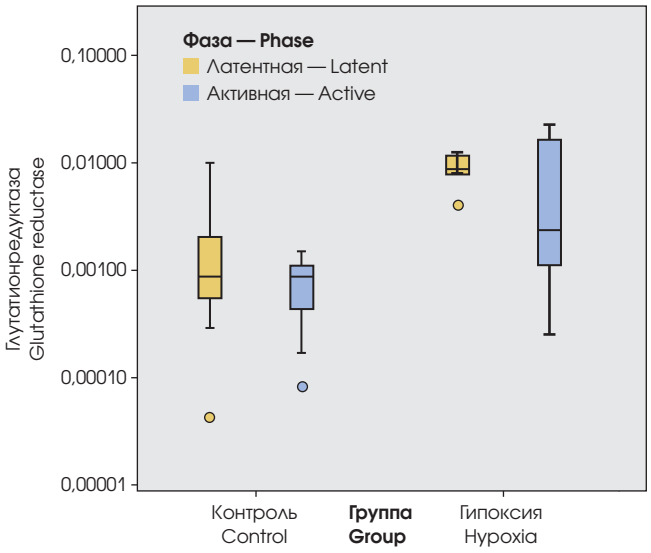


Рисунок 2. ROC-анализ содержания глутатионредуктазы в плацентарных экзосомах периферической крови рожениц в латентную фазу первого периода родов

Figure 2. ROC analysis of glutathione reductase content in placental peripheral blood exosomes of women in labor during the latent phase of the first period of labor

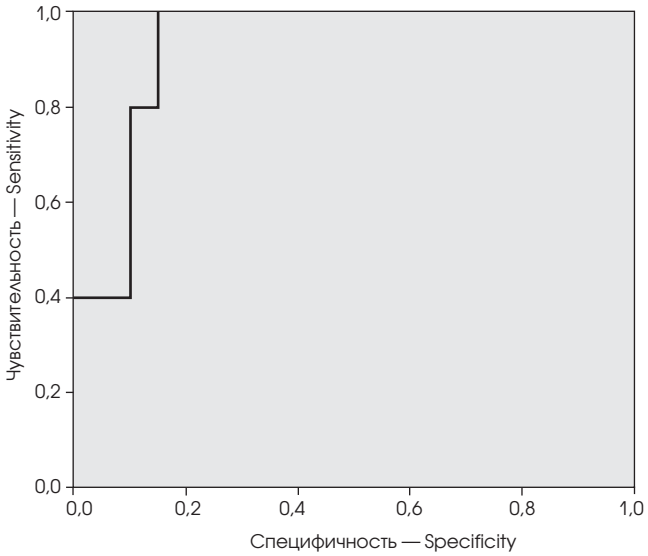
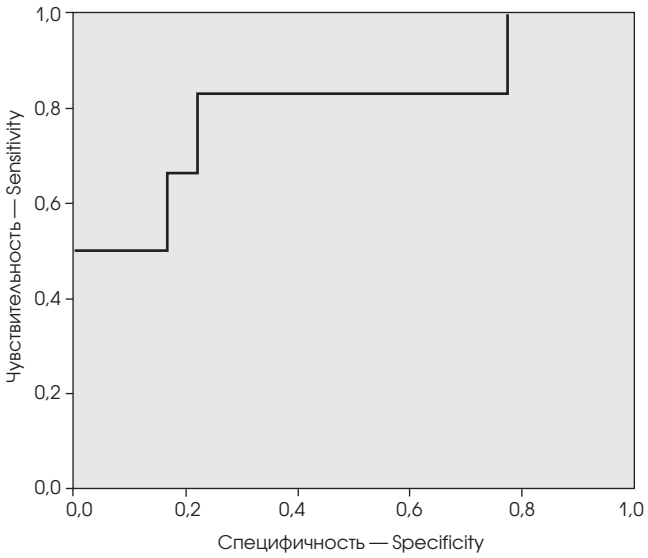


Рисунок 3. ROC-анализ содержания глутатионредуктазы в плацентарных экзосомах периферической крови рожениц в активную фазу первого периода родов

Figure 3. ROC analysis of glutathione reductase content in placental peripheral blood exosomes of women in labor during the active phase of the first period of labor



руемые мезенхимальными стволовыми клетками, снижают гибель функционально активных клеток при инфаркте миокарда [18]. Кроме того, известно, что экзосомы, продуцируемые мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани в условиях гипоксии, способствуют активации ангиогенеза за счет высокого содержания в них сосудистого фактора роста VEGF.

Роль Hsp70 в составе экзосом преимущественно изучена в контексте онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой патологии [19–23], тогда как вклад этого алармина в развитие осложнений беременности и родов не исследован. Согласно полученным нами данным, уровень Hsp70 в плацентарных экзосомах не зависел от развития гипоксии плода и снижался в первом периоде родов. Учитывая важную роль белков этой группы в энергетическом обмене, уменьшение уровня Hps70 свидетельствует о высокой активности метаболических процессов, регулируемых плацентой в родах. Этот факт представляет основу для дальнейших исследований при таких клинических состояниях, как слабость родовой деятельности.

Глутатионредуктаза играет важную роль в системе антиоксидантной защиты организма. Роль этого фермента в составе экзосом на сегодняшний день изучена недостаточно. В предшествующих работах была показана лишь их косвенная функция в защите от окислительного стресса путем повышения экспрессии GSR и супероксиддисмутазы на крысиной модели инфаркта миокарда. В данном исследовании отмечен высокий уровень глутатионредуктазы в плацентарной экзосомальной фракции плазмы крови в первом периоде родов у женщин, осложнившихся гипоксией плода. Наблюдаемое явление указывает на участие регуляторных сигналов плацентарного происхождения в патогенезе данного осложнения. Известно, что недостаток ферментов, способствующих восстановлению глутатиона, ведет к нарушению функции антиоксидантной системы. В связи с этим высокой уровень глутатионредуктазы может отражать повышенную потребность в разрушении свободных радикалов. Однако на основе имеющихся данных пока невозможно определить, является это причиной или следствием развития гипоксии плода. Тем не менее уровень глутатионредуктазы можно использовать для прогноза ГП.

Выводы

В работе выявлены особенности содержания белка теплового шока Hsp70 и глутатионредуктазы в экзосомальной фракции плазмы крови рожениц в динамике первого периода родов и развития острой гипоксии плода. Уровень Hsp70 значительно снижается с течением первого периода в основной и контрольной группах и не зависит от наличия ГП в родах. Содержание GSR не меняется в течение первого периода, но значимо выше у женщин с гипоксией плода.

Литература/References

1. Абрамченко В.В., Шабалов Н.П. Клиническая перинатология. Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. 424 с. [Abramchenko V.V., Shabalov N.P. Clinical Perinatology. Petrozavodsk: IntelTek, 2004. 424 p. (In Russ.)].
2. Баранов А.А., Щеплягина Л.А., Ильин А.Г. и др. Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности. Российский педиатрический журнал. 2005; (2): 4–8. [Baranov A.A., Shcheplyagina L.A., Ilyin A.G. et al. The state of children's health as a factor of national security. Russian Pediatric Journal. 2005; (2): 4–8. (In Russ.)].
3. Филатов М.В., Ланда С.Б., Штам Т.А. и др. Анализ экзосом из клеточных культур и биологических жидкостей человека *in vivo* и *in vitro* в норме и при патологических процессах. Клинико-лабораторный консилиум. 2011; 3 (39): 44–53. [Filatov M.V., Landa S.B., Shtam T.A. et al. Analysis of exosomes from human cell cultures and biological fluids *in vivo* and *in vitro* in norm and pathological processes. Clinico-laboratory consilium. 2011; 3 (39): 44–53. (In Russ.)].
4. Principe S., Hui A.B.-Y., Bruce J. et al. Tumor-derived exosomes and microvesicles in head and neck cancer: implications for tumor biology and biomarker discovery. Proteomics. 2013; 13 (10–11): 1608–23.
5. Sarker S., Scholz-Romero K., Perez A. et al. Placenta-derived exosomes continuously increase in maternal circulation over the first trimester of pregnancy. J. Transl. Med. 2014; 12: 204.
6. Cockell A.P., Learmont J.G., Smárason A.K. et al. Human placental syncytiotrophoblast microvillous membranes impair maternal vascular endothelial function. Br. J. Obstet. Gynaecol. 1997; 104 (2): 235–40.
7. Sabapatha A., Gercel-Taylor C., Taylor D.D. Specific isolation of placenta-derived exosomes from the circulation of pregnant women and their immunoregulatory consequences. Am. J. Reprod. Immunol. 2006; 56 (5–6): 345–55.
8. Kshirsagar S.K., Alam S.M., Jasti S. et al. Immunomodulatory molecules are released from the first trimester and term placenta via exosomes. Placenta. 2012; 33 (12): 982–90.
9. Salomon C., Torres M.J., Kobayashi M. et al. A gestational profile of placental exosomes in maternal plasma and their effects on endothelial cell Migration. PLOS One. 2014; 9: E98667.
10. De Maio A. Heat shock proteins: facts, thoughts, and dreams. Shock. 1999; 11 (1): 1–12.
11. Morano K.A. New tricks for an old dog: the evolving world of Hsp70. Ann. N. Y. Acad. Scien. 2007; 1113: 1–14.
12. Beere H.M., Wolf B.B., Cain K. et al. Heat-shock protein 70 inhibits apoptosis by preventing recruitment of procaspase-9 to the Apaf-1 apoptosome. Nat. Cell. Biol. 2000; 2 (8): 469–75.
13. Srivastava P. Roles of heat-shock proteins in innate and adaptive immunity. Nat. Rev. Immunol. 2002; 2: 185–194.
14. Ni J., Liu X., Yin Y. et al. Exosomes derived from TIMP2-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells enhance the repair effect in rat model with myocardial infarction possibly by the Akt/Sfrp2 pathway. Oxid. Med. Cell. Longev. 2019; 2019: 1958941.
15. Приходько А.М., Романов А.Ю., Шуклина Д.А. и др. Показатели кислотно-основного равновесия и газовый состав артериальной и венозной пуповинной крови в норме и при гипоксии плода. Акушерство и гинекология. 2019; 2: 93–7. [Prikhodko A.M., Romanov A.Y., Shuklina D.A. et al. Indicators of acid-base equilibrium and gas composition of arterial and venous umbilical cord blood in norm and in fetal hypoxia. Obstetrics and Gynecology. 2019; 2: 93–7. (In Russ.)].

16. Приходько А.М., Баев О.Р. Определение кислотно-основного состояния пуповинной крови. Показания и техника. Акушерство и гинекология. 2018; 5:127–31. [Prikhodko A.M., Baev O.R. Determination of the acid-base state of umbilical cord blood. Indications and technique. Obstetrics and gynecology. 2018; 5:127–31. (In Russ.)].
17. Zhang W., Zhou X., Yao Q. et al. HIF-1-mediated production of exosomes during hypoxia is protective in renal tubular cells. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2017; 313 (4): F906–13.
18. Zhu L.-P., Tian T., Wang J.-Y. et al. Hypoxia-elicited mesenchymal stem cell-derived exosomes facilitates cardiac repair through miR-125b-mediated prevention of cell death in myocardial infarction. Theranostics. 2018; 8 (22): 6163–77.
19. Ramteke A., Ting H., Agarwal C. et al. Exosomes secreted under hypoxia enhance invasiveness and stemness of prostate cancer cells by targeting adherens junction molecules. Mol. Carcinog. 2015; 54 (7): 554–65.
20. Ostheimer C., Gunther S., Bache M. et al. Dynamics of heat shock protein 70 serum levels as a predictor of clinical response in non-small-cell lung cancer and correlation with the hypoxia-related marker osteopontin. Front. Immunol. 2017; 8: 1305.
21. Li L., Cao B., Liang X. et al. Microenvironmental oxygen pressure orchestrates an anti- and pro-tumoral γδ T cell equilibrium via tumor-derived exosomes. Oncogene. 2019; 38 (15): 2830–43.
22. Casieri V., Matteucci M., Pasanisi E.M. et al. Ticagrelor enhances release of anti-hypoxic cardiac progenitor cell-derived exosomes through increasing cell proliferation *in vitro*. Scien. Rep. 2020; 10 (1): 2494.
23. Davidson S.M., Riquelme J.A., Takov K. et al. Cardioprotection mediated by exosomes is impaired in the setting of type II diabetes but can be rescued by the use of non-diabetic exosomes *in vitro*. J. Cell. Mol. Med. 2018; 22 (1): 141–51.

Вклад авторов. А.В. Евграфова: обзор по теме публикации, обзор результатов; М.Ю. Высоких, М.В. Марей: разработка дизайна исследования, анализ результатов, исследование экзосом в периферической крови; О.Р. Баев, А.М. Приходько: разработка дизайна исследования, анализ и обзор результатов; Е.В. Хомякова: обзор по теме публикации, статистический анализ данных; Л.А. Манухова, Н.Н. Шкавро: выделение и исследование экзосом в периферической крови.
Authors contributions. A.V. Evgrafova: review of the publication topic, review of the results; M.Yu. Vysokikh, M.V. Marey: development of the study design, analysis of results, study of exosomes in peripheral blood; O.R. Baev, A.M. Prikhodko: development of the study design, analysis and review of results; E.V. Khomyakova: review of the publication topic, statistical analysis of data; L.A. Manuhova, N.N. Shkavro: isolation and study of exosomes in peripheral blood.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funancing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.02.2022.
Принята к публикации: 07.03.2022.
Article received: 07.02.2022.
Accepted for publication: 07.03.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Евграфова Александра Владимировна, аспирант*. Телефон: +7 (495) 438-30-47. E-mail: a_evgrafova@oparina4.ru.
Высоких Михаил Юрьевич, к.б.н., доцент, заведующий лабораторией митохондриальной медицины*. Заведующий лабораторией молекулярных механизмов старения Научно-исследовательского института физико-химической биологии имени А.Н. Белозерского МГУ им. М.В. Ломоносова. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: m_vysokikh@oparina4.ru.
Марей Мария Владимировна, научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины*. Телефон: +7 (925) 734-05-45. E-mail: m_marey@oparina4.ru.
Манухова Людмила Анатольевна, научный сотрудник*. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: l_manukhova@oparina4.ru.
Шкавро Наталья Николаевна, к.с.-х.н., старший научный сотрудник лаборатории митохондриальной медицины*. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: n_shkavro@oparina4.ru.
Приходько Андрей Михайлович, к.м.н., врач 1-го родильного отделения, ассистент кафедры акушерства и гинекологии, научный сотрудник отдела инновационных технологий Института акушерства*. Телефон: +7 (495) 438-30-47. E-mail: a_prikhodko@oparina4.ru.
Хомякова Екатерина Витальевна, аспирант*. Телефон: +7 (495) 438-30-47. E-mail: e_xomyakova@oparina4.ru.
Баев Олег Радомирович, д.м.н., профессор, руководитель 1-го родильного отделения*. Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. Телефон: 8 (495) 438-11-88. E-mail: o_baev@oparina4.ru.
* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

AUTHORS INFORMATION
Evgrafova Aleksandra Vladimirovna, postgraduate student*. Phone: +7 (495) 438-30-47. E-mail: a_evgrafova@oparina4.ru.
Vysokikh Mikhail Yurievich, PhD in Biology, Assistant Professor, Head of Laboratory Mitochondrial Medicine*. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: m_vysokikh@oparina4.ru.
Marey Maria Vladimirovna, Scientific Researcher of Laboratory Mitochondrial Medicine*. Phone: +7 (925) 734-05-45. E-mail: m_marey@oparina4.ru.
Manukhova Liudmila Anatolievna, Scientific Researcher*. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: l_manukhova@oparina4.ru.
Shkavro Natalya Nikolaevna, PhD of Agriculture, Senior Scientist of the Laboratory of Mitochondrial Medicine*. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: n_shkavro@oparina4.ru.
Prikhodko Andrey Mikchailovich, PhD, Physician of the Maternity Department, Assistant of the Department Obstetrics and Gynecology, Researcher of the Innovative Technologies Department of Obstetrics Institute*. Phone: +7 (495) 438-30-47. E-mail: a_prikhodko@oparina4.ru.
Khomyakova Ekaterina Vitalievna, postgraduate student*. Phone: +7 (495) 438-30-47. E-mail: e_xomyakova@oparina4.ru.
Baev Oleg Radomirovich, MD, PhD, Professor, Head of the 1st Maternity Department*. Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology, and Reproductology, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. Phone: +7 (495) 438-11-88. E-mail: o_baev@oparina4.ru.
* FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997.

УДК 618.3/.15

Особенности диагностики бактериального вагиноза у беременных и его риски для репродукции

Ю.Э. Доброхотова, д.м.н., профессор, **П.А. Шадрова**

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Бактериальный вагиноз (БВ) в настоящее время остается актуальной проблемой, с которой сталкиваются акушеры-гинекологи в повседневной практике. Несмотря на кажущуюся простоту в диагностике данного заболевания, при использовании стандартных методик упускается более половины случаев. Особое значение БВ приобретает на этапе гестации, причем все большее внимание уделяется верификации диагноза в ранние сроки. Дисбиоз влагалища, сопровождающийся активацией условно-патогенной микрофлоры при выраженном дефиците протективных лактобактерий, может приводить к репродуктивным неудачам (потере беременности в I триместре), развитию больших акушерских синдромов, включающих преэклампсию, синдром задержки роста плода и преждевременные роды, а также послеродовые гнойно-септические осложнения. Алгоритмы диагностики и менеджмента данного состояния являются непоследовательными для беременных, а особенности забора цервико-вагинального материала при наличии кровяных выделений при угрожающем выкидыше вынуждают вести поиск в отношении более надежных и обладающих высокой прогностической точностью тестов с целью регуляции этого «управляемого фактора» репродуктивных потерь.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БАКТЕРИАЛЬНЫЙ ВАГИНОЗ, НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ, УСЛОВНО-ПАТОГЕННАЯ МИКРОФЛОРА, УГРОЖАЮЩИЙ ВЫКИДЫШ, ПОЛИМЕРАЗНАЯ ЦЕПНАЯ РЕАКЦИЯ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ, МИКРОСКОПИЯ, ЦЕРВИКО-ВАГИНАЛЬНАЯ МИКРОБИОТА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:
Доброхотова Ю.Э., Шадрова П.А. Особенности диагностики бактериального вагиноза у беременных и его риски для репродукции. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 22—27.

UDC 618.3/.15

Features in Diagnostics of Bacterial Vaginosis in Pregnant Women and Its Risks for Reproduction

Y.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova

Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Bacterial vaginosis (BV) currently remains the most commonly diagnosed bacterial syndrome (infection) faced by gynecologists in daily practice. However, the apparent simplicity in the diagnosis of this disease, when using standard methods, more than half of the cases are missed. BV is the main cause of vaginal dysbacteriosis in the women during the pregnancies and this condition is the result of vaginal colonization by complex bacterial communities (opportunistic microflora with a pronounced deficiency of protective lactobacilli), can lead to reproductive failures, including early pregnancy loss, the development of great obstetric syndromes, including preeclampsia, fetal growth restriction and preterm birth, as well as postpartum septic complications. The algorithms of diagnosis and management of this condition are inconsistent for pregnant women, and the features of the collection of cervico-vaginal material in the presence of blood secretions in case of threatened miscarriage force a search for more reliable and highly predictive tests in order to regulate this «modified factor» of reproductive losses.

KEYWORDS: BACTERIAL VAGINOSIS, MISCARRIAGE, OPPORTUNISTIC PATHOGEN, THREATENED MISCARRIAGE, POLYMERASE CHAIN REACTION IN REAL TIME, MICROSCOPY, CERVICO-VAGINAL MICROBIOTA

FOR CITATION: Dobrokhotova Y.E., Shadrova P.A. Features in diagnostics of bacterial vaginosis in pregnant women and its risks for reproduction. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 22—27.

Введение

Бактериальный вагиноз как инфекционный невоспалительный синдром занимает лидирующее положение в структуре обращений пациенток к врачу-гинекологу. Его распространенность колеблется в интервале от 5 до 58% (в зависимости от популяции исследуемых женщин) [1, 2].

Несмотря на достижения современной медицины, БВ продолжает оставаться предметом дискуссий в отношении диагностики и терапии, особенно в период беременности. Проблема профилактики и менеджмента данного заболевания требует особого внимания со стороны практикующих врачей ввиду разрушительных последствий, которые этот синдром несет для фертильности [3–5]. Нарушение баланса содержания лактобактерий к условно-патогенной микрофлоре приводит к повышению восприимчивости женщин к инфекциям, передающимся половым путем (ИППП) [6, 7], что впоследствии может проявляться возникновением трубно-перитонеального фактора бесплодия. Основной патогенетический субстрат — это биопленки, формируемые в основном *G. vaginalis*, которые обнаруживаются у пациенток с БВ не только во влагалище, но и в образцах эндометрия и маточных труб, полученных при оперативном вмешательстве, что является фактором невынашивания беременности [8].

Частота встречаемости бактериального вагиноза во время гестации колеблется в пределах 13–31%. Если ранее заболевание ассоциировалось только с поздними акушерскими осложнениями (развитием преждевременных родов, послеродовых гнойно-септических осложнений) [9, 10], то в настоящее время исследования в области репродукции доказали связь этого синдрома с доклинической (биохимической) потерей беременности, а также с ранним спонтанным выкидышем [11].

Согласно российским клиническим рекомендациям, в момент постановки женщины на учет по беременности рутинно проводится микроскопия влагалищного отделяемого [12], что бывает малоинформативно в отношении БВ и упускает значительное число правильных диагнозов.

Учитывая вышеизложенное, целью настоящей работы явилась оценка характера течения первого триместра беременности в зависимости от качественного и количественного состава вагинальной микробиоты, а также поиски высокоточного диагностического теста для верифицирования диагноза «бактериальный вагиноз».

Пациенты и методы

Для достижения поставленной цели было проведено обследование 153 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет и при сроке гестации 7–12 акушерских недель, подписавших информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Все женщины, включенные в протокол, обследовались согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 20 октября 2020 года № 1130н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю “акушерство и гинекология”».

Основную группу составили 73 пациентки, госпитализированные в гинекологические стационары Москвы с диагнозом «угрожающий выкидыш», установленным на основании появления кровяных выделений из половых путей и болевых ощущений в нижних отделах живота. В контрольную группу вошли 80 женщин с нормальным течением беременности, которые не нуждались в стационарном лечении и были включены в исследование в момент постановки на учет в женские консультации Москвы.

Критериями включения в основную группу являлись одноплодная маточная беременность, наступившая без применения вспомогательных репродуктивных технологий, отсутствие у матери хронических декомпенсированных соматических заболеваний (в том числе инфекционных), неиспользование антибактериальных препаратов в течение четырех недель, предшествующих включению в исследование, и отсутствие иных причин (привычного невынашивания, аномалий развития половых органов, употребления психоактивных и наркотических веществ), приводящих к выкидышу, кроме инфекционных, а также наличие верифицированного диагноза «угрожающий выкидыш» в установленные сроки.

Критерии включения в контрольную группу: физиологическое протекание гестационного процесса (одноплодная маточная беременность, наступившая самостоятельно), отсутствие хронических соматических (в том числе инфекционных) заболеваний и факта применения противомикробной терапии на протяжении четырех недель до включения в протокол.

Частота встречаемости бактериального вагиноза во время гестации колеблется в пределах 13–31%. Если ранее заболевание ассоциировалось только с поздними акушерскими осложнениями (развитием преждевременных родов, послеродовых гнойно-септических осложнений), то в настоящее время исследования в области репродукции доказали связь этого синдрома с доклинической (биохимической) потерей беременности, а также с ранним спонтанным выкидышем

Набор пациенток велся с октября 2019 по сентябрь 2021 года в стационарах ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и ГКБ № 36 им. Ф.И. Иноземцева города Москвы, клиниках ООО «Медсанчасть № 14» и «Доктор Озон».

Всем женщинам, принявшим участие в исследовании, провели стандартную общеклиническую диагностику, включая использование дополнительных лабораторных методов.

Сравниваемые группы были сопоставимы по возрастному цензу: медианы возраста пациенток основной и контрольной групп составляли 30 и 29 лет соответственно ($p > 0,05$). Изучаемые выборки не различались по паритету (частота повторных беременностей составляла 43 и 41% в основной и контрольной группах соответственно; $p > 0,05$). Не было выявлено статистических различий по гинекологическому анамнезу.

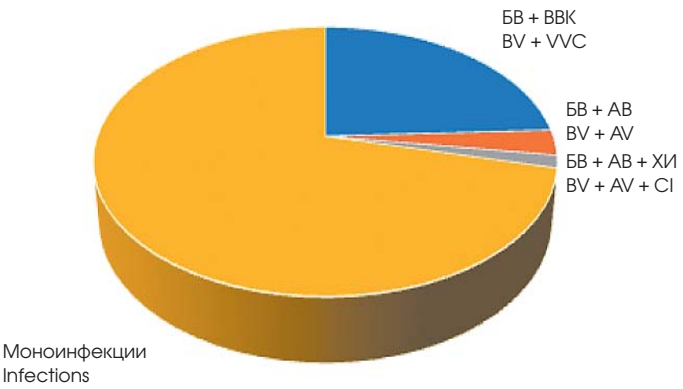
Для выявления возбудителей, ответственных за развитие ИППП (*C. trachomatis, N. Gonorrhoeae, T. vaginalis, M. genitalium*), а также для подтверждения диагнозов «бактериальный вагиноз», «аэробный вагинит» (АВ), «вульвовагинальный кандидоз» (ВВК) использовали комплексный тест, основанный на определении продуктов амплификации в режиме реального времени в пробах, полученных из заднебокового свода влагалища.

Диагнозы «хламидийная инфекция» (ХИ), «гонококковая инфекция» (ГИ), «трихомониаз», «инфекция, вызванная *M. genitalium*» устанавливали с помощью обнаружения ДНК *C. trachomatis, N. gonorrhoeae, T. vaginalis, M. genitalium* в цервиковагинальном отделяемом. Диагноз БВ верифицировали на основании расчета логарифмов концентраций ДНК *Lactobacillus spp.*, общего количества ДНК бактерий и ДНК условно-патогенных *G. vaginalis, A. vaginae* и БВ-ассоциированных условно-патогенных микоплазм. Диагноз АВ подтверждали путем снижения уровня лактобактерий и повышения концентрации ДНК аэробных микроорганизмов *Enterobacteriaceae, Streptococcus spp., Staphylococcus spp.* Диагноз ВВК устанавливали на основании обнаружения ДНК одного вида грибов рода *Candida (C. albicans, C. glabrata, C. krusei, C. psilosis/parapsilosis, C. tropicalis)* в концентрации выше 10^2 ГЭ/мл. Полученные значения концентраций ДНК микроорганизмов выражали в виде геномных эквивалентов на миллилитр (ГЭ/мл).

Обработку данных осуществляли с применением современных пакетов прикладных программ статистического анализа Statistica 8.0 и MS Office Excel 2010. Характер распределения оценивали по критериям Шапиро — Уилка и Колмогорова — Смирнова. Учитывая распределение, отличное от нормального, применяли методы непараметрической статистики с расчетом значений медианы (Me) и интерквартильного размаха (IQR) (25–75%) для исследуемых групп, U-критерий Манна — Уитни. Для оценки силы и направленности корреляционной связи порядковых и номинативных данных использовался анализ ранговой корреляции Спирмена. Производили расчет показателей структуры (в %). Определение значимости различий между категориальными переменными проводили посредством критерия χ^2, для малых групп — χ^2 с поправкой Йейтса, точного критерия Фишера. Для всех статистических тестов устанавливался пороговый уровень альфа-ошибки $p < 0,05$. Отличия считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Рисунок 1. Распространенность моноинфекций и микст-инфекций у общей выборки беременных

Figure 1. Prevalence of mono- and mixed infections in the general sample of pregnant women



Результаты исследования и их обсуждение

Распространенность цервико-вагинальных инфекций в обеих выборках распределилась следующим образом (**рис. 1**): моноинфекции (изолированное определение БВ, АВ или ВВК, а также ИППП) встречались в 2,5 раза чаще и превалировали над смешанными, составляя до 71% от всех инфекций органов репродукции, определяемых у беременных в I триместре. Выявление смешанной инфекции БВ и ВВК регистрировалось в 10,5% случаев ($n = 16$). Это почти в 10 раз превышало встречаемость других комбинаций смешанных инфекций: так, сочетание БВ и АВ верифицировали в 1,3% наблюдений ($n = 2$), БВ, АВ и ХИ — лишь у одной пациентки (0,65%).

При изучении групп сравнения выявлено, что частота обнаружения БВ у пациенток с угрожающим ранним спонтанным выкидышем достигала 28% и достоверно превалировала над аналогичным показателем в контрольной группе (7%, $p < 0,01$). Различия встречаемости микст-инфекций в двух сравниваемых группах не были статистически достоверными. Это, вероятно, обусловлено недостаточным размером выборки. В основной группе смешанные инфекции регистрировали в 16% случаев, в контрольной — в 10%, $p > 0,05$.

Оценка распространенности БВ-ассоциированных микроорганизмов не показала существенных различий по частоте встречаемости в изучаемых выборках пациенток. Так, *G. vaginalis*, которая играет основную роль в патогенезе БВ, формируя бактериальные биопленки, в основной группе регистрировалась в 57% случаев, в контрольной — в 55%, $p > 0,05$. *A. vaginae* определялась у 26% пациенток с угрожающим ранним спонтанным выкидышем, что статистически не отличалось от обнаружения у беремен-

ных с физиологическим течением гестации (22%, $p > 0,05$). Генитальные условно-патогенные микоплазмы как виды-ассоцианты БВ регистрировали у беременных с высокой частотой: выявление *U. parvum* в основной и контрольной группах составило 49,3 и 41% соответственно, $p > 0,05$. *U. urealyticum* обнаружили в 5,3% случаев у пациенток с угрожающим выкидышем. Хотя это и превышало аналогичные показатели у женщин с физиологической беременностью (3,8%), различия не были статистически достоверными, $p > 0,05$. Частота встречаемости *M. hominis* также не различалась и составляла 9,3 и 5,1% в основной и контрольной группах соответственно, $p > 0,05$.

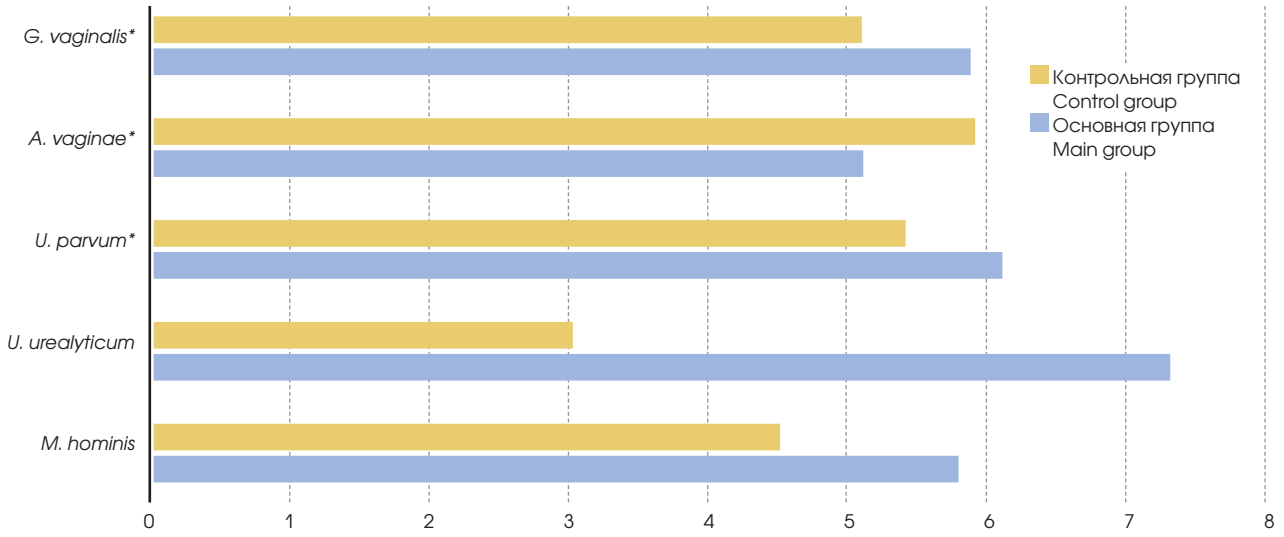
Обнаружены достоверные корреляционные связи между БВ-ассоциированными микроорганизмами: *G. vaginalis* и *A. vaginae* ($r_s = 0,37$, $p < 0,05$) и *M. hominis* и *G. vaginalis* ($r_s = 0,7$, $p < 0,05$), что подтверждает сочетанное влияние условно-патогенных микроорганизмов на развитие заболевания.

При выявлении интенсивности колонизации влагалища условно-патогенными микроорганизмами, которую оценивали путем определения концентрации ДНК бактерий в единице объема цервико-вагинального отделяемого, определили, что при угрозе прерывания беременности в ранние сроки концентрация БВ-ассоциированных представителей была статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Для *G. vaginalis* данный показатель составил 6 [5,2–7,5] и 4,5 [4–6,7] ГЭ/мл соответственно, $p < 0,01$. Концентрация *A. vaginae* у женщин с угрожающим выкидышем (7 [5,5–8] ГЭ/мл) достоверно превышала аналогичный показатель у пациенток с нормальной беременностью (3 [2,7–6,5] ГЭ/мл, $p < 0,01$). В отношении условно-патогенных микоплазм достоверные данные получены лишь для *U. parvum*, которая в основной группе регистрировалась в концентрации 6 [5,3–6,7] ГЭ/мл, в контрольной — 5,5 [5–6] ГЭ/мл, $p < 0,05$ (**рис. 2**).

С целью выявления прогностической точности бактериоскопического метода, применяемого в рутинной гинекологической практике в сравнении с используемым нами молекулярно-биологическим исследованием, основанным на ПЦР в реальном времени, проанализированы заключения пациенток по обоим используемым тестам. В условиях гинекологического стационара и женских консультаций диагноз «бактериальный вагиноз» лишь в трети случаев был подтвержден с помощью лабораторных способов исследования. Диагностические критерии Ньюджента, широко применяемые в мире и считающиеся «золотым стандартом» диагностики БВ, в данной исследовательской работе не использовались ввиду отсутствия такого заключения из лабораторий. Оценивая прогностическую точность микроскопического метода, было установлено, что в отношении бактериальной инфекции, не сопровождающейся развитием воспа-

Рисунок 2. Медиана концентрации БВ-ассоциированных микроорганизмов, выделенных из вагинального биотопа беременных (ПЦР в реальном времени). По оси абсцисс — концентрация ДНК микроорганизмов, ГЭ/мл, по оси ординат — исследуемые бактерии

Figure 2. Median concentration of BV-associated microorganisms isolated from the vaginal biotope of pregnant women (real-time PCR). On the abscissa axis — the concentration of DNA of microorganisms, GE/ml, on the ordinate axis — the studied bacteria



Примечание: данные концентрации ДНК микроорганизмов представлены в виде медианы (Me) и границ интерквартильного диапазона (IQR; 25–75%)
* $p < 0,05$ — статистически значимые отличия по U-критерию Манна — Уитни.
Note: microbial DNA concentration data is presented as median (Me) and interquartile range limits (IQR; 25–75%)
* $p < 0,05$ — statistically significant differences by Mann — Whitney U-criterion.

ления (БВ), этот показатель составлял 41,2% (чувствительность — 45,2%, специфичность — 24,1%), что по сравнению с 99%-ной точностью метода ПЦР может упускать значительную долю существующих дисбиозов влагалища.

Как известно, физиологическое протекание гестационного процесса обеспечивается целым комплексом разнообразных факторов (начиная от анатомических и заканчивая иммунологическими) в организме матери. На инфекционный фактор невынашивания беременности приходится около 15% случаев [13]. В данной работе было установлено, что диагноз БВ, который относят к инфекционному невоспалительному синдрому, чаще встречался у женщин с угрожающим выкидышем как в виде монозаболевания, так и в сочетаниях с другими нозологиями. Это согласуется с данными международной литературы об участии указанного заболевания в осложнениях гестационного процесса [14, 15]. БВ-ассоциированные микроорганизмы встречались с сопоставимой частотой у обследуемых групп, что также подтверждает информацию об их широкой распространенности как среди здоровых женщин, так и среди пациенток с нарушенным течением беременности [16, 17].

В ходе проведения предыдущих исследований было обнаружено, что дисбиоз вагинального биотопа чаще ассоциировался с поздними акушерскими осложнениями, в том числе затрагивающими послеродовый период. Изыскания, касающиеся малых сроков, в настоящее время ограничивают, поэтому однозначно судить о направлении причинно-следственной связи не представляется возможным. Впоследствии еще предстоит выяснить, является ли БВ причиной развития выкидыша или представляет собой лишь маркер патологического течения гестации.

Согласно регламентирующим нормативным документам, изолированное обнаружение БВ-ассоциированных микроорганизмов во влагалище на любом сроке беременности не считается показанием для назначения антибактериальной терапии [18], однако имеет значение концентрация данных представителей относительно лактофлоры с целью выявления степени дисбиоза [19, 20]. В этой работе было выявлено достоверное повышение медианы концентрации микробиоты, ответственной за развитие БВ относительно величин, установленных для физиологического течения гестации. Полученные данные подтверждают гипотезу о том, что при нормальной беременности происходит «обеднение» видового разнообразия и концентрации вагинальных микроорганизмов. Это обеспечивает максимально стабильный микробиом, отличный от такого при угрожающем выкидыше. Полученные нами данные о наличии корреляций между БВ-ассоциированными микроорганизмами согласуются с принятыми представлениями о патогенетических механизмах развития дисбиоза путем образования бактериальных биопленок [21, 22]. Ассоциации условно-патогенной генитальной микоплазмы *M. hominis* подтверждают ее участие как вида-ассоцианта БВ и не требуют изолированной детекции, только в контексте заболевания.

В настоящее время у системы скрининга на выявление БВ в Российской Федерации есть ряд ограничений. Учитывая низкую прогностическую точность микроскопического метода в отношении данного заболевания, упускается значительная доля истинных диагнозов «бактериальный вагиноз». Тестирование может осложняться наличием кровяных выделений из половых путей, которое затруднит нанесение биологического материала цервико-вагинального отделяемого на предметное стекло и сделает недостаточной интерпретацию полученного результата. Альтернативой стандартному методу является ПЦР-диагностика в режиме реального времени, которая обладает максимальной прогностической точностью в отношении данного заболевания и в короткие сроки поможет сформировать лечебную стратегию для предотвращения репродуктивных потерь.

Выводы

Бактериальный вагиноз, выявленный в I триместре, ассоциируется с повышенным риском развития угрожающего раннего спонтанного выкидыша. Имеющиеся в арсенале стандартные диагностические тесты, утвержденные клиническими рекомендациями, упускают более половины случаев данного заболевания. Обнаруженные в данном исследовании особенности трансформации вагинальной микробиоты в ранние сроки беременности могут служить обоснованием для внедрения в гинекологическую практику молекулярно-биологических тестов (ПЦР), позволяющих одномоментно определить концентрацию условно-патогенных микроорганизмов по отношению к *Lactobacillus spp.* и получить заключение о состоянии микрофлоры указанного биотопа. Возможно, что раннее начало этиотропной терапии позволит нивелировать патологическое воздействие бактериальных патогенов на гестационный процесс и сможет рассматриваться как инструмент по предупреждению развития ранних репродуктивных потерь.

Литература/References

1. Kenyon C., Colebunders R., Crucitti T. The global epidemiology of bacterial vaginosis: a systematic review. Am. J. Obstet. Gynecol. 2013; 209 (6): 505–523.
2. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. European (IUSTI/WHO) International Union against sexually transmitted infections (IUSTI) World Health Organisation (WHO) guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD & AIDS. 2018; 29 (13): 1258–1272.
3. Van Oostrum N., De Sutter P., Meys J., Verstraelen H. Risks associated with bacterial vaginosis in infertility patients: a systematic review and meta-analysis. Hum. Reprod. 2013; 28 (7): 1809–1815.
4. Donders G.G., Van Bulck B., Caudron J. et al. Relationship of bacterial vaginosis and mycoplasmas to the risk of spontaneous abortion. Am. J. Obstet. Gynecol. 200; 183 (2): 431–7.
5. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am. J. Obstet. Gynecol. 2003; 189 (1): 139–47.

6. Cohen C.R., Lingappa J.R., Baeten J.M. et al. Bacterial vaginosis associated with increased risk of female-to-male HIV-1 transmission: a prospective cohort analysis among African couples. PLoS Med. 2012; 9 (6): e1001251.

7. Coudray M.S., Madhivanan P. Bacterial vaginosis-A brief synopsis of the literature. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2020; 245: 143–148.

8. Taylor-Robinson D., Boustouller Y.L. Damage to oviduct organ cultures by Gardnerella vaginalis. Int. J. Exp. Pathol. 2011; 92 (4): 260–265.

9. Радзинский В.Е., Манухин И.Б., Ордиянц И.М. Эффективность восстановления вагинальной микробиоты после противомикробной терапии бактериального вагиноза и вульвовагинального кандидоза у беременных (по результатам многоцентрового проспективного неинтервенционного сравнительного исследования). РМЖ. Мать и дитя. 2021; 4 (3): 192–200. [Radzinskiy V.E., Manukhin I.B., Ordiyants I.M. et al. Efficacy of normalization of vaginal microbiota after antimicrobial treatment for bacterial vaginosis and bacterial vaginosis in pregnant women (results of the multicenter prospective non-interventional comparative study). Russian Journal of Woman and Child Health. 2021; 4 (3): 192–200. (In Russ.)].

10. Кузнецова И.В., Успенская Ю.Б., Каптильный В.А. Вульвовагинальные инфекции: проблемы патогенеза, диагностики и лечения. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 81–87. [Kuznetsova I.V., Uspenskaya Y.B., Kaptilny V.A. Vulvovaginal infections: problems of pathogenesis, diagnosis and treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (6): 81–87. (In Russ.)].

11. Oakeshott P., Hay P., Hay S. et al. Association between bacterial vaginosis or chlamydial infection and miscarriage before 16 weeks gestation: prospective community based cohort study. BMJ. 2002; 7; 325 (7376): 1334.

12. Нормальная беременность. Клинические рекомендации Российского общества акушеров-гинекологов. 2020. [Normal pregnancy. Clinical Recommendations of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists. 2020. (In Russ.)].

13. Larsen E.C., Christiansen O.B., Kolte A.M., Macklon N. New insights into mechanisms behind miscarriage. BMC Med. 2013; 11: 154.

14. Nelson D.B., Hanlon A.L., Wu G. et al. First trimester levels of BV-associated bacteria and risk of miscarriage among women early in pregnancy. Matern. Child Health J. 2015; 19 (12): 2682–2687.

15. Доброхотова Ю.Э., Бондаренко К.Р., Гущин А.Е. и др. Результаты исследования цервико-вагинальной микробиоты методом ПЦР в реальном времени у беременных с угрожающими преждевременными родами. Акушерство и гинекология. 2018; 11: 50–9. [Dobrohotova U.E., Bondarenko K.R., Gushchin A.E. et al. Results of cervico-vaginal microbiota study by real-time PCR in pregnant women with threatened preterm labor. Obstetrics and Gynecology. 2018; 11: 50–9. (In Russ.)].

16. Horner P., Donders G., Cusini M. et al. Should we be testing for urogenital Mycoplasma hominis, Ureaplasma parvum and Ureaplasma urealyticum in men and women? A position statement from the European STI Guidelines Editorial Board. J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. 2018; 32 (11): 1845–1851.

17. Romero R., Hassan S.S., Gajer P. et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. Microbiome. 2014; 2 (1): 4.

18. Доброхотова Ю.Э., Ибрагимова Д.М. Подходы к лечению бактериального вагиноза. РМЖ. Мать и дитя. 2018; 2: 174–177. [Dobrohotova Ye.E., Ibragimova D.M. Approaches to treatment of bacterial vaginosis. RMJ. Mother and Child. 2018; 2: 174–177. (In Russ.)].

19. Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. J. Clin. Microbiol. 1991; 29 (2): 297–301.

20. Румянцева Т.А., Гущин А.Е., Дондерс Г. Международная валидация набора реагентов для диагностики бактериального вагиноза. Молекулярная диагностика: сборник трудов VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Т. 1. М., 2014. 153 с. [Rumyantseva T.A., Gushchin A.E., Donders G. International validation of a set of reagents for the diagnosis of bacterial vaginosis. Molecular Diagnostics: Proceedings of the VIII All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation. V. 1. M., 2014. 153 p.

21. Verstraelen H., Swidsinski A. The biofilm in bacterial vaginosis: implications for epidemiology, diagnosis and treatment Curr. Opin. Infect. Dis. 2013; 26 (1): 86–89.

22. Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. PLoS One. 2013; 8 (1): e53997.

Вклад авторов. Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова: концепция и дизайн исследования; П.А. Шадрова: сбор и обработка материала; Ю.Э. Доброхотова, П.А. Шадрова: написание текста; П.А. Шадрова: подготовка списка литературы; Ю.Э. Доброхотова: редактирование.
Authors contributions. Y.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova: research concept and design; P.A. Shadrova: collection and processing of material; Y.E. Dobrokhotova, P.A. Shadrova: text writing; P.A. Shadrova: preparation of a list of references; Y.E. Dobrokhotova: editing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funancing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 10.02.2022.
Принята к публикации: 17.03.2022.
Article received: 10.02.2022.
Accepted for publication: 17.03.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета*. ORCID: 0000-0002-7830-2290.
SPIN-код: 2925-9948. AuthorID: 312767.
Шадрова Полина Андреевна, аспирант кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета*. ORCID: 0000-0002-3721-1421. SPIN-код:9935-8003.
* ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1. Телефон: 7 (495) 434-36-90. E-mail: dekanatlf@rsmu.ru.

AUTHORS INFORMATION
Dobrokhotova Yulia Eduardovna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology of the department of general medicine *. ORCID: 0000-0002-7830-2290. SPIN: 2925-9948. AuthorID: 312767.
Shadrova Polina Andreevna, postgraduate student of the Department of Obstetrics and Gynecology of the department of general medicine *. ORCID: 0000-0002-3721-1421. SPIN: 9935-8003.
* Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russian Federation. Phone: 7 (495) 434-36-90. E-mail: dekanatlf@rsmu.ru.

УДК 16.391-053.2-07-085.356

Обеспеченность витамином D новорожденных детей

М.В. Нароган[1, 2], д.м.н., **И.И. Рюмина**[1], д.м.н., профессор, **Т.Ю. Иванец**[1], д.м.н., **В.В. Зубков**[1, 2], д.м.н.

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Обеспеченность плода и новорожденного ребенка витамином D напрямую зависит от его содержания у матери. Имеются данные о широком распространении дефицита этого биологически активного вещества среди беременных женщин и новорожденных детей. Целью нашего исследования является определение содержания витамина D в форме 25(OH)D в крови новорожденных различного гестационного возраста и обоснование профилактики его дефицита в неонатальном периоде. Обследовано 99 детей: 24 доношенных ребенка, 25 недоношенных (32–36 недель), 50 — с гестационным возрастом 31 неделя и менее. Результаты показали, что большинство маленьких пациентов, независимо от гестационного возраста, при рождении имеют низкое содержание витамина D в крови. Причем у трети детей его концентрация не достигает 10 нг/мл. В зимний период обеспеченность витамином D новорожденных хуже, чем в летний. На основании собственных данных и литературных источников разработаны рекомендации по дополнительному применению этого биологически активного вещества у новорожденных и недоношенных детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НОВОРОЖДЕННЫЕ ДЕТИ, НЕДОНОШЕННЫЕ ДЕТИ, ВИТАМИН D

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Нароган М.В., Рюмина И.И., Иванец Т.Ю., Зубков В.В. Обеспеченность витамином D новорожденных детей. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 28–33.

UDC 16.391-053.2-07-085.356

Vitamin D Adequacy in Newborn Infants

M.V. Narogan[1, 2], **I.I. Ryumina**[1], **T.Y. Ivanets**[1], **V.V. Zubkov**[1, 2]

[1] FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The vitamin D adequacy of the fetus and a newborn child depends directly on the mother's vitamin D content. There is evidence of widespread deficiency of this biologically active substance among pregnant women and newborn children. The objective of our research was to determine the blood level of vitamin D in the form of 25(OH)D in newborn children of different gestational age and to substantiate the prevention of its deficiency in the neonatal period. We examined 99 children: 24 term infants, 25 premature infants (32–36 weeks), and 50 infants with gestational age of 31 weeks or less. The results showed that the majority of young patients, regardless of gestational age, had a low vitamin D blood level at birth. And in a third of children its concentration does not reach 10 ng/ml. In winter, the vitamin D adequacy of newborns is worse than in summer. Based on our own data and literature sources we have developed recommendations for additional use of this biologically active substance in newborns and premature infants.

KEYWORDS: NEWBORN BABIES, PREMATURE BABIES, VITAMIN D

FOR CITATION: Narogan M.V., Ryumina I.I., Ivanets T.Y., Zubkov V.V. Vitamin D adequacy in newborn infants. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 28–33.

Введение

Особенности метаболизма витамина D у плодов, новорожденных и недоношенных детей изучены недостаточно. Однако определенные научные данные уже накоплены к настоящему времени. Обеспеченность плода и новорожденного витамином D напрямую зависит от его содержания у матери. Концентрация 25(OH)D в пуповинной крови ребенка составляет 50–80% от уровня 25(OH)D в крови его мамы (независимо от срока гестации). Поскольку дефицит витамина D широко распространен среди беременных женщин, то этим объясняется и высокий уровень его дефицита у новорожденных детей [1–6]. Данное биологически активное вещество переходит через плаценту, скорее всего, с помощью пассивного или облегченного транспорта и преимущественно в форме 25(OH)D, затем метаболизируется в $1,25(OH)_2D$ в почках плода. Такая способность отмечена уже на 24-й неделе гестации. Считается, что основным источником фетального $1,25(OH)_2D$ являются почки плода [7]. Уровень $1,25(OH)_2D$ у плода и в пуповинный крови ниже, чем у взрослых, и значительно ниже, чем в крови матери. Но после рождения синтез $1,25(OH)_2D$ активизируется как у доношенных, так и у недоношенных детей в ответ на снижение концентрации кальция и рост паратгормона в крови. По-видимому, необходимость стимуляции всасывания кальция в кишечнике является одной из причин повышения синтеза $1,25(OH_2D$ после рождения ребенка [7]. Во многих исследованиях было показано, что дополнительное назначение витамина D в неонатальном периоде способно приводить к эффективному повышению концентрации 25(OH)D в крови доношенных и недоношенных новорожденных. Таким образом, всасывание, 25- и 1-гидроксилирование этого биологически активного вещества у недоношенных детей не отличается от доношенных при использовании доз до 1 000 ЕД/сутки [8].

В одном из исследований был сделан вывод о том, что на первом месяце жизни абсорбция кальция в кишечнике происходит независимо от дополнительного назначения витамина D [9]. Однако другие работы опровергли данное утверждение. В них показано, что у недоношенных новорожденных с массой тела менее 1 500 г витамин D эффективно повышает скорость всасывания кальция в кишечнике [10].

В настоящее время точно неизвестно, какое должно быть оптимальное содержание 25(OH)D в крови у новорожденных и недоношенных детей. В такой ситуации мы пока вынуждены ориентироваться на общие существующие рекомендации. Так, концентрация 25(OH)D в крови:

- 30–100 нг/мл соответствует норме;
- 20–29 нг/мл — недостаточности;
- менее 20 нг/мл — дефициту;
- более 100 нг/мл — гипервитаминозу [11].

Цель исследования — определение содержания витамина D в форме 25(OH)D в крови новорожденных детей различного гестационного возраста и обоснование профилактики его дефицита в неонатальном периоде.

Пациенты и методы

В исследование включено 99 новорожденных, родившихся в НМИЦ АГП им. академика В.И. Кулакова. Из них доношенными появились на свет 24 ребенка, на сроке 32–36 недель — 25 детей, на 31-й неделе и менее — 50. Доношенные и недоношенные с гестационным возрастом 32–36 недель были обследованы в период с января по апрель. Глубоко недоношенные дети обследовались на протяжении всего года.

Взятие крови проводили на 2–7-е (Me = 5) сутки жизни из вены с применением пробирок с активатором образования сгустка (Sarstedt, Германия). Для анализа использовали сыворотку, полученную путем центрифугирования при 3 000 об/мин не менее 10 минут на центрифуге Eppendorf 5804 (Германия). Центрифугирование проводили не позднее чем через час после взятия крови. Определение уровня общего 25(OH)D в сыворотке крови выполняли электрохемилюминесцентным методом на автоматическом иммунохимическом анализаторе Cobas e411 (Roche Diagnostics GmbH, Германия) с использованием коммерческих наборов данного производителя.

Применялись непараметрические методы статистики с расчетом медианы (Me), минимума и максимума [min-max]. Различия показателей между двумя независимыми выборками определялись по критерию Манна — Уитни и χ^2. Статистическая значимость различий показателей признавалась при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Полученные результаты свидетельствуют о том, что большинство детей, независимо от гестационного возраста, при рождении имеют низкое содержание витамина D в крови. Медианы значений 25(OH)D в крови у новорожденных не достигали 15 нг/мл. У 85% пациентов концентрация 25(OH)D была ниже 20 нг/мл, а у трети — ниже 10 нг/мл (**табл. 1, 2**).

Хотя статистически значимых различий по содержанию витамина D в крови в группах не обнаружено, была отмечена тенденция к лучшей обеспеченности им глубоко недоношенных детей. Но это можно связать с временем исследования. Дети, рожденные на 25–31-й неделе гестации, обследовались в течение всего года. Если сравнивать обеспеченность витамином D в зимний и летний периоды, то разница значений в этой группе новорожденных имеет статистически значимые различия. У глубоко недоношенных новорожденных наиболее низкое содержание 25(OH)D в крови было выявлено зимой, а наиболее высокое — летом (8,1 [3,3–14,5] нг/мл против 17,9 [4,5–29,3], $p < 0,05$). Широко распространенный дефицит витамина D у беременных женщин и новорожденных детей является очевидным фактом, подтвержденным и в других работах [12–14]

Дефицит этого витамина у новорожденных четкими клиническими симптомами проявляется редко. И в нашем исследовании мы не выявили ярких его симптомов в неонатальном периоде. Однако в ряде

Таблица 1. Содержание 25(OH)D в крови у новорожденных детей различного гестационного возраста

Table 1. 25(OH)D blood level in newborn infants of different gestational ages

Группы детей Groups of children	Содержание 25(OH)D в крови, нг/мл Me [min-max] 25(OH)D blood level, ng/ml Me [min-max]
Доношенные, n = 24 Term, n = 24	11,8 [3–23,8]
Недоношенные, 32–36 нед., n = 25 Premature, 32–36 weeks, n = 25	13,8 [5,9–27,3]
Недоношенные, 25–31 нед., n = 50 Premature, 25–31 weeks, n = 50	14,3 [3–48,1]

Примечание: статистически значимых различий между группами нет (p > 0,05).
Note: no statistically significant differences between the groups (p > 0,05).

исследований показано, что тяжелый дефицит витамина D (содержание 25(OH)D в крови менее 10–12 нг/мл) может стать причиной симптоматической гипокальциемии и гипокальциемических судорог у новорожденного [15].

Описаны и другие влияния дефицита этого витамина, которые не так очевидны в практической деятельности, но имеют долгосрочное негативное влияние на здоровье ребенка. Это биологически активное вещество существенно воздействует на развитие легких плода, в том числе на синтез сурфактанта. Низкие концентрации 25(OH)D в пуповинной крови (менее 12 нг/мл) ассоциируются с ухудшением респираторного статуса у недоношенных детей после рождения, что приводит к необходимости более агрессивной и длительной респираторной поддержки и потребности в более высоких концентрациях кислорода.

Дефицит витамина D во внутриутробном и неонатальном периодах ассоциируется с подверженностью инфекциям на первом месяце и первом году жизни, а также с развитием рахита и остеопении недоношенных. Также предполагается негативное влияние гиповитаминоза D на формирование ЦНС плода и ребенка [16, 17].

После рождения основным источником витамина D для новорожденных и недоношенных детей является поступление его с питанием и в виде лекарственных средств. В грудном молоке (ГМ) содержится крайне малое его количество — от 10 до 80 ЕД

Таблица 2. Распределение новорожденных детей различного гестационного возраста в зависимости от содержания 25(OH)D в крови, абс. ч. (%)

Table 2. Distribution of newborn children of different gestational ages depending on the 25(OH)D blood level, abs. h. (%)

Группы детей Groups of children	Содержание 25(OH)D в крови 25(OH)D blood level				
	Дефицит Deficiency		Недостаточность Lack	Норма Normal	Гипервитаминоз Hypervitaminosis
	<10 мг/мл <10 ng/ml	<20 мг/мл <20 ng/ml	20–29,9 нг/мл 20–29,9 ng/ml	30–100 нг/мл 30–100 ng/ml	>100 нг/мл >100 ng/ml
Доношенные, n = 24 Term babies, n = 24	8 (33,3)	22 (91,7)	2 (8,3)	0	0
Недоношенные, 32–36 нед., n = 25 Premature, 32–36 weeks, n = 25	6 (24,0)	22 (88,0)	3 (12)	0	0
Недоношенные, 25–31 нед., n = 50 Premature, 25–31 weeks, n = 50	18 (36,0)	40 (80,0)	7 (14)	3 (6)	0

Примечание: статистически значимых различий между группами нет (p > 0,05).
Note: no statistically significant differences between the groups (p > 0,05).

в 1 л. Экспозиция матери на солнце (УФ-В) и прием физиологических доз витамина D не способны поднять его содержание в молоке до необходимого для ребенка уровня [18, 19]. В питательной молочной смеси для доношенных содержание этого витамина выше, чем в ГМ (350–480 ЕД/л). Однако этого недостаточно для детей первого месяца жизни, когда объем питания еще не достигает 800–1 000 мл в сутки.

Согласно современным рекомендациям, профилактическая доза витамина D у доношенных новорожденных составляет 400 ЕД в сутки. Ее необходимо назначать независимо от типа питания через несколько дней после рождения [20–23]. Лечебной дозой в этом возрасте является 1 000 ЕД в сутки, которую рекомендуют при снижении уровня 25(OH)D в крови менее 15–20 нг/мл. Особенно в сочетании с клинически значимой гипокальциемией [24, 25].

Потребность в витамине D у недоношенных детей при энтеральном питании (ЭП) в первые месяцы жизни (до достижения 40 недель постконцептуального возраста) составляет 400–1 000 ЕД в сутки (в зависимости от их статуса витамина D). Европейское общество детских гастроэнтерологов и нутрициологов (ESPGAN) рекомендует 800–1 000 ЕД этого биологически активного вещества в сутки для недоношенных детей на первых месяцах жизни с целью быстрой коррекции его пониженного фетального уровня. Рекомендации ESPGAN касаются прежде всего недоношенных с массой тела менее 1 800 г. Необходимо учитывать, что часть этой потребности будет удовлетворяться с помощью специализированных продуктов питания для недоношенных детей.

Для вскармливания недоношенных с массой тела менее 1 800 г рекомендуется применять грудное молоко с добавлением обогатителя, что обеспечивает содержание около 160 ЕД витамина D в 100 мл, или стартовую молочную смесь (120–150 в 100 мл) [26]. При использовании данных продуктов доза поступающего с питанием этого биологически активного вещества будет варьироваться от 96–144 ЕД/сутки для ребенка с массой тела 500 г до 346–518 ЕД/сутки для недоношенного (1 800 г).

Потребности в питании недоношенных детей с массой тела 1 800–2 500 г удовлетворяются грудным молоком с добавлением 2/3–1/2 дозы обогатителя или транзиторной молочной смесью (52–108 ЕД в 100 мл) [26]. Доза, поступающего с таким питанием витамина D, будет варьироваться от 187–389 ЕД/сутки для ребенка с массой тела 2 000 г до 234–486 ЕД/сутки для недоношенного (2 500 г).

Таким образом, недоношенным детям, получающим оптимальное энтеральное питание, рекомендуется дополнительное назначение 500 ЕД этого биологически активного вещества внутрь для обеспечения общей суточной потребности в пределах 400–1 000 ЕД. Введение витамина D целесообразно начинать, убедившись в хорошей переносимости ЭП недоношенным ребенком. У детей с массой тела менее 1 500 г это биологически активное вещество внутрь обычно назначают после достижения суточного объема энтерального питания не менее 100 мл/кг.

После выписки из стационара нет очевидных данных, свидетельствующих о повышенной потребности в витамине D у недоношенных по сравнению с доношенными.

При парентеральном питании (ПП) новорожденному и недоношенному ребенку необходимо введение этого биологически активного вещества внутривенно. Стандартная доза витамина D при ПП составляет 400 ЕД/сутки для детей с массой тела более 2 500 г, 160 ЕД/кг/сутки — менее 2 500 г [27].

У новорожденных и недоношенных с синдромом холестаза имеются более высокие потребности в этом биологически активном веществе из-за ухудшения его всасывания в кишечнике. Доза витамина D у детей с таким нарушением может увеличиваться от 800 до 5 000 ЕД/сутки [28]. Это зависит от тяжести и длительности холестаза, а также от содержания 25 (OH) D в крови.

Таким образом, на основании собственных исследований и данных литературы составлены современные рекомендации по потребности в витамине D у новорожденных и недоношенных детей, которые вошли в национальную программу «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции» (**табл. 3**).

Таблица 3. Рекомендации по суточной потребности и дотации витамина D для новорожденных и недоношенных детей, получающих оптимальное энтеральное вскармливание

Table 3. Recommendations for daily vitamin D requirements and supplementation for newborns and premature children receiving optimal enteral feeding

Группы детей Groups of children	Начало дотации Start of dosing	Профилактическая доза Prophylactic dose	Лечебная доза Therapeutic dose	Суточная потребность Daily requirement
Доношенные новорожденные Mature infants	В течение нескольких дней после рождения Within days after birth	500 ЕД[1] 500 action units[1]	1 000 ЕД (при врожденном рахите — возможно выше) 1 000 action units (for congenital rickets — possibly higher)	400 ЕД 400 action units

Таблица 3. Рекомендации по суточной потребности и дотации витамина D для новорожденных и недоношенных детей, получающих оптимальное энтеральное вскармливание (продолжение)

Table 3. Recommendations for daily vitamin D requirements and supplementation for newborns and premature children receiving optimal enteral feeding (continuation)

Группы детей Groups of children	Начало дотации Start of dosing	Профилактическая доза Prophylactic dose	Лечебная доза Therapeutic dose	Суточная потребность Daily requirement
Недоношенные с массой тела более 1 800 г или с гестационным возрастом более 31 нед. Premature infants with body weight greater than 1 800 g or gestational age greater than 31 weeks	В течение нескольких дней после рождения с учетом толерантности к энтеральному питанию Within days after birth, taking into account tolerance to enteral feeding	500 ЕД[1] 500 action units[1]	1 000 ЕД (при врожденном рахите — возможно выше) 1 000 action units (for congenital rickets — possibly higher)	400–1 000 ЕД до 40 нед. постконцептуального возраста 400–1 000 action units up to 40 weeks postconceptional age
Недоношенные с массой тела ⩽ 1 800 г или с гестационным возрастом ⩽ 31 нед. Premature infants weighing ⩽ 1 800 g or of gestational age ⩽ 31 weeks	Усвоение 100–150 мл/кг/сутки энтерального питания Absorption of 100–150 ml/kg/day of enteral nutrition			
Новорожденные и младенцы с синдромом холестаза Newborns and infants with cholestasis syndrome	Диагностирован синдром холестаза Cholestasis syndrome diagnosed	–	800–5 000 ЕД 800–5 000 action units	Зависит от выраженности холестаза Depends on the severity of cholestasis

[1] Применение официнальных препаратов, которые содержат в 1 дозе (1 капле) около 500 ЕД витамина D.
[1] The use of officinal preparations that contain about 500 action units of vitamin D in one dose (1 drop).

Выводы

Большинство детей, независимо от гестационного возраста, при рождении имеют низкое содержание витамина D в крови. Причем у трети его концентрация не достигает 10 нг/мл. В зимний период обеспеченность витамином D новорожденных хуже, чем в летний. На основании собственных данных и литературных источников разработаны рекомендации по дополнительному применению этого биологически активного вещества у новорожденных и недоношенных детей.

Литература/References

1. Uauy R.J. Proceedings of the Global Neonatal Consensus Symposium: Feeding the Preterm Infant, October 13–15, 2010, Chicago, Illinois. J. Pediatr. 2013; 162 (3): S1-116.
2. Eichenwald E.C., Hansen A.R., Stark A.R., Martin C.R. Cloherty and Stark's manual of neonatal care. 8th ed. Wolters Kluwer. 2016. 1124.
3. Dawodu A., Tsang R.C. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breastfeeding infants. Adv. Nutr. 2012; 3 (3): 353–61.
4. Monangi N., Slaughter J.L., Dawodu A. et al. Vitamin D status of early preterm infants and the effects of vitamin D intake during hospital stay. Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed. 2014; 99 (2): F166-8.
5. Streym V.S., Moller K.U., Rejnmark L. et al. Maternal and infant vitamin D status during the first 9 months of infant life-a cohort study. Eur. J. Clin. Nutr. 2013; 67 (10): 1022–8.
6. Mimouni F.B. Vitamin D in the newborn, part I: assessment of status and deficiency risk factors. Vitamin D in the newborn, part II: bases for current dietary recommendations in term and preterm neonates. Neoreviews. 2014; 15: e187-198.
7. Salle B.L., Delvin E.E., Lapillonne A. et al. Perinatal metabolism of vitamin D. Am. J. Clin. Nutr. 2000; 71: 1317S-1324S.
8. Uauy R., Koletzko B. Defining the nutritional needs of preterm infants. World Rev. Nutr. Diet. 2014; 110: 4–10.
9. Bronner F., Salle B.L., Putet G. et al. Net calcium absorption in premature infants: results of 103 metabolic balance studies. Am. J. Clin. Nutr. 1992; 56 (6): 1037–44.
10. Agostoni C., Buonocore G., Carnielliet V.P. et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary From the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 2010; 50: 1–9.
11. Национальная программа «Недостаточность витамина D у детей и подростков Российской Федерации: современные подходы к коррекции». Союз педиатров России и др. М.: ПедиатрЪ, 2021. [National program «Vitamin D insufficiency in children and adolescents of the Russian Federation: current approaches

to correction». Union of Pediatricians of Russia et al. Moscow: Pediatr, 2021. (In Russ.)].

12. Onwuneme C., Martin F., McCarthy R. et al. The association of vitamin d status with acute respiratory morbidity in preterm infants. J. Pediatr. 2015; 166: 1175–80.

13. Hashemipour S., Lalooha F., Mirdamadi S.Z. et al. Effect of vitamin D administration in vitamin D-deficient pregnant women on maternal and neonatal serum calcium and vitamin D concentrations: a randomised clinical trial. British Journal of Nutrition. 2013; 110 (09): 1611–1616.

14. Karatekin G., Kaya A., Salihoğlu O. et al. Association of subclinical vitamin D deficiency in newborns with acute lower respiratory infection and their mothers. Eur. J. Clin. Nutr. 2009; 63 (4): 473–7.

15. Soliman A., Salama H., Alomar S. et al. Clinical, biochemical, and radiological manifestations of vitamin D deficiency in newborns presented with hypocalcemia. Indian J. Endocrinol. Metab. 2013; 17 (4): 697–703.

16. Lai S.H., Liao S.L., Tsai M.H. et al. Low cord-serum 25-hydroxyvitamin D levels are associated with poor lung function performance and increased respiratory infection in infancy. PLoS One. 2017; 12 (3): e0173268.

17. Hitrova S., Slancheva B., Popivanova A. et al. Osteopenia of prematurity-prophylaxis, diagnostics and treatment. Akush. Ginekol. (Sofiia). 2012; 51 (7): 24–30.

18. Munns C.F., Shaw N., Kiely M. et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. Horm. Res. Paediatr. 2016; 85: 83–106.

19. Hollis B.W., Wagner C.L. Vitamin D requirements during lactation: highdose maternal supplementation as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant. Am. J. Clin. Nutr. 2004; 80 (6): 1752S-8S.

20. Wagner C.L., Hulsey T.C., Fanning D. et al. High-dose vitamin D3 supplementation in a cohort of breastfeeding mothers and their infants: a 6-month follow-up pilot study. Breastfeed. Med. 2006; 1: 59–70.

21. Abrams S.A. Vitamin D in preterm and full-term infants. Ann. Nutr. Metab. 2020; 76 (2): 6–14.

22. Pfotenhauer K.M., Shubrook J.H. Vitamin D deficiency, its role in health and disease, and current supplementation recommendations. J. Am. Osteopath. Assoc. 2017; 117 (5): 301–305.

23. Tan M.L., Abrams S.A., Osborn D.A. Vitamin D supplementation for term breastfed infants to prevent vitamin D deficiency and improve bone health. Cochrane Database Syst. Rev. 2020; 12 (12): CD013046.

24. Patel P., Bhatia J. Update on vitamin D in infants. The Nest. 2014; 37: 6–7.

25. Misra M., Pacaud D., Petryk A. et al. Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management: review of current knowledge and recommendations. Pediatrics. 2008; 122 (2): 398–417.

26. Грошева Е.В., Дегтярева А.В., Ионов О.В. и др. Глава 5. Энтеральное вскармливание недоношенных детей. В кн.: Байбарина Е.Н., Дегтярев Д.Н., ред. Избранные клинические рекомендации по неонатологии. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2016: 103–125. [Grosheva E.V., Degtyarev A.V., Ionov O.V. et al. Chapter 5. Enteral feeding of premature infants. In book: Baibarina E.N., Degtyarev D.N., ed. Selected clinical guidelines for neonatology. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 103–125. (In Russ.)].

27. Gomella T.L., Eyal F.G., Bany-Mohammed F. Gomellas neonatology: management, procedures, on-call problems, diseases, and drugs. 8th edition. McGraw-Hill Education, 2020. 1439 p.

28. Feldman A.G., Sokol R.J. Neonatal cholestasis. Neoreviews. 2013; 14 (2): 10.1542/neo.14-2-e63.

Вклад авторов. М.В. Нароган, И.И. Рюмина, Т.Ю. Иванец, В.В. Зубков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. M.V. Narogan, I.I. Ryumina, T.Y. Ivanets, V.V. Zubkov: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funancing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 27.01.2022.
Принята к публикации: 01.03.2022.
Article received: 27.01.2022.
Accepted for publication: 01.03.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Нароган Марина Викторовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии новорожденных и недоношенных детей*. Профессор кафедры неонатологии ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ. ORCID: 0000-0002-3160-905X.
Рюмина Ирина Ивановна, д.м.н., профессор, руководитель отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, профессор кафедры неонатологии*.
ORCID: 0000-0003-1831-887X.
Иванец Татьяна Юрьевна, д.м.н., заведующая клинико-диагностической лабораторией*. ORCID: 0000-0002-7990-0276.
Зубков Виктор Васильевич, д.м.н., директор Института неонатологии и педиатрии*. Профессор кафедры неонатологии Института здоровья детей ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства РФ. ORCID: 0000-0001-8366-5208.
* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Narogan Marina Viktorovna, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Pathology of Newborns and Premature Babies*. Professor Department Neonatology Institute of Children's Health, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. ORCID: 0000-0002-3160-905X.
Ryumina Irina Ivanovna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pathology of Newborns and Premature Infants, Professor of Neonatology Department*.
ORCID: 0000-0003-1831-887X.
Ivanets Tatiana Yurievna, MD, PhD, Head of Clinical Diagnostic Laboratory*. ORCID: 0000-0002-7990-0276.
Zubkov Viktor Vasilievich, MD, PhD, Director of the Institute of Neonatology and Pediatrics*. Professor of the Department of Neonatology, Institute of Children's Health, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov. ORCID: 0000-0001-8366-5208.
* FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997. Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!
21-23 сентября 2022 года состоится

XXI РОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС

«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» с международным участием

Научная программа XXI РОССИЙСКОГО КОНГРЕССА «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» будет включать результаты последних научных достижений в диагностике, лечении и профилактике наиболее распространенных болезней детского возраста.
В рамках Конгресса пройдет более 15 сателлитных мероприятий, на которых будут рассмотрены актуальные вопросы в области педиатрии, неонатологии, пульмонологии, гастроэнтерологии и нутрициологии, кардиологии, неврологии, аллергологии и клинической иммунологии, нефрологии, различных направлений детской хирургии, отоларингологии, стоматологии и в других областях диагностики и лечения заболеваний детского возраста.
Особое внимание будет уделено наследственным болезням у детей и новым генетическим технологиям.
Во время проведения Конгресса будут организованы образовательные семинары, тренинги и курсы.
Важным аспектом, который будет обсужден на конгрессе – это реформа медицинского образования в стране.
На Конгрессе будет организован конкурс молодых ученых по специальностям педиатрия и стоматология с вручением дипломов. Молодым ученым будут вручены именные премии В.А. Таболина (по специальности педиатрия) и И.М. Коварского (по специальности стоматология).

Организаторы конгресса:
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. Н.И. ПИРОГОВА
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ И ДЕТСКОЙ ХИРУРГИИ им. академика Ю.Е. ВЕЛЬТИЩЕВА
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ПЕДИАТРИЧЕСКИХ ЦЕНТРОВ
АССОЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ КАРДИОЛОГОВ РОССИИ
ТВОРЧЕСКОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ ДЕТСКИХ НЕФРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССАЦИАЦИЯ ДЕТСКИХ ХИРУРГОВ
НАЦИОНАЛЬНАЯ ПЕДИАТРИЧЕСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУКИ И ИННОВАЦИЙ
НАЦИОНАЛЬНАЯ АССОЦИАЦИЯ ДИЕТОЛОГОВ И НУТРИЦИОЛОГОВ
ОБЩЕСТВО ДЕТСКИХ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГОВ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ ЛОР-ПЕДИАТРОВ
ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. И.М. СЕЧЕНОВА (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)
РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИКО-СТОМАТОЛОГИЧЕСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ им. А.И. ЕВДОКИМОВА
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ПИТАНИЯ, БИОТЕХНОЛОГИЙ И БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩИ
ФЕДЕРАЦИЯ ЛАБОРАТОРНОЙ МЕДИЦИНЫ

Российский Конгресс «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» участвует в программе непрерывного медицинского образования, тем самым способствуя получению теоретических знаний в соответствии с требованиями современной медицины и стандартами лечения в области педиатрии и детской хирургии. Предлагаемая программа рассчитана на широкий круг специалистов позволяя охватить практический все разделы современной педиатрии.

На Конгрессе будет работать XXI МЕЖДУНАРОДНАЯ ВЫСТАВКА «Современные диагностические, лекарственные и нутрициологические технологии в педиатрии и детской хирургии», в которой примут участие ведущие российские и зарубежные компании, действующие на фармацевтическом рынке, в области медицинской техники и детского питания.

Прием тезисов до 1 июля 2022 года.

2022
Москва, 21-23 сентября

СЕКРЕТАРИАТ ОРГКОМИТЕТА:
125412, г. Москва, ул. Талдомская, д. 2,
Научно-исследовательский клинический институт
педиатрии и детской хирургии
Оргкомитет XXI Российского Конгресса
«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»
Тел.: +7 (926) 525-16-82, E-mail: congress@pedklin.ru, www.congress-pedklin.ru

УДК 613.22/.953.1

Питание матери и детей раннего возраста с точки зрения метаболического программирования

С.Г. Макарова[1, 2], д.м.н., **О.Б. Ладодо**[3], к.м.н., **Т.В. Буцкая**[4], **А.П. Фисенко**[1], д.м.н., профессор, **С.А. Сметанина**[5], д.м.н., **Д.С. Чемакина**[5], к.м.н., **Д.С. Ясаков**[1], к.м.н., **Н.А. Мошкина**[6]

[1] ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ
[2] Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, г. Москва, Россия
[3] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия
[4] АНО «Центр будущих и состоявшихся родителей “Выбор родителей”», г. Москва, Россия
[5] Тюменский государственный медицинский университет, г. Тюмень, Россия
[6] Департамент международного сотрудничества и связей с общественностью Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Проблема избыточной массы тела становится сегодня очень актуальной, в том числе она затрагивает женщин детородного возраста и детей. В данной работе изучаются вопросы питания матери во время беременности и метаболического программирования ребенка, которые приобретают особую значимость в эпоху эпидемии ожирения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БЕРЕМЕННОСТЬ, ОЖИРЕНИЕ, ИЗБЫТОЧНАЯ МАССА ТЕЛА, ВЕС, РОСТ, ДЕТИ РАННЕГО ВОЗРАСТА, ПРОДУКТЫ ПИТАНИЯ, БЕЛКИ, ЖИРЫ, МИКРОНУТРИЕНТЫ, ГРУДНОЕ ВСКАРМЛИВАНИЕ, МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ПРОГРАММИРОВАНИЕ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ:. **Макарова С.Г., Ладодо О.Б., Буцкая Т.В. и соавт. Питание матери и детей раннего возраста с точки зрения метаболического программирования. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 35—45.**

UDC 613.22/.953.1

Maternal and Infant Nutrition in Terms of Metabolic Programming

S.G. Makarova[1, 2], **O.B. Ladodo**[3], **T.V. Butskaya**[4], **A.P. Fisenko**[1], **S.A. Smetanina**[5], **D.S. Chemakina**[5], **D.S. Yasakov**[1], **N.A. Moshkina**[6]

[1] National Medical Research Center of Children»s Health of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia
[3] FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[4] ANO «Parents» Choice» Center for Prospective and Expectant Parents, Moscow, Russia
[5] Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia
[6] Department for International Cooperation and Public Relations, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The problem of excessive body weight is becoming very topical today, including women of childbearing age and children. This paper examines the issues of maternal nutrition during pregnancy and metabolic programming of the child, which are of particular importance in the era of the obesity epidemic.

KEYWORDS: PREGNANCY, OBESITY, OVERWEIGHT, WEIGHT, HEIGHT, INFANTS, FOODS, PROTEINS, FATS, MICRONUTRIENTS, BREASTFEEDING, METABOLIC PROGRAMMING

FOR CITATION: **Makarova S.G., Ladodo O.B., Butskaya T.V. et al. Maternal and infant nutrition in terms of metabolic programming. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 35—45.**

Введение

Проблема ожирения приобретает все большую актуальность в современном мире. Количество людей с избыточной массой тела (МТ) прогрессивно увеличивается. В странах Европейского союза до 70% взрослого населения имеет избыточный вес, до 30% — страдает ожирением [1]. Эта же тенденция затрагивает женщин детородного возраста [2] и детей. По данным различных источников, в мире около 43 млн человек в возрасте до 5 лет имеют избыточную массу тела. Распространенность детского ожирения в развитых странах почти в два раза

превышает развивающиеся. Наиболее высокие показатели среди подростков наблюдаются в Южной Европе (Испании, Италии, Греции и Португалии), а также в Соединенных Штатах Америки, Канаде и Великобритании. Наименьшее количество определяется в Польше и Нидерландах [3]. В проведенных исследованиях продемонстрировано наличие корреляции между уровнем охвата детского населения рекламой нездоровой пищи и подслащенных сахаром напитков, а также продажами данной продукции с показателями избыточной массы тела. На фоне такой агрессивной рекламной кампании «вредных» продуктов питания, ориентированной прежде всего на детей, распространенность ожирения в данной возрастной группе увеличилась в 11 раз [4].

Традиционно при оценке антропометрических данных и классификации избыточного веса и ожирения у школьников и у взрослых берется такой показатель, как индекс массы тела (ИМТ). В Российский Федерации для расчета берется следующая формула: вес (кг) / рост^2 (м). У взрослых ИМТ должен быть от 18,5 до 25. Это соответствует нормальному весу. Однако данный показатель имеет ограничения. Он не позволяет точно определить, связана ли избыточная масса тела с увеличенной мышечной массой или с наличием излишнего жира. В связи с этим ИМТ является только приблизительным коэффициентом ожирения [5]. Помимо ИМТ, существуют и другие методики, позволяющие провести оценку физического состояния. Это, например, охват талии, отношение его к охвату бедер, толщина кожной складки и так далее [6].

Для оценки физического развития детей более раннего возраста в рутинной практике производится измерение роста и массы тела, а также дальнейшая их интерпретация с учетом возрастной группы с применением специализированных таблиц [7]. В основу их разработки положено многоцентровое исследование показателей развития. Его Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводила в 1997–2003 годах с целью построения новых кривых, предназначенных для оценки роста и развития детей во всем мире [8]. Данные таблицы представлены в открытом доступе и могут быть повсеместно использованы в рамках стандартного врачебного приема.

Питание матери во время беременности и риск развития ожирения у ребенка

Питание матери во время беременности и метаболическое программирование ребенка являются актуальными темами в современном научном мире. Особую значимость они приобретают в эпоху эпидемии ожирения. В ходе исследований установлено, что чем выше калорийность рациона, тем значительнее прибавка массы тела во время беременности. Однако при дальнейшем изучении выявлено, что даже у женщин на изоэнергетической диете скорость набора веса различается. Беременные, в рационе которых высокоуглеводная пища (в частности, сахара) и малое содержание жира, имеют более высокую прибавку, чем придерживающиеся низкоуглеводного питания. У женщин в первой группе была на 14% бо́льшая вероятность избыточного набора веса. Более того, беременные, в чьем рационе наблюдалось максимальное количество овощей и фруктов, имели на 60% ниже риск развития нарушения прибавки массы тела. Также благоприятное влияние оказывало употребление растительных белков [9]. В настоящее время в Российской Федерации наиболее часто в период беременности медицинский персонал рекомендует женщинам ограничить прием продуктов с химическими добавками, специй и приправ, кондитерских, хлебобулочных и макаронных изделий. Основными причинами рекомендованных ограничительных диет являются риск излишнего набора веса, гестационного сахарного диабета (СД) и отеки [10].

Кроме того, наличие метаболического синдрома и/или СД у женщины также коррелирует с последующим развитием избыточной массы тела у ребенка. Существуют различные подходы по ведению беременности на фоне сопутствующего ожирения. Данные стратегии включают в себя как модификацию рациона, так и физическую активность. Однако выбор наиболее рационального метода зависит от величины ИМТ, а также от наличия сопутствующих заболеваний [11].

Но не только избыточная масса тела, но и недостаток питания может вносить свой вклад в метаболическое программирование ребенка. Под недостатком МТ подразумевается ИМТ ниже 18,5 кг/м^2. Этот показатель распространен среди женщин репродуктивного возраста в развивающихся странах, однако распространенность низкого ИМТ во всем мире сократилась с 14,6 в 1975 до 9,7% в 2014 году [12]. Значительное ограничение рациона в период гестации может иметь долговременное и отсроченное влияние на физическое развитие ребенка. Согласно полученным данным, низкое потребление энергии (менее 900 ккал в день) во время беременности ассоциировано с более высокой массой тела у детей женского пола в возрасте 58 лет. Однако подобной тенденции не наблюдается у мальчиков [13]. Схожие результаты также были получены в исследовании A.C. Ravelli и соавторов, когда было продемонстрировано, что голодание женщины во время беременности ассоциировано с повышением индекса массы тела и охвата талии в возрасте 50 лет только у детей женского пола. Наиболее значимая ассоциация наблюдается при дефиците питания во втором триместре (около 20 недель) по сравнению с первыми и последними десятью неделями гестации [14]. В настоящее время проблема недостаточности питания у беременных и детей раннего возраста вновь становится актуальной вследствие пандемии, вызванной новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Резкое увеличение стоимости продуктов особенно повлияло на уровень жизни в странах с низким и средним уровнем дохода [15].

Помимо питания, стрессовое воздействие во время беременности может способствовать развитию избытка массы тела у ребенка. В частности, установлен повышенный риск инсулинорезистентности уже во взрослом возрасте. В лабораторных исследованиях выявлено, что дифференцировка предшественников адипоцитов в присутствии инсулина стимулируется кортизолом. При изучении детей,

рожденных от матерей, потерявших близкого человека во время беременности, был продемонстрирован более высокий риск развития ожирения в старшем возрасте [16].

Таким образом, энергетически сбалансированное питание с адекватным содержанием белков и жиров в период беременности может являться протективным фактором в отношении избыточной массы тела у детей в старшем возрасте. Негативное влияние на физическое развитие ребенка оказывает не только избыточное питание, но и его дефицит. Помимо диеты, значимое воздействие наблюдается при наличии стрессовой ситуации у матери во время беременности. Установлено, что женщины являются более восприимчивыми в плане влияния факторов риска, чем мужчины.

Белковые и энергетические добавки во время беременности и избыточная масса тела у ребенка

В современном мире ведутся активные научные исследования в отношении улучшения качества рациона беременных женщин. Это возможно в том числе благодаря включению в диету различных протеиновых и энергетических комплексов. В ходе рандомизированного исследования в Гватемале женщины (а в последующем и их дети в раннем возрасте) получали высокобелковые и небелковые добавки во время беременности, лактации. Новорожденные в первой группе имели более высокую массу тела при рождении, бо́льшую прибавку и более низкий уровень глюкозы в крови [17]. Было установлено, что более высокая масса тела при рождении в целом ассоциирована с более низкой распространенностью ожирения в будущем. Однако значимой разницы между группами в отношении этого заболевании уже во взрослом возрасте не обнаружено [18].

В Великобритании провели когортное исследование, изучавшее пищевые привычки беременных женщин в 32 недели гестации, затем их детей, а также распространенность ожирения в возрасте 10 лет. В результате было установлено, что потребление белков и жиров матерью имеет значимую корреляцию с их употреблением у детей. Это само по себе ассоциировано с количеством жировой ткани в составе тела ребенка. Однако не отмечено никакой закономерности между диетой во время беременности и последующим количеством жира у детей [19].

Прием микронутриентов во время беременности и развитие ожирения у детей

В современном мире особое внимание уделяется микронутриентному статусу будущей матери и его влиянию на развитие ожирения у ребенка [20]. Однако большинство полученных результатов противоречиво. В настоящее время уже опубликованы некоторые данные в пользу того, что дефицит витаминов B12, D и фолиевой кислоты может быть ассоциирован с развитием ожирения у ребенка. Важно, что дефицит микронутриентов наблюдается у женщин даже при условии их дополнительной дотации. Помимо этого, микронутриентная недостаточность также коррелирует с нарушением толерантности к глюкозе у беременных. Особенно четко данная взаимосвязь наблюдается при низком содержании B12 и повышенной концентрации фолиевой кислоты. Кроме того, дети, рожденные от женщин с дефицитом витамина D, имели бо́льшее количество висцерального жира. В проведенном исследовании в Российской Федерации была выявлена дефицитность рациона беременных по отдельным нутриентам при нормальной энергоценности. В среднем отмечались адекватные показатели обеспеченности белковым, жировым и углеводным компонентами. Из микроэлементов наибольшим был дефицит витамина D, йода, цинка и железа.

В ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, проведенного в Непале, продемонстрировано, что дети в возрасте 6–8 лет, чьи матери получали препараты, содержащие витамин A, железо, цинк и фолиевую кислоту, начиная с 11 недель гестации имели значительно более высокий рост, меньшую толщину кожной складки в области трицепса и подлопаточной области, а также меньший жировой слой в области плеча, нежели их ровесники из контрольной группы, чьи мамы принимали только витамин A. Однако подобных ассоциаций не было отмечено в группах, которые применяли только фолиевую кислоту или фолиевую кислоту и железо, а также комплексы микронутриентов, содержащие в том числе те же количества железа, цинка и фолатов [21].

Лонгитудинальное когортное исследование в Индии выявило корреляцию между приемом витамина B_{12} и фолиевой кислоты у женщин в период с 18-й по 28-ю неделю гестации и развитием ожирения и инсулинорезистентности у их детей в возрасте 6 лет. Установлено, что низкий уровень B_{12} и высокий уровень фолиевой кислоты ассоциированы с повышенным содержанием жировой ткани и инсулинорезистентностью [22]. Тем не менее похожее обсервационное исследование в Великобритании продемонстрировало отсутствие взаимосвязи приема фолиевой кислоты у беременных женщин с количеством жировой ткани у детей в возрасте 9 лет [23].

Употребление железа, цинка и фолиевой кислоты (начиная с ранних сроков беременности) может профилактировать развитие ожирения. Однако подобной корреляции не наблюдается при изолированном приеме вышеуказанных препаратов или микронутриентных комплексов. Уровень содержания витамина B_{12} в сыворотке крови во время беременности также может быть ассоциирован с ожирением в более старшем возрасте.

Для коррекции рациона и нутритивного статуса беременной женщины в современном мире возможно дополнительное использование витаминно-минеральных комплексов, а также специализированного лечебного питания. Кроме этого, в настоящее время в области сельского хозяйства ведутся масштабные исследования в направлении биообога-

щения различных продуктов. В частности, более чем в 140 государствах йодирование соли является обязательным. Помимо этого, в развивающихся странах, помимо обогащения пищи, также важно повышать ее доступность для беременных [24].

К сожалению, большинство исследований, проведенных по данной проблеме, носят обсервационный характер, из-за чего возникает существенное количество ограничений при интерпретации полученных результатов.

Таким образом, во время беременности важное значение имеет не только адекватная калорийность рациона, но и его качественный состав. Употребление большого количества фруктов и овощей, а также растительных белков имеет благоприятный эффект на прибавку веса во время гестации. Включение в питание простых углеводов, в частности продуктов с высоким содержанием сахара, наоборот, способствует чрезмерному набору МТ и развитию метаболического синдрома. Кроме того, важно поддерживать полноценный рацион с учетом не только макро-, но и микроэлементов. Помимо питания, необходимо сохранять стабильное психоэмоциональное состояние беременной, максимально минимизируя воздействие стрессовых факторов.

Низкая масса тела при рождении и ожирение в более старшем возрасте

Взаимосвязь между весом при рождении и ожирением в детском и взрослом возрасте является актуальной темой для исследования как в развитых, так и в развивающихся странах. Большинство проведенных в настоящее время работ демонстрируют, что более высокий вес при рождении ассоциирован с более высоким индексом массы тела в последующем. Однако присутствуют дополнительные факторы (например, гестационный возраст, курение матери, социально-экономический статус), которые также могут влиять на изучаемые параметры [25].

Помимо того, что низкая масса тела при рождении ассоциирована с более высоким риском метаболического синдрома, а также с ожирением [25], наблюдаются положительные корреляции с постнатальным догоняющим ростом [26] и инсулинорезистентностью в более старшем возрасте [27]. В то же время исследования, проведенные в Великобритании, продемонстрировали, что низкая масса тела при рождении ассоциирована с более высоким содержанием жировой ткани в старшем возрасте [28]. Другая английская работа также подтвердила полученные результаты. Масса тела при рождении была обратно пропорциональна общему количеству жировой ткани с поправкой на возраст, рост и вес ребенка [29].

Известно, что при проведении клинических исследований в странах с различным уровнем дохода в результатах нередко получаются значимые различия. Особенно это актуально при изучении тем питания и обеспеченности микронутриентами. Однако исследования по изучению массы тела при рождении и ее взаимосвязи с развитием ожирения, проведенные в развивающихся странах, демонстрируют схожие результаты: низкая масса тела при рождении ассоциирована с низким индексом МТ. Тем не менее эти пациенты имеют тенденцию к накоплению большего количества жировой ткани и меньшего количества мышечной, в том числе и во взрослом возрасте. Так, исследование, проведенное в Индии, продемонстрировало, что масса тела при рождении была ассоциирована с количеством мышечной ткани и ростом, но не коррелировала с соотношением охвата талии к бедрам в возрасте 30 лет [30]. Кроме этого, для женщин были дополнительно выявлены ассоциации между МТ при рождении и толщиной складки трицепса и подлопаточной области, а также индексом массы тела во взрослом возрасте — пациенты с массой тела менее 2 500 г имели бóльшую толщину складки трицепса и подлопаточной области, чем те, чей вес при рождении был более 3 250 г [31]. В подобном исследовании, проведенном в Гватемале, более высокий вес при рождении ассоциирован с более высоким ростом, массой тела и количеством нежировой ткани в возрасте 21–27 лет. Важно, что позитивная корреляция наблюдалось между весом при рождении и количеством жира только у женщин [32]. Кроме того, при дальнейшем наблюдении в данной когорте масса тела при рождении была позитивно ассоциирована с ИМТ и количеством нежировой ткани в возрасте 33 лет. Систематический обзор, проведенный в 2005 году, продемонстрировал, что быстрая прибавка веса в раннем возрасте, характерная для маловесных новорожденных, коррелирует с последующим риском развития ожирения [33]. Более поздний анализ данных пациентов показал, что вес при рождении достовернее ассоциирован с количеством мышечной ткани, нежели жировой [34]. В различных исследованиях неоднократно было подтверждено, что низкая масса тела при рождении ассоциирована с меньшим количеством мышечной ткани и избытком висцерального жира. Высокая МТ на момент рождения положительно коррелирует с бóльшим количеством жировой ткани в целом и ожирением в более старшем возрасте. Таким образом, установлено, что как недостаток, так избыток питания может являться фактором риска ожирения у взрослых [35].

В целом, несмотря на то что все эти исследования являлись обсервационными, были получены схожие данные. Пациенты с низкой массой тела при рождении имели меньший объем мышечной ткани и более низкий ИМТ в более старшем возрасте. Однако у них наблюдается бóльшее количество жировой ткани, что является прямым фактором риска для развития сердечно-сосудистых и других хронических заболеваний. Важно, что в ходе множества исследований взаимосвязь с женским полом не считается однозначной. Гендерные различия требуют дополнительных исследований. Кроме того, необходимо дальнейшее изучение взаимосвязи высокой массы тела при рождении (более 4 000 г) и метаболических особенностей в старшем возрасте.

Таким образом, низкая масса тела при рождении может рассматриваться как фактор риска развития избыточного веса и ожирения в более старшем возрасте.

Связь грудного вскармливания с развитием ожирения

Согласно рекомендациям ВОЗ, важно сохранять исключительно грудное вскармливание в течение первых 6 месяцев жизни ребенка. Однако в реальности его распространенность во всем мире значительно ниже. Оптимальной длительностью лактации для кормления здорового новорожденного является 6 месяцев исключительно грудного вскармливания с общей продолжительностью в течение 2 лет. В настоящий момент не установлено, ассоциировано ли сокращение периода естественного вскармливания с последующим увеличением числа людей с избыточной массой тела (или это просто совпадение). Большинство исследований проводились в развитых странах, где группой сравнения выступали дети, получающие адаптированные молочные смеси. И эти результаты нельзя полностью экстраполировать на развивающиеся государства.

Для того чтобы оценить взаимосвязь между грудным вскармливанием и детским ожирением, был проведен систематически обзор. В результате установлено, что наблюдается протективный эффект практически во всех проанализированных исследованиях [36]. Было выявлено, что в семи из девяти работ определено положительное влияние грудного молока на профилактику ожирения у детей в более старшем возрасте. В среднем риск снижался на 22% [37].

Кроме этого, T. Harder и соавторы провели метаанализ для определения взаимосвязи длительности грудного вскармливания и развития ожирения. Было выявлено, что один месяц кормления грудью уменьшает риск избыточной массы тела в более старшем возрасте на 4%. Однако никакие дополнительные факторы в этом анализе учтены не были [38]. Другой систематически обзор, включавший в себя 39 наблюдательных и рандомизированных исследований, тоже выполнялся с целью оценки влияния грудного вскармливания на распространенность избыточной массы тела или ожирения. В результате продемонстрированы статистически значимые данные в работах, которые учитывали социально-экономический статус и антропометрические показатели родителей [39].

В дальнейших исследованиях были получены схожие результаты. В 28 из 29 работ продемонстрирован протективный эффект грудного вскармливания в отношение развития избытка массы тела или ожирения. Позднее это исследование продолжилось. Дополнительно были учтены неопубликованные данные, а затем произведен метаанализ. Установлено, что среднее значение индекса массы тела у детей в возрасте старше двух лет фиксировалось ниже в группе, получавшей грудное молоко, по сравнению с теми, кто принимал адаптированные молочные смеси. Однако при учете таких факторов, как курение матери, ее ИМТ и социально-экономический статус, данная разница существенно сглаживалась. Несмотря на дополнительный риск, а также на возможные неточности в публикациях, скорее всего, грудное вскармливание имеет определенный профилактический эффект в отношении вероятности развития избытка массы тела в более старшем возрасте [40]. Дальнейшие исследования тоже подтвердили вышеуказанные данные. Причем даже с учетом потенциальных дополнительных факторов риска. Нередко эта ассоциация имеет так называемый дозозависимый эффект (то есть более длительное грудное или исключительно грудное вскармливание способствует более низкому риску развития избыточной массы тела) [41, 42].

Несмотря на полученные данные, существуют исследования, в которых наблюдается негативная корреляция между естественным вскармливанием более четырех месяцев и быстрым набором МТ в течение первых двух лет жизни, а также развитием ожирения [43]. Тем не менее более поздние работы предоставляют все больше данных в пользу того, что грудное вскармливание — это протективный фактор в отношении ожирения / избытка массы тела [44, 45]. Например, исследование, проведенное в Индии, продемонстрировало, что чем длительнее период естественного вскармливания, тем ниже риск развития высокого ИМТ. Однако высокая вариабельность изучаемой популяции не позволяет сделать однозначные выводы [46].

Другое обсервационное исследование по изучению грудного и искусственного вскармливания, а также времени введения прикорма не обнаружило достоверной ассоциации с количеством жировой ткани у детей в возрасте 5 лет [47]. Тем не менее установлено, что быстрая прибавка массы тела в раннем возрасте имеет вышеуказанную взаимосвязь [48].

Кроме того, было проведено крупномасштабное рандомизированное исследование по изучению влияния грудного вскармливания на развитие детей в Беларуси (PROBIT). В него включили 17 046 здоровых новорожденных. За ними было организовано наблюдение в течение шести с половиной лет. В исследуемый группе проводилась работа с родителями согласно информационным материалам ВОЗ и ЮНИСЕФ, основанным на 10 шагах инициативы по продвижению грудного вскармливания (Baby-Friendly Hospital Initiative). Контрольная группа получала обычную помощь в рамках программы здравоохранения. Через год наблюдения 19,7% матерей в основной группе и 11,4% в контрольной продолжали кормить грудью детей в возрасте 12 месяцев. Распространенность естественного вскармливания была достоверно выше в исследуемой группе. Однако не установлено профилактического эффекта грудного молока на развитие ожирения [49]. Не отмечено значимых различий антропометрических показателей между двумя группами в возрасте шести с половиной лет. В целом небольшая разница распространенности грудного вскармливания между двумя группами могла внести вклад в то, что в результате не было получено статистически значимых различий по исследуемым параметрам [50].

В работе C.J. Bartok и соавторов предпринята попытка объяснения различных механизмов развития ассоциации между грудным вскармливанием и последующим развитием избытка массы тела и ожирения [51]. Одно из возможных объяснений состоит в том, что данная связь является ложной из-за того, что многие сопутствующие факторы риска нельзя четко контролировать в рамках обсервационных исследований. Кроме того, грудное вскармливание по-

могает новорожденным регулировать поступление пищи самостоятельно. Помимо этого, другие биоактивные факторы (например, лептин) могут также контролировать потребление энергии, ее расход и клеточную химию [52].

Таким образом, большинство полученных данных свидетельствуют в пользу того, что грудное вскармливание имеет профилактический эффект в отношении развития избытка массы тела у ребенка.

Взаимосвязь времени введения прикорма и ожирения в более старшем возрасте

В настоящее время в развитых странах проведено ограниченное количество исследований, посвященных оценке времени введения прикорма. Полученные результаты имеют противоречивый характер. Исследования, проведенные в США, продемонстрировали, что существует возможное уменьшение на 0,1% распространенности лишнего веса у детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет на каждый месяц задержки введения прикорма. Результаты также учитывают такие сопутствующие факторы, как длительность грудного вскармливания, наличие ожирения у матери, раса, масса тела при рождении и возраст ребенка [53]. Хотя взаимосвязь была определена как значимая, этих данных недостаточно для создания убедительных рекомендаций. Более значимыми факторами определены семейные пищевые привычки, а также уровень физической активности [53].

Другое исследование было проведено в Дании. Под наблюдением находились дети от рождения до одного года. В работе дополнительно учитывались ИМТ матери до беременности, курение в период гестации, вес при рождении и в возрасте одного года, пол. Прибавка массы тела в первые 12 месяцев была значительно выше в группе детей, которым ввели прикорм в возрасте младше 16 недель, при условии что длительность грудного вскармливания составляла менее 20 недель. Также значимым фактором являлось ожирение у матери до беременности. В случае когда длительность естественного вскармливания составляла более 20 недель, срок введения прикорма не коррелировал с набором массы тела [54]. Другое лонгитудинальное исследование с целью сравнения веса и состава тела у детей в возрасте 7 лет было проведено в Великобритании. В ходе работы оценивалось раннее введения прикорма — до 15 недель жизни. Дополнительно учитывались такие факторы, как грудное вскармливание, вес при рождении и на момент первого прикорма, а также пол. В контрольную группу были включены дети, получавшие прикорм в возрасте 15 недель и старше. Было установлено, что раннее введение увеличивало объем жировой ткани в организме в среднем на 2% [55]. Кроме того, в Дании под наблюдением также находилась когорта детей, которым поздно вели прикорм (овощи, мясо и др.). Было установлено, что это ассоциировано с низким риском ожирения [56]. Однако исследование, организованное в Великобритании, не подтвердило полученные результаты. Установлено, что время введения прикорма никак не ассоциировано с ожирением в возрасте 7 лет. Оценка результатов производилась с учетом таких факторов, как вес детей при рождении, пол, курение матери до беременности, период грудного вскармливания, ИМТ родителей, время просмотра телевизора, прибавка веса в первый год жизни, скорость роста, вес в возрасте 8, 18 месяцев, а также длительность сна.

Таким образом, в настоящее время недостаточно данных о влиянии сроков введения прикорма на развитие ожирения. Введение дополнительных продуктов в возрасте старше 16 недель жизни не повышает риск возникновения ожирения в будущем.

Взаимосвязь употребления белка в первые два года жизни ребенка и ожирения в более старшем возрасте

В Европе было организовано крупномасштабное двойное слепое рандомизированное исследование, которое включало в себя центры, расположенные в Бельгии, Германии, Италии, Польше и Испании. В ходе работы сравнивалось влияние адаптированных детских смесей с низким и высоким содержанием белка. В исследование были включены дети в возрасте 2 месяцев и старше. Оценивалось прежде всего их физическое развитие при различных типах питания. Установлено, что в группе получавших высокобелковую формулу большинство исследуемых параметров, в частности вес, было выше. Однако не отмечено значимых различий в росте. Его паттерн в обеих группах был сопоставим [57]. Другое рандомизированное контролируемое исследование в Великобритании продемонстрировало, что увеличение количества белка в диете ребенка на 28% приводит к повышению объема жировой ткани на 30% в возрасте 8 лет [58].

В ходе обсервационной исследовательской работы в Дании оценивалась связь между потреблением белка у детей в 9 месяцев с показателями роста, веса и толщиной кожных складок в 10 лет [59]. Была продемонстрирована положительная корреляция между количества протеина и показателями физического развития, однако не отмечено ассоциации в отношении ИМТ и толщины кожных складок. Другое лонгитудинальное организовали в Германии. В процессе производилась оценка взаимосвязи между приемом белка в возрасте 6, 12, 18–24 месяцев и физическим развитием (вес, рост, ИМТ и толщина кожных складок) в возрасте 7 лет. Высокое потребление белка было выше, чем в среднем в популяции, — 2,6–3 г/кг в день. Это более чем в 2 раза выше рекомендованных норм ООН и ВОЗ для детей в возрасте 12, 18–24 месяцев [60]. В результате не было отмечено значимых корреляций между исследуемыми параметрами физического развития. Однако значимым являлось увеличение ИМТ и процента содержания жировой ткани на 0,29 SD, что соответствовало 1,36%. Схожие данные были получены в Швеции: употребление белка в возрасте 17–18 месяцев имеет положительную корреляцию с ИМТ в возрасте 4 лет (с учетом роди-

тельского ИМТ, общей калорийности рациона и отдельно углеводов) [61].

Таким образом, повышенное употребление белка в первые два года жизни может быть ассоциировано с повышением ИМТ, а также с увеличенным количеством жировой ткани в составе тела ребенка.

Взаимосвязь употребления жиров в первые два года жизни и ожирения в более старшем возрасте

Исследование, проведенное в Великобритании, продемонстрировало, что потребление жиров в возрасте 18 месяцев не ассоциировано с показателями роста, массы и ИМТ у детей в 43 месяца. В ходе работы средний объем потребления жира составлял около 37 г в день, что соответствует 31% от общего калоража [62]. Еще одно исследование продемонстрировало, что высокое потребление жира (более 30%) в возрасте 12–18 месяцев положительно ассоциировано с повышенным количеством жировой ткани в организме в возрасте от 2 до 5 лет. Однако эта корреляция характерна только для тех детей, у кого наблюдалась быстрая прибавка веса. В группе пациентов с нормальной скоростью набора массы тела подобной ассоциации не отмечено.

Таким образом, повышенное употребление жиров в раннем возрасте не ассоциировано с последующим развитием ожирения.

Связь употребления микронутриентов в первые два года жизни с развитием ожирения

В настоящее время существует немного исследований, которые бы оценивали влияние приема микронутриентов в раннем детстве на развитие ожирения в более старшем возрасте. Задачей одной из опубликованных работ была оценка эффективности модификации ежедневного рациона с целью повышения микронутриентного статуса. В ходе исследования изучался состав тела в течение года. Было установлено, что повышенное потребление цинка и железа не оказало значимого влияния на толщину кожных складок в области плеча или трицепса [63].

В ходе другого контролируемого исследования, организованного в Замбии, сравнивалось развитие и состав тела детей на грудном вскармливании в возрасте 9 месяцев. На момент включения возраст участников составлял полгода. В первой группе дети дополнительно получали обогащенную смесь орехов и бобовых. Во второй — еще одним компонентом данного микса являлась альфа-амилаза. Группу контроля составляли дети, получающие только грудное молоко. Наблюдение производилось в течение 3 месяцев [64]. Все дети из исследуемых групп имели значительно бóльший размер кожных складок по сравнению с группой контроля. Однако не было отмечено значимых различий в отношении роста и массы тела относительно возраста. Все показатели находились в пределах долженствующих значений [64]. Тем не менее существуют другие исследования, в которых была отмечена положительная корреляция между микронутриентным статусом и ожирением. В первую очередь данное утверждение справедливо для содержания железа и цинка. Однако не было продемонстрировано никакой длительной взаимосвязи [65, 66].

На современном этапе большинство исследований показали, что включение в рацион железа или витамина А у детей младше пяти лет не оказало значимого влияния на рост. Однако отмечено, что дополнительная дотация цинка имела определенные корреляции с ИМТ [67]. Важно, что оценка влияния микронутриентов в течение первых двух лет жизни имеет определенные трудности. У различных добавок обычно комплексный состав. Из-за этого возможность изучать изолированные микронутриенты ограниченна. Кроме того, большинство этих исследований проводится в Африке или Южной Азии, где распространенность избыточной массы тела или ожирения в целом очень низкая [67].

В текущий момент взаимосвязь между грудным вскармливанием и избыточной МТ до конца не установлена. Необходимы дополнительные контролируемые исследования. В настоящее время неэтично рандомизировать детей в группы грудного вскармливания и получающих адаптированную молочную смесь. В связи с этим продвижение естественного вскармливания может быть тем самым вмешательством, которое помогло бы проверить данную гипотезу. Необходимо принимать меры для того, чтобы убеждать женщин кормить детей грудью в той популяции, где изначально очень высокий процент матерей, использующих адаптированные молочные смеси. Такой подход может продемонстрировать более значимый эффект. Например, свыше 50% новорожденных детей младше шести месяцев в Китае получают адаптированную смесь. Известно, что высокий уровень потребления белка в раннем возрасте может быть ассоциирован с более высоким содержанием жировой ткани в составе тела и развитием ожирения в старшем возрасте. Исследования, направленные на определение взаимосвязи между микронутриентным статусом в первые годы жизни и избытком МТ в последующем, являются очень актуальными. Это связано с тем, что распространенность ожирения неуклонно растет даже в развивающихся странах, где недостаточность витаминов и минералов является очень частым явлением.

Таким образом, в настоящее время отсутствуют достоверные данные о влиянии дефицита микронутриентов в раннем возрасте на развитие ожирения у детей.

Связь роста и набора массы тела в течение первых двух лет жизни с ожирением в более старшем возрасте

Физическое развитие (в первую очередь речь идет о весе и росте) в течение первых двух лет

жизни отражает нутритивный статус детей. Исследования, проведенные ранее, обнаружили, что быстрая прибавка массы тела в этот период ассоциирована с более высоким риском ожирения в 6–8 лет. Дальнейшее мультицентровое исследование в США продемонстрировало, что быстрая прибавка МТ в первые 4 месяца жизни ассоциирована с избыточным весом в возрасте 7 и 20 лет. Дальнейшие исследовательские работы подтвердили эту взаимосвязь [68]. Таким образом, было установлено, что ранний возраст является одним из важных этапов для последующего формирования ожирения [68]. Более 27 исследований продемонстрировали, что быстрая прибавка массы тела в этот период положительно коррелирует с ожирением в дальнейшем. Тринадцать из 15 исследовательских работ (из которых только три были проведены в развивающихся странах) также подтвердили, что быстрые темпы физического развития увеличивают риск избытка МТ и ожирения. Однако в ходе анализа не учитывалось, в какой период развития наблюдалась значимая прибавка массы тела. В частности, важно, происходило ли это в первые шесть месяцев жизни или позднее [69]. Работа, проведенная в Бразилии, подтвердила, что быстрое физическое развитие в первое полугодие жизни ассоциировано с повышением ИМТ, а не с количеством жировой ткани. Как бы то ни было, быстрая прибавка в возрасте от 1 до 4 лет положительно коррелировала с высокими показателями ожирения. Вероятно, что именно период ускоренного набора веса может повлиять на развитие ожирения в последующем. Эти данные требуют уточнения, так как прибавка массы тела и темпы роста в первые 2 года жизни являются крайне низкими в развивающихся странах [70].

Согласно данным другого систематического обзора, быстрый набор веса в течение первого года жизни ассоциирован с ожирением и повышением ИМТ в более старшем возрасте [71]. Подобные данные также были получены и для первых двух лет жизни [72]. Это согласуется с гипотезой о том, что акселерация роста и особенности питания в раннем возрасте могут вносить вклад в повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний в будущем [73].

Несмотря на полученные данные, анализ проведенных исследований вызывает ряд трудностей. Во многих работах определения быстрого набора массы тела различаются. Кроме того, довольно сложно выявить прибавку МТ на популяционном уровне, так как регулярное взвешивание не проводится в рутинной практике. Некоторые исследования определяют быстрый набор массы тела в период от рождения до двух лет как увеличение, соответствующее более 0,67 SD. Такая прибавка ассоциирована с высоким риском ожирения, повышением общего количества жировой ткани и висцерального жира.

В развивающихся странах тоже активно проводятся клинические исследования по изучению взаимосвязи набора массы тела и темпов роста в раннем и более старшем возрасте. Работа по изучению детей в Индии установила, что набор веса в первые два года жизни имеет положительную ассоциацию с ИМТ и мышечной массой тела в возрасте 21–27 лет. При расчете были учтены такие данные, как вес матери и социально-экономический статус. Установлено, что более быстрое изменение ИМТ в первые два года жизни ассоциировано с бо́льшим объемом мышечной ткани. Однако отсутствует четкая взаимосвязь с толщиной кожных складок. Исследование в Гватемале изучало темпы роста детей в первые 2 года жизни. Оценка полученных данных производилась в возрасте 21–27 лет. В результате было установлено, что задержка роста в раннем возрасте ассоциирована с более низким ростом в последующем, а также с меньшим количеством мышечной ткани в составе тела [74]. Однако не отмечено какой-либо зависимости между темпами роста в два года и последующим соотношением обхвата талии к обхвату бедер [74]. Позднее в Гватемале была проведена оценка показателей физического развития в возрасте 3 лет. В ходе работы выявлена крайне высокая распространенность белково-энергетической недостаточности (около 64%). Детское ожирение определялось менее чем в 2% случаев. При повторном обследовании данной группы в возрасте около 33 лет выявлено, что распространенность избыточной массы тела у взрослых составила 52%. Когортное исследование в Бразилии продемонстрировало, что набор МТ в первые 2 года жизни положительно ассоциирован с более высоким ИМТ и объемом мышечной ткани в составе тела, однако лишь незначительно — с количеством жировой [75]. Совместный анализ различных работ показал, что прибавка веса в первые 24 месяца жизни имеет более значимую корреляция с количеством мышечной ткани, нежели жировой.

Таким образом, установлено, что быстрая прибавка массы тела в течение первых 2 лет жизни коррелирует с более высоким ИМТ в последующем. Однако его повышение ассоциировано с количеством мышечной ткани. В настоящий момент недостаточно данных для определения взаимосвязи показателей физического развития в раннем возрасте с объемом жировой ткани в более старшем. Тем не менее наблюдается определенная тенденция. Кроме того, темпы роста в первые годы жизни также могут коррелировать с количеством мышечной ткани. Однако дальнейшие исследования необходимы для того, чтобы определить, как именно скорость роста влияет на состав тела в последующем.

Выводы

Проблема ожирения является комплексной и требует мультидисциплинарного подхода. Профилактика избыточной массы тела у детей должна начинаться во время беременности и продолжаться на протяжении всего периода взросления. Важно контролировать рацион ребенка, чтобы он был адекватно сбалансирован не только по макро-, но и по микронутриентам. Социальное продвижение и поддержка грудного вскармливания должны являться одними из самых приоритетных задач в рамках современного здравоохранения. Однако важно помнить, что невозможно изолированно поддерживать здоровое питание и образ жизни только у ребенка. В первую очередь работа должна проводиться со всеми членами семьи для создания стабильного и долгосрочного эффекта. Только такой подход поможет победить эпидемию ожирения в современном обществе.

Литература/References

1. Всемирная организация здравоохранения. Проблема ожирения: краткие статистические данные. 2021. URL: https://www.euro.who.int/ru/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics.
2. United Nations System. Standing Committee on Nutrition. Progress in nutrition. 6 th report on the world nutrition situation. Regional trends. Maternal nutrition. Nutrition security.
3. ЮНИСЕФ. Исследовательский центр «Инноченти». Выпуск № 7 [Электронный ресурс]. URL: www.unicef.org/irc. [UNICEF. Innocenti Research Center. Issue № 7 [Electronic resource]. URL: www.unicef.org/irc. (In Russ.)].
4. Комиссия ВОЗ — ЮНИСЕФ — Lancet: человечество не справляется с задачей по обеспечению для детей здоровой жизни и пригодного для жизни климата в будущем. Нью-Йорк/Лондон/Женева. 2020. [WHO – UNICEF Commission – Lancet: Humanity is failing to deliver healthy lives and livable climates for children in the future. New York. London. Geneva. 2020. (In Russ.)].
5. Европейское региональное бюро ВОЗ. Индекс массы тела (ИМТ). 2022. [WHO Regional Office for Europe. Body mass index (BMI). 2022. (In Russ.)].
6. Yang Z., Huffman S.L. Nutrition in pregnancy and early childhood and associations with obesity in developing countries. Maternal & Child Nutrition. 2013; 9: 105–19.
7. Rae J.W. Курс обучения по оценке роста детей. Интерпретация показателей развития. Женева, 2009. [Rae J.W. A training course on assessing the growth of children. Interpretation of development indicators. Geneva, 2009. (In Russ.)].
8. Всемирная организация здравоохранения. Стандартные показатели ВОЗ в области развития ребенка. [World Health Organization. WHO standard indicators for child development. (In Russ.)].
9. Chong M.F., Godfrey K.M., Gluckman P. et al. Influences of the perinatal diet on maternal and child health: insights from the GUSTO study. Proceedings of the Nutrition Society. 2020; 79 (3): 253–8.
10. Яковлев Я.Я. МФК, КММ, ЩСП, СМА. Оценка фактического состояния питания беременных и кормящих женщин. Мать и дитя в Кузбассе. 2020; 4 (83): 12–8. [Yakovlev Ya.Ya. Evaluation of the actual nutritional status of pregnant and lactating women. Mother and Child in Kuzbass. 2020; 4 (83): 12–8. (In Russ.)].
11. Peacock L., Seed P.T., Dalrymple K.V. et al. The UK Pregnancies Better Eating and Activity Trial (UPBEAT). Pregnancy outcomes and health behaviours by obesity class. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17 (13): 4712.
12. Victora C.G., Christian P., Vidaletti L.P. et al. Revisiting maternal and child undernutrition in low-income and middle-income countries: variable progress towards an unfinished agenda. The Lancet. 2021; 397 (10282): 1388–99.
13. Stein A.D., Kahn H.S., Rundle A. et al. Anthropometric measures in middle age after exposure to famine during gestation: evidence from the Dutch famine. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007 1; 85 (3): 869–76.
14. Ravelli A.C., van der Meulen J.H., Osmond C. et al. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. The American Journal of Clinical Nutrition. 1999; 70 (5): 811–6.
15. Shekar M., Condo J., Pate M.A., Nishtar S. Maternal and child undernutrition: progress hinges on supporting women and more implementation research. The Lancet. 2021; 397 (10282): 1329–31.
16. Entringer S., Buss C., Swanson J.M. et al. Fetal Programming of body composition, obesity, and metabolic function: the role of intrauterine stress and stress biology. Journal of Nutrition and Metabolism. 2012; 2012: 1–16.
17. Oken E. Maternal and child obesity: the causal link. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 2009; 36 (2): 361–77.
18. Corvalan C., Gregory C., Ramirez-Zea M. et al. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. International Journal of Epidemiology. 2007; 36 (3): 550–7.
19. Brion M.-J.A., Ness A.R., Rogers I. et al. Maternal macronutrient and energy intakes in pregnancy and offspring intake at 10 y: exploring parental comparisons and prenatal effects. The American Journal of Clinical Nutrition. 2010; 91 (3): 748–56.
20. Christian P., Stewart C.P. Maternal micronutrient deficiency, fetal development, and the risk of chronic disease. The Journal of Nutrition. 2010; 140 (3): 437–45.
21. Stewart C.D,. Morris B.H., Huseby V. et al. Randomized trial of sterile water by gavage drip in the fluid management of extremely low birth weight infants. Journal of Perinatology. 2009; 29 (1): 26–32.
22. Yajnik C.S., Deshpande S.S., Jackson A.A. et al. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. Diabetologia. 2008; 51 (1): 29–38.
23. Lewis S.J., Leary S., Davey Smith G., Ness A. Body composition at age 9 years, maternal folate intake during pregnancy and methyltetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T genotype. British Journal of Nutrition. 2009;102 (04): 493.
24. Heidkamp R.A., Piwoz E., Gillespie S. et al. Mobilising evidence, data, and resources to achieve global maternal and child undernutrition targets and the Sustainable Development Goals: an agenda for action. The Lancet. 2021; 397 (10282): 1400–18.
25. Oken E., Gillman M.W. Fetal origins of obesity. Obesity Research. 2003; 11 (4): 496–506.
26. Ong K.K.L. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. BMJ. 2000; 320 (7240): 967–71.
27. Morrison J.L., Duffield J.A., Muhlhausler B.S. et al. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. Pediatric Nephrology. 2010; 25 (4): 669–77.
28. Kensara O.A., Wootton S.A., Phillips D.I. et al.Fetal programming of body composition: relation between birth weight and body composition measured with dual-energy X-ray absorptiometry and anthropometric methods in older Englishmen. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005; 82 (5): 980–7.
29. Gale C.R., Martyn C.N., Kellingray S. et al. Intrauterine programming of adult body composition. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2001; 86 (1): 267–72.
30. Sachdev H.S., Fall C.H., Osmond C. et al. Anthropometric indicators of body composition in young adults: relation to size at birth and serial measurements of body mass index in childhood in the New Delhi birth cohort. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005; 82 (2): 456–66.
31. Li H., Stein A.D., Barnhart H.X. et al. Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition. The American Journal of Clinical Nutrition. 2003; 77 (6): 1498–505.
32. Corvalan C., Gregory C., Ramirez-Zea M. et al. Size at birth, infant, early and later childhood growth and adult body composition: a prospective study in a stunted population. International Journal of Epidemiology. 2007; 36 (3): 550–7.
33. Victora C.G., Sibbritt D., Horta B.L. et al. Weight gain in childhood and body composition at 18 years of age in Brazilian males. Acta Paediatrica. 2007; 96 (2): 296–300.
34. Kuzawa C.W., Hallal P.C., Adair L. et al. Birth weight, postnatal weight gain, and adult body composition in five low and middle income countries. American Journal of Human Biology. 2012; 24 (1): 5–13.
35. Fall CHD. Evidence for the intra-uterine programming of adiposity in later life. Annals of Human Biology. 2011; 38 (4): 410–28.
36. Owen C.G., Martin R.M., Whincup P.H. et al. The effect of breastfeeding on mean body mass index throughout life: a quantitative review of published and unpublished observational evidence. The American Journal of Clinical Nutrition. 2005; 82 (6): 1298–307.
37. Arenz S., Rückerl R., Koletzko B., von Kries R. Breast-feeding and childhood obesity — a systematic review. International Journal of Obesity. 2004; 28 (10): 1247–56.
38. Harder T., Bergmann R., Kallischnigg G., Plagemann A. Duration of breastfeeding and risk of overweight: a meta-analysis. American Journal of Epidemiology. 2005; 162 (5): 397–403.
39. Horta B.L. Bahl R., Martines J.C., Victora C.G. Evidence on the long-term effects of breastfeeding : systematic review and meta-analyses. WHO. 2007.
40. Beyerlein A., Toschke A.M., von Kries R. Breastfeeding and childhood obesity: shift of the entire BMI distribution or only the upper parts? Obesity. 2008; 16 (12): 2730–3.
41. Dewey K.G. Is breastfeeding protective against child obesity? Journal of Human Lactation. 2003; 19 (1): 9–18.
42. Reynolds D., Hennessy E., Polek E. Is breastfeeding in infancy predictive of child mental well-being and protective against obesity at 9 years of age? Child: Care, Health and Development. 2014; 40 (6): 882–90.
43. Karaolis-Danckert N., Günther A.L., Kroke A. et al. How early dietary factors modify the effect of rapid weight gain in infancy on subsequent body-composition development in term children whose birth weight was appropriate for gestational age. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007; 86 (6): 1700–8.
44. Van Rossem L., Taveras E.M., Gillman M.W. et al. Is the association of breastfeeding with child obesity explained by infant weight

change? International Journal of Pediatric Obesity. 2011; 6 (2–2): e415–22.
45. Davis J.N., Whaley S.E., Goran M.I. Effects of breastfeeding and low sugar-sweetened beverage intake on obesity prevalence in Hispanic toddlers. The American Journal of Clinical Nutrition. 2012; 95 (1): 3–8.
46. Caleyachetty A., Krishnaveni G.V., Veena S.R. et al. Breastfeeding duration, age of starting solids and high BMI risk and adiposity in Indian children. Maternal & Child Nutrition. 2013; 9 (2): 199–216.
47. Burdette H.L., Whitaker R.C., Hall W.C., Daniels S.R. Breastfeeding, introduction of complementary foods, and adiposity at 5 y of age. The American Journal of Clinical Nutrition. 2006; 83 (3): 550–8.
48. Stettler N. Infant feeding practices and subsequent development of adipose tissue. 2011: 215–25.
49. Kramer M.S., Matush .L, Vanilovich I. et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6,5 y: evidence from a large randomized trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007; 86 (6): 1717–21.
50. Rückinger S., von Kries R. Breastfeeding and reduced risk of childhood obesity: will randomized trials on breastfeeding promotion give the definite answer? The American Journal of Clinical Nutrition. 2009; 89 (2): 653–5.
51. Bartok C.J., Ventura A.K. Mechanisms underlying the association between breastfeeding and obesity. International Journal of Pediatric Obesity. 2009; 4 (4): 196–204.
52. Gillman M.W., Mantzoros C.S. Breast-feeding, adipokines, and childhood obesity. Epidemiology. 2007; 18 (6): 730–2.
53. Hediger M.L. Association Between infant breastfeeding and overweight in young children. JAMA. 2001; 285 (19): 2453.
54. Baker J.L., Michaelsen K.F., Rasmussen K.M., Sørensen T.I. Maternal prepregnant body mass index, duration of breastfeeding, and timing of complementary food introduction are associated with infant weight gain. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004; 80 (6): 1579–88.
55. Wilson A.C., Forsyth J.S., Greene S.A. et al. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. BMJ. 1998; 316 (7124): 21–5.
56. Schack-Nielsen L., Sørensen T.I., Mortensen E.L., Michaelsen K.F. Late introduction of complementary feeding, rather than duration of breastfeeding, may protect against adult overweight. The American Journal of Clinical Nutrition. 2010; 91 (3): 619–27.
57. Koletzko B., von Kries R., Closa R. et al. Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age 2 y: a randomized clinical trial. The American Journal of Clinical Nutrition. 2009; 89 (6): 1836–45.
58. Singhal A. Does early growth affect long-term risk factors for cardiovascular disease? in: importance of growth for health and development. Basel: KARGER; 2010: 55–69.
59. Hoppe C., Mølgaard C., Thomsen B.L. et al. Protein intake at 9 mo of age is associated with body size but not with body fat in 10-y-old Danish children. The American Journal of Clinical Nutrition. 2004; 79 (3): 494–501.
60. Günther A.L., Buyken A.E., Kroke A. Protein intake during the period of complementary feeding and early childhood and the association with body mass index and percentage body fat at 7 y of age. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007; 85 (6): 1626–33.
61. Öhlund I., Hernell O., Hörnell A. et al. BMI at 4 years of age is associated with previous and current protein intake and with paternal BMI. European Journal of Clinical Nutrition. 2010; 64 (2): 138–45.
62. Rogers I.S., Emmett P.M. fat content of the diet among preschool children in Southwest Britain: II. Relationship with growth, blood lipids, and iron status. Pediatrics. 2001; 108 (3): e49–e49.
63. Yeudall F., Gibson R., Kayira C., Umar E. Efficacy of a multi-micronutrient dietary intervention based on haemoglobin, hair zinc concentrations, and selected functional outcomes in rural Malawian children. European Journal of Clinical Nutrition. 2002; 56 (12): 1176–85.
64. Owino V.O., Kasonka L.M., Sinkala M.M. et al. Fortified complementary foods with or without α-amylase treatment increase hemoglobin but do not reduce breast milk intake of 9-mo-old Zambian infants. The American Journal of Clinical Nutrition. 2007; 86 (4): 1094–103.
65. Pinhas-Hamiel O., Newfield R.S., Koren I. et al. Greater prevalence of iron deficiency in overweight and obese children and adolescents. International Journal of Obesity. 2003; 27 (3): 416–8.
66. Cozzolino S.M.F., Marreiro D.D.N., Fisberg M. Zinc nutritional status in obese children and adolescents. Biological Trace Element Research. 2002; 86 (2): 107–22.
67. Ramakrishnan U., Nguyen P., Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. The American Journal of Clinical Nutrition. 2009; 89 (1): 191–203.
68. Ong K.K., Emmett P., Northstone K. et al. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2009; 94 (5): 1527–32.
69. Monteiro P.O.A., Victora C.G. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life — a systematic review. Obesity Reviews. 2005; 6 (2): 143–54.
70. Wells J.C.K., Hallal P.C., Wright A. et al. Fetal, infant and childhood growth: relationships with body composition in Brazilian boys aged 9 years. International Journal of Obesity. 2005; 29 (10): 1192–8.
71. Baird J., Fisher D., Lucas P. et al. Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. BMJ. 2005; 331 (7522): 929.
72. Ong K., Loos R. Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. Acta Paediatrica. 2006; 95 (8): 904–8.
73. Singhal A., Lucas A. Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? The Lancet. 2004; 363 (9421): 1642–5.
74. Li H., Stein A.D., Barnhart H.X. et al. Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition. The American Journal of Clinical Nutrition. 2003; 77 (6): 1498–505.
75. Victora C.G., Sibbritt D., Horta B.L. et al. Weight gain in childhood and body composition at 18 years of age in Brazilian males. Acta Paediatrica. 2007; 96 (2): 296–300.

Вклад авторов. С.Г. Макарова, О.Б. Ладодо, Т.В. Буцкая, А.П. Фисенко, С.А. Сметанина, Д.С. Чемакина, Д.С. Ясаков, Н.А. Мошкина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. S.G. Makarova, O.B. Ladodo, T.V. Butskaya, A.P. Fisenko, S.A. Smetanina, D.S. Chemakina, D.S. Yasakov, N.A. Moshkina: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 21.02.2022.
Принята к публикации: 30.03.2022.

Article received: 21.02.2022.
Accepted for publication: 30.03.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Макарова Светлана Геннадиевна, д.м.н., руководитель Центра профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ. Профессор кафедры многопрофильной клинической подготовки факультета фундаментальной медицины Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1. Телефон: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X.
Ладодо Ольга Борисовна, к.м.н., руководитель Национального координирующего центра по поддержке грудного вскармливания педиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44. E-mail: ladodo@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4720-7231.

Буцкая Татьяна Викторовна, генеральный директор АНО «Центр будущих и состоявшихся родителей "Выбор родителей"», глава Комитета по охране матери и ребенка Евразийской организации экономического содружества. Адрес: 119285, г. Москва, ул. Мосфильмовская, д. 40. E-mail: tatiana.rodyru@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6706-1794.
Фисенко Андрей Петрович, д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ.
Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 967-14-20. E-mail: fisenko@nczd.ru. ORCID: 0000-0001-8586-7946.
Сметанина Светлана Андреевна, д.м.н., заведующая кафедрой детских болезней лечебного факультета Тюменского государственного медицинского университета. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54. Телефон: +7 (3452) 20-21-97. E-mail: tgmu@tyumsmu.ru. ORCID: 0000-0003-3525-9891.
Чемакина Дарья Сергеевна, к.м.н., ассистент кафедры детских болезней лечебного факультета Тюменского государственного медицинского университета. Адрес: 625023, г. Тюмень, ул. Одесская, д.54. Телефон: +7 (3452) 20-21-97. E-mail: tgmu@tyumsmu.ru. ORCID: 0000-0002-3598-9600.
Ясаков Дмитрий Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник отдела профилактической педиатрии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru.
Мошкина Наталья Алексеевна, советник Департамента международного сотрудничества и связей с общественностью Министерства здравоохранения Российской Федерации.
Адрес: 127994, г. Москва, Рахмановский пер., д. 3. Телефон Рахмановский пер: +7 (495) 627-26-12. E-mail: MoshkinaNA@minzdrav.gov.ru. ORCID: 0000-0003-4157-5161.

AUTHORS INFORMATION
Makarova Svetlana Gennadyevna, MD, PhD, Head of the Center for Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation. Professor at the Department of Multidisciplinary Clinical Training, Faculty of Fundamental Medicine, Lomonosov Moscow State University. Address: 119991, Moscow, Lomonosovsky prospect, 2, bld. 1. Phone: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru. ORCID: 0000-0002-3056-403X.
Ladodo Olga Borisovna, PhD, Head of the National Coordinating Center for Pediatric Breastfeeding Support of the FGBU «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Academika Oparin St., Moscow, 117997. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: ladodo@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-4720-7231.
Butskaya Tatiana Viktorovna, General Director of ANO «Parents Choice» Center for Prospective and Expectant Parents, Head of the Committee on Mother and Child Protection of the Eurasian Economic Commonwealth Organization. Address: 40, Mosfilmovskaya St., Moscow, 119285, Russia. E-mail: tatiana.rodyru@gmail.com. ORCID: 0000-0002-6706-1794.
Fisenko Andrei Petrovich, MD, PhD, Professor, Director of the National Medical Research Center for Children's Health of the Ministry of Health of the Russian Federation.
Address: 119991, Moscow, Lomonosovsky prospekt. 2, bld. 1.
Phone: +7 (495) 967-14-20. E-mail: fisenko@nczd.ru.
ORCID: 0000-0001-8586-7946.
Smetanina Svetlana Andreevna, MD, PhD, Head of Children's Diseases Department of Medical Faculty, Tyumen State Medical University. Address: 625023, Tyumen, 54, Odesskaya St.
Phone: +7 (3452) 20-21-97. E-mail: tgmu@tyumsmu.ru.
ORCID: 0000-0003-3525-9891.
Chemakina Daria Sergeevna, PhD, Assistant of the Department of Children's Diseases, Medical Faculty, Tyumen State Medical University. Address: 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023.
Phone: +7 (3452) 20-21-97. E-mail: tgmu@tyumsmu.ru.
ORCID: 0000-0002-3598-9600.
Yasakov Dmitry Sergeyevich, PhD, Senior Researcher at the Department of Preventive Pediatrics, National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 119991, Moscow, Lomonosovsky pr. 2, p. 1.
Phone: +7 (495) 967-14-20. E-mail: info@nczd.ru.
Moshkina Natalya Alexeyevna, Advisor to the Department of International Cooperation and Public Relations, Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 3, Rakhmanovsky Lane, Moscow, 127994. Phone: +7 (495) 627-26-12.
E-mail: MoshkinaNA@minzdrav.gov.ru.
ORCID: 0000-0003-4157-5161.

РААКИ
РОССИЙСКАЯ АССОЦИАЦИЯ АЛЛЕРГОЛОГОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИММУНОЛОГОВ
ИНСТИТУТ ИММУНОЛОГИИ ФМБА РОССИИ
ОСНОВАН В 1993 ГОДУ
МБК
МОСКОВСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

18 Международный междисциплинарный конгресс по аллергологии и иммунологии

8 – 9 июня 2022 г.

Место проведения:
ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России
г. Москва, Каширское шоссе, д. 24

Трансляция на образовательном медицинском портале Medtouch.

Регистрация участников и подробная информация на сайте
raaci.medtouch.org

УДК 615.256.5

Гормональная контрацепция с применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат / диеногест

В.Н. Прилепская, д.м.н., профессор, **Э.Р. Довлетханова,** к.м.н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Доступ к безопасным и эффективным методам контрацепции и контроль над ними позволяют предотвращать нежеланную беременность. В состав комбинированных оральных контрацептивов (КОК) входит эстрадиола валерат (ЭВ). Они являются современными инновационными препаратами для предотвращения нежелательной беременности. Комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат и диеногест (ДНГ), с динамическим режимом дозирования (понижение уровня эстрогена и повышение уровня прогестина в течение 26 дней с последующим 2-дневным приемом плацебо (26/2-дневный режим)) показал высокую эффективность и приемлемость в реальной клинической практике. Определен потенциал дополнительных неконтрацептивных преимуществ вышеуказанного препарата, улучшающий качество жизни женщины при таких патологических состояниях, как дисменорея, гиперандрогения, менструальная мигрень и др. Кроме того, рандомизированные плацебо-контролируемые исследования продемонстрировали, что средство, содержащее эстрадиола валерат и диеногест, является эффективным контрацептивом для лечения обильных менструальных кровотечений (ОМК).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ, ЭСТРАДИОЛА ВАЛЕРАТ (ЭВ), ДИЕНОГЕСТ (ДНГ), ОБИЛЬНОЕ МЕНСТРУАЛЬНОЕ КРОВОТЕЧЕНИЕ, МЕНОРРАГИЯ, СИНДРОМ ОТМЕНЫ ГОРМОНОВ, КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: **Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р. Гормональная контрацепция с применением комбинированного перорального контрацептива, содержащего эстрадиола валерат / диеногест. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 46—52.**

UDC 615.256.5

Hormonal Contraception Using a Combined Oral Contraceptive Containing Estradiol Valerate / Dienogest

V.N. Prilepskaya, E.R. Dovletkhanova

FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. Access to and control of safe and effective methods of contraception can prevent unwanted pregnancies. Combined oral contraceptives, which include estradiol valerate, are modern innovative drugs to prevent unwanted pregnancy. Combined oral contraceptive containing estradiol valerate (EV) and dienogest (DNG), with a dynamic dosing regimen (lower estrogen and higher progestin for 26 days followed by 2 days of placebo (26/2 day regimen), showed a high efficacy and acceptability in real clinical practice. The potential for additional non-contraceptive benefits of the above drug, which improves the quality of life of a woman in such pathological conditions as dysmenorrhea, hyperandrogenism, menstrual migraine, etc., has been determined, and dienogest, is an effective treatment for heavy menstrual bleeding.

KEYWORDS: COMBINED ORAL CONTRACEPTIVES, ESTRADIOL VALERATE (EV), DIENOGEST (DNG), HEAVY MENSTRUAL BLEEDING, MENORRHAGIA, HORMONE WITHDRAWAL SYNDROME, QUALITY OF LIFE

FOR CITATION: **Prilepskaya V.N., Dovletkhanova E.R. Hormonal contraception using a combined oral contraceptive containing estradiol valerate / dienogest. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 46—52.**

Введение

Число женщин, использующих те или иные контрацептивы, растет как в развивающихся, так и в развитых странах. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2025 году приблизительно 2 миллиарда 600 миллионов будут использовать регулярную контрацепцию [1]. В настоящее время фармакологический рынок представлен огромным количеством препаратов с высоким контрацептивным эффектом. Они отличаются друг от друга составом, дозой, схемой и методом введения в организм. Многие из них обладают определенными положительными и/или профилактическими эффектами.

Комбинированные гормональные контрацептивы (КГК) характеризуются высокой эффективностью, хорошей переносимостью и приемлемостью, оказывая минимальное системное влияние на организм женщины. КГК представлены пероральными таблетками (КОК) и парентеральными формами — влагалищным кольцом и пластырем [2, 3].

Начиная с 1960-х годов оральные контрацептивы (ОК) являются наиболее популярными и эффективными современными методами контрацепции [3]. ОК представлены широкой линейкой с постоянно расширяющимся выбором препаратов. В зависимости от состава они делятся на прогестиновые оральные (прогестинсодержащие) и комбинированные оральные (эстрогенсодержащие или прогестинсодержащие) контрацептивы.

В последние 50 лет КОК зарекомендовали себя как эффективный, приемлемый и широко используемый метод контрацепции во всем мире. За это время комбинированные оральные контрацептивы претерпели значительные изменения в дозировке, типе эстрогена и прогестина, разнообразии используемых схем и включении в состав КОК других фармацевтических препаратов (например, фолиевой кислоты), которые могут быть полезными для женского здоровья. Эти разработки были направлены на улучшение переносимости средств, удовлетворение потребностей женщин и предоставление дополнительных преимуществ [4].

Комбинированная оральная контрацепция предусматривает циклический оральный прием препаратов, содержащих эстрогены и прогестины. Эстрогенный компонент представлен этинилэстрадиолом (ЭЭ) или синтетическим аналогом эндогенного эстрадиола (17β-эстрадиол / эстрадиола валерат). Гестагенный компонент более разнообразен. Он представлен различными синтетическими прогестагенами (прогестинами).

Гормональные контрацептивы обладают высокой эффективностью. Частота возникновения беременностей на фоне использования КОК составляет 9% при типичном приеме препарата и 0,3% при идеальном применении. Непланируемые беременности в основном возникают из-за неправильного приема средства (ВОЗ, 2015) [5, 6].

КОК отличаются от других гормональных контрацептивов хорошей переносимостью, простотой применения, отсутствием связи с половым актом, а также их доступностью и возможностью контроля менструального цикла.

Преимуществом комбинированных оральных контрацептивов является быстрое восстановление фертильности: способность к зачатию наблюдается сразу после отмены КОК, а через 4–6 месяцев достигает популяционного значения.

Кроме надежного контрацептивного эффекта, КОК обладают целым рядом положительных неконтрацептивных преимуществ. Последние позволяют использовать их в лечебных и профилактических целях при некоторых гинекологических заболеваниях. Доказаны такие лечебные эффекты комбинированных оральных контрацептивов, как регуляция менструального цикла при нарушении его продолжительности и/или при аномальных маточных кровотечениях, устранение или уменьшение тяжести дисменореи. Лечебные свойства отмечены при предменструальном синдроме (ПМС) и предменструальном дисфорическом расстройстве, овуляторных болях, межменструальных кровотечениях и др. [6].

Кроме того, применение комбинированных оральных контрацептивов оказывает целый ряд не только лечебных, но и профилактических эффектов [7]. Это регулирующее влияние на менструальный цикл, снижение риска обострений хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, лечебное действие при андрогензависимых дерматопатиях, уменьшение вероятности внематочной беременности, апоплексии и образования функциональных кист яичников [8, 9]. Эпидемиологические исследования продемонстрировали, что КОК снижают риск развития рака эндометрия, яичников и толстой кишки [10]. Отмечается уменьшение вероятности возникновения пороков у плода и осложнений беременности, ассоциированных с гипергомоцистеинемией: эффект достигается благодаря добавлению в состав некоторых комбинированных оральных контрацептивов метафолина.

Преимущества КОК для здоровья многочисленны, но только определенные неконтрацептивные эффекты были одобрены регулирующими органами для ряда препаратов. К ним относятся андрогенная алопеция с помощью этинилэстрадиола и ряда прогестинов (ЭЭ/дроспиренона, ЭЭ / ципротерона ацетата, ЭЭ/норгестимата), лечение акне и/или гирсутизма, предменструального дисфорического расстройства (ПМДР) с использованием ЭЭ/дроспиренона, обильных менструальных кровотечений посредством эстрадиола валерата и диеногеста.

Эстрадиол валерат / диеногест представляет собой новый комбинированный оральный контрацептив с уникальной 4-фазной схемой дозирования. Он рекомендован женщинам как надежное средство контрацепции [11].

Преимущества эстрадиола валерата / диеногеста

Впервые препарат был одобрен на основании результатов двух многоцентровых исследований, проведенных в Европе, Австралии и Северной Америке. Предыдущие попытки замены этинилэстра-

диола на 17-бета-эстрадиол приводили к плохому контролю цикла, особенно когда 17-бета-эстрадиол назначали как часть монофазной или двухфазной схемы применения [12].

Эстрогенный компонент — эстрадиола валерат — является предшественником естественного 17β-эстрадиола человека (1 мг ЭВ соответствует 0,76 мг 17β-эстрадиола). Он отличается от обычно используемых в КОК эстрогенов, которыми считаются синтетические (этинилэстрадиол или его предшественник — местранол). Последние содержат этинильную группу в положении 17α. В отличие от синтетических эстрогенов, эстрадиола валерат не оказывает существенного влияния на функцию печени, на концентрацию глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС), параметры гемостаза. В комбинации с диеногестом эстрадиола валерат демонстрирует повышение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), тогда как концентрация холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) несколько снижается.

ДНГ представляет собой прогестаген, характеризующийся дополнительными антиандрогенными эффектами. Его эстрогенные, антиэстрогенные и андрогенные свойства незначительны. Благодаря особой химической структуре диеногест сочетает наиболее важные преимущества 19-норпрогестагенов и производных прогестерона. В отличие от других производных 19-нортестостерона, ДНГ имеет цианометильную группу в положении 17 вместо этинильной группы, поэтому не обладает остаточной андрогенной активностью при наличии антиандрогенной, а также не ингибирует ферменты цитохрома CYP 450.

У диеногеста очень низкое сродство к ГСПГ — глобулину, связывающему половые гормоны. И тем самым он не вытесняет тестостерон из связи с этим белком. В клинической практике большое значение имеет выраженное антипролиферативное действие ДНГ на эндометрий. По данным ряда клинических исследований, препарат отличается высокой комплаентностью. В одном из них показано, что при использовании КОК, содержащего ЭВ/ДНГ в режиме динамического дозирования, только 2,5% женщин прекратили прием препарата преждевременно из-за нерегулярного менструального кровотечения [13, 14].

Обладая вышеописанными особенностями, диеногест блокирует пролиферацию эндометрия, что послужило причиной его применения для лечения ОМК, не сопровождающихся органической патологией.

Инновационным является и новый (26/2-дневный) режим динамического дозирования ЭВ/ДНГ (26 дней гормонсодержащих таблеток, затем следует 2-дневный безгормональный интервал (БГИ)). Он был разработан для обеспечения эффективного подавления овуляции, высокой эффективности контрацепции и хорошего контроля цикла с приемлемым профилем переносимости. Инновационный динамический режим дозирования препарата приближен к колебаниям гормонов в естественном цикле. В начале приема средства количество эстрогена постепенно нарастает, что обеспечивает начало пролиферации эндометрия. Повышается чувствительность рецепторов к прогестерону, а к середине цикла преобладающим становится ДНГ, обеспечивающий стабильность стромы.

В клиническом исследовании INAS-SCORE study, проведенном в 2016 году, было оценено влияние комбинированных оральных контрацептивов на фертильность с участием ЭВ/ДНГ, других КОК и ЛНГ ВМС. Наблюдались 50 203 пациентки, использующие КОК, в течение 105 761 женщина-года. ЭВ/ДНГ продемонстрировал более низкую частоту неэффективности контрацепции, чем препараты сравнения (0,99% — ЭВ/ДНГ, 2,1% — другие КОК, 2,8% — ЛНГ ВМС), через 4 года. В целом 1 167 (2,3%) женщин прекратили использование противозачаточных средств с намерением забеременеть. Причем у 89% беременность наступила в течение 2 лет. Существенных различий между группами после поправки на возраст выявлено не было. Был сделан вывод, что ЭВ/ДНГ в условиях типичного использования обладает надежным контрацептивным эффектом по сравнению с другими КОК и ЛНГ ВМС. Не наблюдалось различий между когортами и в восстановлении фертильности после использования оральных контрацептивов [15].

Результаты исследования HARMONY II показали, что сокращение безгормонального интервала до 2 дней при применении ЭВ/ДНГ по сравнению со стандартным 7-дневным перерывом у большинства комбинированных оральных контрацептивов способно существенно уменьшить симптомы, связанные с отменой гормонов в этот период. К другим факторам, которые могут обусловливать данный эффект, относится стабильная концентрация эстрадиола, поддерживаемая на протяжении всего 28-дневного цикла. Эти результаты являются приемлемыми для значительного числа женщин, испытывающих ежемесячно неприятные симптомы в период безгормонального интервала, такие как головная и тазовая боли, отечность, напряжение в молочных железах [16, 17].

С момента своего появления ЭВ/ДНГ оценивался в ряде исследований, призванных лучше определить не только его контрацептивную эффективность, но неконтрацептивные преимущества.

Международное исследование CONTENT продемонстрировало как хорошую приемлемость контрацептива, содержащего ЭВ/ДНГ, так и высокую удовлетворенность женщин, использующих данный препарат, в первый год применения по сравнению с КОК, содержащими этинилэстрадиол. Особенно высокая удовлетворенность от применения отмечена у молодых пациенток (18–25 лет). Более 80% были очень удовлетворены или удовлетворены приемом контрацептива [18].

Неконтрацептивные преимущества ЭВ/ДНГ. Профиль кровотечения

Препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, — общепризнанное противозачаточное средство с уменьшенным профилем кровотече-

ния [19, 20], что обусловлено особенностями его гормональных компонентов и режимом дозирования.

Разработка новых оральных контрацептивов на основе 17-бета-эстрадиола была продиктована желанием уменьшить серьезные побочные эффекты, связанные с изменениями печени и гемостаза при приеме КГК, одним из компонентов которых являлся этинилэстрадиол. Однако первые ОК на основе эстрадиола валерата отличались плохой стабильностью цикла, связанной с быстрым метаболизмом эстрадиола (Е2) в более слабый эстроген — эстрон, который не способен поддерживать стабильную пролиферацию эндометрия. Более того, на скорость метаболизма Е2 может влиять прогестин. Последний (с минимальным воздействием на метаболизм Е2) улучшает стабильность цикла.

Диеногест представляет собой производное 19-норпрогестина с высокой специфичностью в отношении рецепторов прогестерона, обладает антиандрогенными свойствами и минимальным влиянием на липидный и углеводный обмены. У ДНГ не отмечено глюкокортикоидной, антиминералокортикоидной или антиэстрогенной активности. Кроме того, ДНГ обладает мощным антипролиферативным действием на эндометрий (наряду с противовоспалительными и антиангиогенными свойствами) [20].

Инновационный динамический режим дозирования и короткий безгормональный интервал препарата не только эффективно ингибирует овуляцию, но и обеспечивает экстраовариальные контрацептивные эффекты, такие как уменьшение толщины эндометрия и повышение вязкости цервикальной слизи [21]. Вышеописанный режим дозирования гарантирует доминирование эстрогена в начале цикла и увеличение дозы прогестина в его середине и в конце. Высокий уровень эстрогенов в начале цикла влияет на пролиферацию эндометрия, повышает чувствительность рецепторов к действию прогестина в середине цикла, гарантирует стабильность стромы эндометрия. Это в конечном итоге определяет предсказуемый профиль кровотечения. Введение эстрадиола в конце цикла наряду с коротким (2 дня) безгормональным интервалом приводит к тому, что уровни Е2 остаются относительно стабильными на протяжении всего цикла [21, 22].

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ) из семи циклов с участием здоровых женщин в возрасте 18–50 лет было показано, что ЭВ/ДНГ обеспечивает более короткое и легкое менструальноподобное кровотечение и приводит к увеличению доли пациенток без кровотечения отмены по сравнению с монофазной комбинацией 20 мкг этинилэстрадиола и 100 мкг левоноргестрела (ЭЭ/ЛНГ), вводимой по схеме 21/7 [23]. Было отмечено, что максимальная интенсивность кровотечения значительно снизилась, если сравнивать с базовыми показателями. При этом во время последнего визита все большее число женщин описывало менструальноподобные кровотечения как «легкие или скудные» в группе ЭВ/ДНГ (21,4% — исходный уровень, 54,0% — последний визит). Доля пациенток с ОМК в группе тех, кто получал ЭВ/ДНГ, также уменьшилась с 16,3 до 1,6% [23].

Дисменорея

В патогенезе дисменореи большое значение имеют локальные и системные процессы. Важную роль играют снижение уровня прогестерона перед менструацией, усиление синтеза простагландинов (ПГ) и лейкотриенов (ЛТ) в эндометрии, сокращение миометрия и ангиоспазм, ишемической боли. Известно, что уровень ПГ зависит от баланса эстрогенов и прогестерона. Формирование болевого синдрома и других системных реакций (возникновение тошноты, рвоты, метеоризма, головной боли, резких колебаний АД и др.) обусловлено избытком ПГ и ЛТ в кровотоке и их воздействием на чувствительные органы-мишени.

Многие исследователи объясняют появление дисменореи изменением гормонального статуса. Первостепенное значение при этом имеет повышение концентрации эстрадиола на фоне сниженной секреции прогестерона. Эстрогены усиливают сократительную деятельность маточной мускулатуры, тогда как прогестерон тормозит чрезмерные и болезненные сокращения матки. При его недостатке в организме, как известно, усиливается действие простагландинов. Они повышают сократительную деятельность гладкой мускулатуры матки и других органов малого таза.

Известно, что эстрогены стимулируют продукцию ПГ, окситоцина и вазоактивных веществ. Повышение секреции и выброс в полость матки ПГ в течение менструации может служить убедительным объяснением повышения патологической маточной активности, т. е. ее сокращений во время месячных, приводящих к ишемии тканей, раздражению и увеличению чувствительности нервных окончаний, а в конечном итоге — к усиленному восприятию боли. Секреция простагландинов F2a и E2 находится под контролем фермента циклооксигеназы (ЦОГ), активный синтез которой происходит преимущественно в лютеиновую фазу цикла при участии определенного уровня как прогестерона, так и эстрогенов. В результате чего контролируется ее нормальное количество. При нарушении баланса эстрогенов и прогестерона, т. е. при относительном снижении концентрации прогестерона и увеличении содержания эстрогенов, значительно стимулируется секреция ЦОГ и выброс ПГ. Наличие овуляции и двухфазного менструального цикла является одним из факторов, обусловливающих симптомы дисменореи.

Препаратами выбора при лечении этого нарушения считаются комбинированные оральные контрацептивы. Лечебный эффект КОК при дисменорее обеспечивается подавлением гормональной функции яичников, приводящим к ановуляции, в результате чего снижается уровень ПГ, окситоцина, вазопрессина. Как следствие, исчезают или становятся менее выраженными симптомы данного нарушения. Кроме того, гормональные контрацептивы уменьшают объем менструальной кровопотери благодаря торможению пролиферации эндометрия, снижают порог возбудимости гладкомышечной клетки, способствуют уменьшению внутриматочного давления, частоты и амплитуды сокращений мышц матки. Это также приводит к устранению болезненных симптомов при менструации.

В РКИ, сравнивающем ЭВ/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ, у 507 женщин с первичной дисменореей в течение трех циклов лечения препарат ЭВ/ДНГ показал хороший эффект в значимом уменьшении симптомов этого нарушения и количества дней с менструальной болью по сравнению с исходным уровнем [24].

Обильные менструальные кровотечения

ОМК, или меноррагия, представляют собой чрезмерную менструальную кровопотерю (не менее 80 мл за менструальный цикл) длительностью более 7 дней, влияющую на физическое, эмоциональное, социальное и материальное качество жизни женщины. Обильное менструальное кровотечение является распространенным состоянием, которое затрагивает 20–30% пациенток репродуктивного возраста.

Следует отметить, что в настоящее время ЭВ/ДНГ является контрацептивом выбора для лечения ОМК. Заключение было основано на выводах двух двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ у женщин с обильными и/или длительными менструальными кровотечениями без органической патологии.

Результаты исследований показали, что объем менструальной кровопотери через 6 месяцев лечения снизился на 88% в группе тех, кто получал ЭВ/ЛНГ, по сравнению с 24% в группе, в которой давали плацебо. Снижение кровопотери отмечалось уже при первом кровотечении отмены в группе ЭВ/ДНГ. После семи циклов применения ЭВ/ЛНГ и плацебо эффективность препарата составила 63,6%, тогда как в группе с плацебо — 11,9% у ($p < 0,001$) [25].

Обычно используемые методы лечения ОМК включают применение ЛНГ ВМК, транексамовой кислоты, КОК на основе ЭЭ, пероральных прогестинов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС).

В двух РКИ, проведенных в США и Канаде, оценивалось качество жизни женщин с обильными менструальными кровотечениями, которым назначалось лечение ЭВ/ДНГ [26]. Полученные данные позволили сделать вывод, что применение ЭВ/ДНГ приводит к значимому улучшению состояния пациенток и положительно влияет на качество их жизни.

Преимущества укороченного безгормонального интервала

Естественные изменения гормонов, возникающие во время овуляторного менструального цикла, иногда влекут за собой некоторые патологические симптомы, такие как болезненность молочных желез, вздутие живота, отеки, головные боли, дисменорея, тазовая боль, изменение настроения и др. Подобные же проявления могут возникать и при приеме КОК. Они интерпретируются как побочные эффекты, характерные для многих схем контрацепции. Некоторые женщины, принимающие КОК с циклическим 21/7-дневным режимом, испытывают вышеописанные симптомы во время безгормонального интервала, что является результатом колебаний уровня эстрогена во время БГИ. Соответственно, устранение или уменьшение БГИ может снизить частоту и/или тяжесть этих проявлений.

Влияние 26/2-дневного динамического режима дозирования ЭВ/ДНГ на уменьшение тяжести симптомов, связанных с отменой гормонов, оценивали в двух РКИ (HARMONY I и II). Сравнение проводилось с КОК, применяемыми в 21/7-дневном режиме.

Результаты этих многоцентровых двойных слепых исследований показали, что ЭВ/ДНГ обеспечивает более выраженное снижение частоты и интенсивности головной и тазовой болей во время БГИ, чем 21/7-дневные режимы с трехфазным контрацептивом (ЭЭ/норгестимат) и КОК, содержащими ЭЭ/ЛНГ, у женщин в возрасте 18–50 лет [27].

В итоге был сделан вывод, что ЭВ/ДНГ может быть хорошим вариантом для пациенток, которые испытывают патологические симптомы, связанные с отменой гормонов, при применении традиционных КОК в 21/7-дневном режиме. Динамический режим дозирования (26/2-дневный) с укороченным БГИ обеспечивает стабильные уровни E2 на протяжении 28-дневного цикла, в том числе при безгормональном интервале, что является значимым преимуществом ЭВ/ДНГ.

Менструальная мигрень

Лежащие в основе развития мигрени механизмы до конца неизвестны. Наиболее вероятными считаются сосудистая и нейрогенная теория возникновения мигрени. Механизм развития мигрени, ассоциированной с менструацией, связывают со снижением уровня эстрогенов в организме.

Известно, что у женщин, использующих КОК в классическом режиме 21/7, менструальная мигрень чаще встречается во время безгормонального интервала. Падение концентрации эстрогена в крови в 7-дневный БГИ может приводить к спазму сосудов и, соответственно, развитию болевого синдрома.

Эстрогены оказывают вазодилатирующее действие на сосуды, модулируя возбудимость нейронов посредством регуляции основных нейромедиаторов (серотонина, норэпинефрина, дофамина и эндорфина) и взаимодействуя с эндотелием сосудов головного мозга. Падение уровня эстрогена в 7-дневный БГИ при приеме КОК приводит к уменьшению концентрации серотонина, который способен повышать порог болевой чувствительности и тем самым защищать человека от болевых ощущений и негативных эмоций. Это может объяснять возникновение головной боли в БГИ.

В проспективном пилотном исследовании с участием 32 женщин с мигренью, связанной с менстру-

ацией, было показано, что шесть циклов ЭВ/ДНГ значительно снижали количество приступов этого заболевания и используемых анальгетиков по сравнению с исходным уровнем. Выяснилось, что применение ЭВ/ДНГ положительно повлияло на частоту приступов мигрени у этой группы женщин.

Следует иметь в виду, что пациенткам с головной болью в анамнезе рекомендуется соблюдать осторожность в отношении применения любых КОК. Необходимо четкое диагностическое различие между обычной головной болью и мигренью с аурой или без нее. Всемирная организация здравоохранения относят мигрень с аурой к абсолютным противопоказаниям к применению КОК из-за повышенного риска инсульта у этой группы женщин [28]. При отсутствии ауры, выбирая метод контрацепции, следует учитывать другие индивидуальные факторы риска.

Сексуальная функция и качество жизни

Считается, что пероральные контрацептивы не улучшают сексуальную функцию, за исключением уменьшения риска беременности. Однако известно, что комбинированные пероральные средства, содержащие прогестины с антиандрогенной активностью, такие как диеногест, теоретически могут быть связаны со снижением либидо. Это может являться причиной того, что возникает необходимость переводить женщин с сопутствующей сексуальной дисфункцией на оральные контрацептивы, в состав которых входят прогестины с андрогенной активностью, такие как левоноргестрел [29].

Наблюдательное исследование с участием 57 сексуально активных здоровых женщин показало, что ЭВ/ДНГ улучшает качество жизни и оказывает положительное влияние на сексуальность в течение шести циклов применения [30].

Результаты многоцентрового двойного слепого РКИ, в котором сравнивали влияние применения в течение шести циклов ЭВ/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ на сексуальную функцию у 276 пациенток с сексуальной дисфункцией, показали хорошую эффективность ЭВ/ДНГ. На основании функционального индекса сексуальной активности (FSFI) было продемонстрировано улучшение сексуальной функции у женщин, получавших ЭВ/ДНГ и ЭЭ/ЛНГ, без существенных различий между группами. Параметры эффективности этого индекса в равной степени улучшились при приеме обоих КОК. Эти результаты свидетельствуют о том, что ЭВ/ДНГ не оказывает отрицательного влияния на сексуальную функцию [31].

Выводы

Комбинированный оральный контрацептив, содержащий эстрадиола валерат / диеногест, — инновационное противозачаточное средство. Обладает высоким профилем безопасности, эффективности и приемлемости, хорошей комплаентностью и переносимостью.

Препарат имеет ряд преференций, которые дают возможность рекомендовать его различным группам женщин. Средство является хорошей альтернативой для пациенток, испытывающих патологические симптомы (т. н. абстинентный синдром) в безгормональный период, что обусловлено инновационным режимом дозирования. Антиандрогенный эффект ЭВ/ДНГ позволяет применять его у женщин с гиперандрогенией. Препарат можно с успехом назначать женщинам различного возраста, в том числе позднего репродуктивного и в перименопаузе, особенно в ситуациях, требующих контроля продолжительности и обильности менструальных выделений, что обусловлено воздействием средства на эндометрий и обосновывает возможность его использования при лечении ОМК.

Литература/References

1. Контрацепция ВОЗ. URL: https://www.who.int/ru/health-topics/contraception.
2. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 5th ed. 2015.
3. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Контрацепция у женщин репродуктивного возраста. Учебное пособие. М.: Бином, 2019. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A. et al. Contraception in Women of Reproductive Age. Textbook. Moscow: Binom, 2019. (In Russ.)].
4. Сухих Г.Т., Серова В.Н. Тактика врача акушера-гинеколога. Практическое руководство в двух частях. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 320 с. [Sukhikh G.T., Serova V.N. Tactics of obstetrician-gynecologist. Practical guide in two parts. Moscow: GEOTAR-Media, 2020. 320 p. (In Russ.)].
5. Бриггс П., Ковач Г., Гиллбод Д. Контрацепция от менархе до менопаузы. М.: МЕДпресс-информ, 2015. 352 с. [Briggs P., Kovacs G., Gillbod D. Contraception from menarche to menopause. Moscow: MEDpress-inform, 2015. 352 p. (In Russ.)].
6. Коннолли А., Бриттон А. Женское здоровье. Руководство для врачей первичного звена. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 504 с. [Connolly A., Britton A. Women's health. A guide for primary care physicians. Moscow: MEDpress-inform, 2018. 504 p. (In Russ.)].
7. FSRH Guideline Combined Hormonal Contraception. Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare. 2019
8. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. 4-е издание. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 464 с. [Prilepskaya V.N. Guide to Contraception. 4th edition. Moscow: MEDpress-inform, 2017. 464 p. (In Russ.)].
9. Серов В.Н., Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Радзинский В.Е. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии. 3-е издание, переработанное и дополненное. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016: 885–894. [Serov V.N., Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Radzinsky V.E. Guidelines for outpatient polyclinic care in obstetrics and gynecology. Third edition revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media, 2016: 885–894. (In Russ.)].
10. Veljković M., Veljković S. The risk of breast cervical, endometrial and ovarian cancer in oral contraceptive users. Med. Pregl. 2010; 63 (9–10): 657–661.
11. Сухих Г.Т., Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. и др. Контрацепция у женщин репродуктивного возраста.

Учебное пособие. М.: Бином, 2019. 116 с. [Sukhikh G.T., Prilepskaya V.N., Mezhevitinova E.A. et al. Contraception in Women of Reproductive Age. Textbook. Moscow: Binom, 2019. 116 p. (In Russ.)].

12. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. Int. J. Endocrinol. Metab. 2013; 11 (1): 41–47.

13. Palacios S., Wildt L., Parke S., Machlitt A. et al. Efficacy and safety of a novel oral contraceptive based on oestradiol (oestradiol valerate / dienogest): a Phase III trial. Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2010; 149 (1): 57–62.

14. Nelson A., Parke S., Mellinger U. et al. Efficacy and safety of a combined oral contraceptive containing estradiol valerate/ dienogest: results from a clinical study conducted in North America. J. Women's Health (Larchmt). 2014; 23 (3): 204–210.

15. Dinger J., Minh T.D., Heinemann K. Impact of estrogen type on cardiovascular safety of combined oral contraceptives. Comparative Study Contraception. 2016; 94 (4): 328–39.

16. Macìas G., Merki-Feld G.S., Parke S. et al. Effects of a combined oral contraceptive containing oestradiol valerate / dienogest on hormone withdrawal-associated symptoms: results from the multicentre, randomised, double-blind, active-controlled HARMONY II study. J. Obstet. Gynaecol. 2013; 33 (6): 591–6.

17. Briggs P., Serrani M., Vogtländer K., Parke S. Continuation rates, bleeding profile acceptability, and satisfaction of women using an oral contraceptive pill containing estradiol valerate and dienogest versus a progestogen-only pill after switching from an ethinylestradiol-containing pill in a real-life setting: results of the CONTENT study. Int. J. Womens Health. 2016; 8: 477–487.

18. Heavy menstrual bleeding. Division of blood disorders, National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities, Centers for Disease Control and Prevention. URL: https://www.cdc.gov/ncbddd/women/menorrhagia.html/.

19. Fast facts for your health: menorrhagia. National Women's Health Resource Center (NWHRC), Washington, D.C. URL: http://www.healthywomen.org.

20. Fraser I.S., Römer T., Parke S. et al. Effective treatment of heavy and/or prolonged menstrual bleeding with an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest: a randomized, double-blind Phase III trial. Hum. Reprod. 2011; 26 (10): 2698–2708.

21. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U. et al. Effective treatment of heavy menstrual bleeding with estradiol valerate and dienogest: a randomized controlled trial. Obstet. Gynecol. 2011; 117 (4): 777–787.

22. Jensen J.T., Parke S., Mellinger U. et al. Hormone withdrawal-associated symptoms: comparison of oestradiol valerate/ dienogest versus ethinylestradiol/norgestimate. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2013; 18 (4): 274–283.

23. Wasiak R., Filonenko A., Vanness D.J. et al. Impact of estradiol valerate / dienogest on work productivity and activities of daily living in women with heavy menstrual bleeding. J. Women's Health (Larchmt). 2013; 22 (4): 378–384.

24. Petraglia F., Parke S., Serrani M. et al. Estradiol valerate plus dienogest versus ethinylestradiol plus levonorgestrel for the treatment of primary dysmenorrhea. Int. J. Gynaecol. Obstet. 2014; 125 (3): 270–274.

25. Agren U.M., Anttila M., Mäenpää-Liukko K. et al. Effects of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17β-oestradiol in comparison to one containing levonorgestrel and ethinylestradiol on markers of endocrine function. Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. 2011; 16 (6): 458–467.

26. 26. Di Carlo C., Gargano V., Sparice S. et al. Effects of an oral contraceptive containing estradiol valerate and dienogest on circulating androgen levels and acne in young patients with PCOS: an observational preliminary study. Gynecol. Endocrinol. 2013; 29 (12): 1048–1050.

27. Raps M., Rosendaal F., Ballieux B. et al. Resistance to APC and SHBG levels during use of a four-phasic oral contraceptive containing dienogest and estradiol valerate: a randomized controlled trial. J. Thromb. Haemost. 2013; 11 (5): 855–861.

28. Endrikat J., Parke S., Trummer D. et al. Pituitary, ovarian and additional contraceptive effects of an estradiol-based combined oral contraceptive: results of a randomized, open-label study. Contraception. 2013; 87 (2): 227–234.

29. Caruso S., Agnello C., Romano M. et al. Preliminary study on the effect of four-phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. J. Sex. Med. 2011; 8 (10): 2841–2850.

30. Davis S.R., Bitzer J., Giraldi A. et al. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. J. Sex. Med. 2013; 10 (12): 3069–3079.

31. Yu Q., Huang Z., Ren M. et al. Contraceptive efficacy and safety of estradiol valerate / dienogest in a healthy female population: a multicenter, open-label, uncontrolled Phase III study. Int. J. Womens Health. 2018; 10: 257–266.

Вклад авторов. В.Н. Прилепская, Э.Р. Довлетханова: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. V.N. Prilepskaya, E.R. Dovletkhanova: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 07.02.2022.
Принята к публикации: 15.03.2022.
Article received: 07.02.2022.
Accepted for publication: 15.03.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Прилепская Вера Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая научно-поликлиническим отделением*.
Довлетханова Эльмира Робертовна, к.м.н, старший научный сотрудник научно-поликлинического отделения*.
* ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.
Телефон: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Prilepskaya Vera Nikolaevna, MD, PhD, Professor, Head of the Scientific-Polyclinic Department*.
Dovletkhanova Elmira Robertovna, PhD, Senior Researcher of the Scientific-Polyclinic Department*.
* FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 4, Oparina street, Moscow, Russian Federation, 117997.
Phone: +7 (495) 433-27-72. E-mail: info@oparina4.ru.

XXIII Всероссийский научно-образовательный форум Мать и Дитя

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

УЧАСТИЕ БЕСПЛАТНОЕ, ТРЕБУЕТСЯ РЕГИСТРАЦИЯ!

В рамках форума:

Конгресс
«Лабораторные технологии в репродуктивной медицине и неонатологии: от науки к практике» (ЛАБРиН – 2022)

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

Национальный научно-образовательный эхографический конгресс
«Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии – сложные вопросы и пути их решения»

Конференция Лиги акушерок России

XXIV Международная специализированная выставка оборудования, лекарственных препаратов по акушерству, гинекологии и неонатологии
Охрана здоровья матери и ребенка – 2022

Организаторы:

Министерство здравоохранения Российской Федерации

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России

Российское общество акушеров-гинекологов

Лига акушерок России

Руководитель форума «Мать и Дитя»

Сухих Г.Т.
Академик РАН, профессор, д.м.н.
Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России

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

Конгресс-оператор: ООО «МЕДИ Экспо» | +7 (495) 721-88-66 | expo@mediexpo.ru |

МЕДИ Экспо

Участие в научной программе
Баранов Игорь Иванович
+7 (495) 438-94-92
i_baranov@oparina4.ru

Менеджер проекта
Светлана Ранская
+7 (495) 721-88-66 (108)
+7 (926) 610-23-74
svetlana@mediexpo.ru

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

Аккредитация СМИ
Ирина Пронина
+7 (495) 721-88-66 (125)
+7 (926) 611-23-59
pr@mediexpo.ru

УДК 616-097:618.177-089.888.11

Медико-психологические аспекты ВИЧ-инфекции во вспомогательных репродуктивных технологиях

В.Н. Кузьмин, д.м.н., профессор

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. В статье рассмотрены проблемы оказания помощи женщинам с ВИЧ-инфекцией. Описаны возможности восстановления репродуктивного потенциала у семейных пар, имеющих это заболевание, с использованием вспомогательных репродуктивных технологий. Приводятся особенности оказания медицинской помощи дискордантным семейным парам в современной медицине.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: БЕСПЛОДИЕ, ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ, ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Кузьмин В.Н. Медико-психологические аспекты ВИЧ-инфекции во вспомогательных репродуктивных технологиях. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 54—59.

UDC 616-097:618.177-089.888.11

Medical and Psychological Aspects of HIV Infection in Assisted Reproductive Technologies

V.N. Kuzmin

FSBEI HE «Moscow State Medical and Dental University named after A.I. Evdokimov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. The article considers the problems of assistance to women with HIV infection. It describes the possibilities of restoration of reproductive potential in married couples having the disease using assisted reproductive technologies. The peculiarities of medical care to discordant couples in modern medicine are described.

KEYWORDS: INFERTILITY, HIV INFECTION, ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

FOR CITATION: Kuzmin V.N. Medical and psychological aspects of HIV infection in assisted reproductive technologies. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 54—59.

Введение

Развитие современных репродуктивных технологий в наше время расширяет возможности применения целого ряда методов лечения бесплодия у женщин при различных недугах. При использовании этих способов наряду с проблемами гормонального, генетического уровня встают вопросы о вероятности прохождения процедуры ЭКО пациентками с различными инфекционными заболеваниями [1, 2]. С 1996 года совершенствование методов высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) привело к значительному увеличению продолжительности и улучшению качества жизни людей с ВИЧ или СПИДом, по крайней мере в странах, где широкодоступна ВААРТ [3, 4, 5]. На сегодняшний день ВИЧ-инфекцию можно считать хронической, однако поддающейся лечению болезнью [6]. Такой пересмотр взглядов на это заболевание подарил многим ВИЧ-инфицированным женщинам и мужчинам надежду вести полноценный образ жизни, включая возможность составления таких планов на будущее, об исполнении которых они не могли раньше даже мечтать. К ним относится и планирование семьи [7]. В настоящее время можно свести к минимуму риск заражения неинфицированного партнера в дискордантных парах и рождения инфицированного ребенка. Успехи, достигнутые в сфере снижения вероятности внутриутробной передачи ВИЧ, способствовали укреплению положительного отношения к плановой беременности у серопозитивных женщин. Во многих европейских странах уже преодолены этические и юридические разногласия по данному вопросу [8, 9].

Пара, в которой хотя бы один из партнеров ВИЧ-инфицирован, теоретически может реализовать свое

желание иметь детей разными способами. К ним относятся зачатие ребенка при незащищенном половом акте, использование различных методов искусственного оплодотворения, инсеминация донорской спермой или усыновление. Как правило, семейную пару стараются отговорить от проведения незащищенного полового акта. Важнее всего — профилактика заражения неинфицированного партнера и будущего ребенка [10, 11].

Вероятность передачи ВИЧ при каждом незащищенном гетеросексуальном половом акте составляет либо 1/1 000 (от мужчины к женщине), либо меньше 1/1 000 (от женщины к мужчине) [12]. Такие величины едва ли могут служить весомым аргументом при консультировании конкретной пары. Вероятность передачи ВИЧ многократно повышается на фоне высокой вирусной нагрузки или при наличии других заболеваний, передающихся половым путем. Вирусная нагрузка в сперме или выделениях половых путей не всегда пропорциональна соответствующей нагрузке в плазме крови. И ВИЧ может обнаруживаться в сперме даже в случаях, когда вирусная нагрузка в плазме крови ниже определяемого уровня [13]. Другими словами, пару следует отговаривать от проведения незащищенных половых актов. И даже в том случае, если она аргументирует их безопасность тем, что у инфицированного партнера вирусная нагрузка не определяется. Обязательное использование презервативов снижает риск передачи ВИЧ в гетеросексуальных парах на 85% [14]. Отказ от применения средств контрацепции во время овуляции был предложен как один из возможных методов зачатия для дискордантных пар. У 4% использовавших для зачатия незащищенные половые акты в наиболее благоприятное для этого время произошло заражение партнера [15]. Несмотря на то что инфицирование обнаружилось только у тех, кто сообщил о нерегулярном использовании презервативов в остальные периоды (не являющиеся благоприятными для зачатия), имеющиеся данные не могут подтвердить безопасность указанного метода [16].

Для некоторых пар альтернативным безопасным способом может стать инсеминация донорской спермой. Однако вследствие нормативных ограничений данная услуга предоставляется очень малым количеством медицинских учреждений. Например, в Великобритании нет ограничений на инсеминацию донорской спермой, в то время как в Германии такой возможностью могут воспользоваться далеко не все. Кроме того, большинство пар хотят, чтобы их ребенок был генетически родным для обоих родителей. Усыновление во многих государствах представляет собой лишь теоретический выход из ситуации, поскольку наличие ВИЧ-инфекции у одного из супругов, как правило, затрудняет данную процедуру, а в некоторых странах делает ее абсолютно невозможной (например, в Германии).

Для сведения к минимуму риска передачи ВИЧ рекомендуются следующие методы зачатия:

• если женщина ВИЧ-инфицирована, то она может самостоятельно ввести сперму партнера во влагалище или прибегнуть к другим методам искусственного оплодотворения;

• если ВИЧ-инфицирован мужчина, то следует провести искусственное оплодотворение партнерши предварительно очищенной от ВИЧ спермой.

В некоторых (в основном европейских) странах возможность искусственного оплодотворения начали предоставлять дискордантным парам только в последние несколько лет. Сейчас право ВИЧ-инфицированных на эту услугу было законодательно закреплено во Франции. Равные возможности использования методов искусственного оплодотворения ВИЧ-инфицированными мужчинами и женщинами признаны в большинстве таких стран, но не во всех.

Безопасность применения очищенной спермы

Технология очищения спермы ВИЧ-инфицированных мужчин перед инсеминацией неинфицированных партнерш была описана в Италии. Первые такие процедуры проводились в Италии (1989) и в Германии (1991). К середине 2003 года было сделано более 4 500 инсеминаций отмытыми живыми сперматозоидами с применением различных методик искусственного оплодотворения. Такой процедуре (в том числе неоднократно) подверглись свыше 1 800 пар. В результате родились более 500 детей. При этом в медицинских учреждениях, строго соблюдавших технологию очистки и тестирования спермы на ВИЧ перед проведением искусственного оплодотворения, не было зарегистрировано ни одного случая сероконверсии [17, 18].

Выделяют три основные составляющие нативного эякулята — сперматозоиды, спермоплазму и сопутствующие ядерные клетки. Из семенной жидкости был выделен вирус, а встроенная ДНК ВИЧ обнаруживалась в таких клетках и даже в неподвижных сперматозоидах. На основании результатов нескольких исследований сделан вывод, что жизнеспособные и подвижные сперматозоиды, как правило, не несут в себе ВИЧ.

Подвижные сперматозоиды можно выделить из эякулята стандартизованными методами. После отделения от спермоплазмы и сопутствующих клеток их промывают дважды жидкой питательной средой, а затем помещают в свежую питательную и инкубируют в течение 20–60 минут. За это время подвижные сперматозоиды всплывают на поверхность среды, верхний слой которой (супернатант) забирают для проведения оплодотворения. Чтобы убедиться в отсутствии вирусных частиц в супернатанте, его проверяют на наличие нуклеиновой кислоты ВИЧ, используя высокочувствительные методы. У наиболее высокочувствительных из них порог чувствительности составляет 10 копий/мл. Поскольку теоретически не исключено, что содержание ВИЧ в супернатанте ниже порога чувствительности, метод очищения спермы в настоящее время рассматривается как высокоэффективный способ снижения риска передачи ВИЧ до минимального, но не как полностью безопасный.

Большинство европейских медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения дискордантным парам, входят в сеть CREATHE (European Network of Centres Providing Reproductive Assistance to Couples with Sexually Transmitted Infections — европейская сеть

медицинских учреждений, предоставляющих услуги искусственного оплодотворения парам, страдающим инфекциями, передающимися половым путем). Это позволяет объединить усилия по повышению эффективности и безопасности таких методик, а также вести общую базу данных. Есть серьезные основания надеяться, что вскоре будет накоплен достаточный клинический опыт по искусственному оплодотворению очищенной спермой, подтверждающий безопасность и надежность данного способа [19].

Консультирование перед зачатием

Во время первичного консультирования следует не только предоставить подробную информацию обо всех доступных методах оплодотворения, диагностическом обследовании перед процедурой, показаниях и благоприятных условиях для ее проведения, но также уделить достаточно внимания психосоциальным проблемам пары. Очень важно обсудить семейное финансовое положение, необходимость социальной поддержки со стороны остальных членов семьи или друзей, поговорить о планах и перспективах дальнейшей семейной жизни, в том числе о том, что произойдет в случае потери трудоспособности или смерти одного из супругов. Рекомендуется во время беседы проявлять сочувствие, заботу и понимание, поскольку демонстрация сомнений в отношении прав или желания пары иметь детей может нанести психологическую травму. Во многих случаях необходимо напоминать супругам о риске передачи ВИЧ при незащищенном половом акте не только во время их обращения по репродуктивным вопросам, но и каждый раз при разговоре с ними. Если к оказанию помощи ВИЧ-инфицированным не привлечены профессиональные службы психологической помощи, рекомендуется наладить сотрудничество с организациями, предоставляющими услуги консультирования таких пациентов, а также с группами самопомощи.

В ходе консультации следует рассказать о различных проблемах, которые могут выявиться при диагностическом обследовании или в процессе проведения процедуры искусственного оплодотворения, а также о путях их решения. Кроме того, необходимо обсудить все сомнения и опасения, возникающие у пары. Например, многие боятся, что результаты обследования покажут невозможность иметь детей. Если инфицирован мужчина, то паре следует знать, что риск передачи ВИЧ-инфекции может быть сведен к минимуму, но не исключен полностью. Инфицированную женщину нужно информировать о риске вертикальной передачи ВИЧ и необходимых мерах ее профилактики. В любом случае пару следует предупредить о том, что даже при использовании самых современных методик искусственного оплодотворения наступление беременности гарантировать невозможно.

ВИЧ-инфекция у мужчины

После принятия решения о зачатии ребенка с помощью искусственного оплодотворения пара должна пройти комплексное обследование на предмет сохранности репродуктивных функций и наличия инфекционных заболеваний. Врачу, направившему пациентов на данную процедуру, следует также предоставить информацию о течении ВИЧ-инфекции у мужчины. Необходимо исключить ВИЧ у партнерши. В некоторых случаях перед проведением процедуры оплодотворения паре следует сначала излечиться от инфекций половых путей.

В **табл. 1** перечислены обследования в соответствии с германскими рекомендациями по предоставлению услуг искусственного оплодотворения ВИЧ-дискордантным парам.

После отделения живых сперматозоидов и тестирования полученной взвеси на ВИЧ можно применить любую из трех методик (в зависимости от состояния репродуктивного здоровья пары): внутриматочную инсеминацию (ВМИ), экстракорпоральное оплодотворение обычным методом (ЭКО) или путем введения сперматозоида в цитоплазму яйцеклетки (ИКСИ) с последующим переносом эмбриона в полость матки. Согласно рекомендациям, принятым в Германии, при выборе способа следует учитывать результаты гинекологического и андрологического обследований, а также предпочтения супругов. Было установлено, что вероятность успеха ВМИ снижается, если отмытые сперматозоиды подвергались замораживанию (криоконсервации). Замораживать их приходится в тех учреждениях, где нет возможности быстро получить результаты ПЦР на ВИЧ образца отмытой взвеси сперматозоидов, поэтому нельзя выполнить инсеминацию в день забора спермы. Это обстоятельство в сочетании с тем, что у некоторых ВИЧ-инфицированных мужчин страдает качество спермы, приводит в ряде случаев к рекомендации ЭКО или ИКСИ.

Пару необходимо предупредить о ряде важных обстоятельств.

• Отмывание сперматозоидов с последующей проверкой на ВИЧ в значительной степени снижает риск инфицирования, но не исключают его полностью. Однако, судя по результатам недавно проведенных исследований, такая вероятность существует только теоретически и не может быть оценена в процентах.

• На фоне проведения искусственного оплодотворения исключительно важно пользоваться презервативами. Инфицирование женщины на раннем сроке беременности повышает риск передачи ВИЧ ребенку.

• Большинство пар, обращающихся в медицинские учреждения Европы за услугами искусственного оплодотворения, должны оплачивать их сами. Стоимость зависит от применяемого метода и составляет от 500 до 5 000 евро за одну попытку. Исключением является Франция, где парам предоставляются данные услуги бесплатно. В Германии медицинские страховые компании могут взять на себя часть расходов, но не обязаны это делать.

• Даже применение самых сложных методик искусственного оплодотворения не гарантирует эффективный результат.

По окончании успешной процедуры женщину и ее ребенка наблюдают в течение 6–12 месяцев после родов (в зависимости от медицинского учреждения), регулярно определяя их ВИЧ-статус.

Таблица 1. Обследование перед проведением искусственного оплодотворения
Table 1. Pre-fertilization exams

Общее **Common**	**Подробный медицинский и психосоциальный анамнез** **Detailed medical and psychosocial history**
Обследование женщины Examination of a woman	Гинекологический осмотр, ультразвуковое исследование, исследование проходимости труб, измерение базальной температуры. При необходимости — эндокринологическое обследование, мазок шейки матки для цитологического и микробиологического исследования (Великобритания: 2–5 измерений уровня ФСГ/ЛГ и прогестерона в середине лютеиновой фазы для установления способности к зачатию). Серологическое исследование (на краснуху, токсоплазмоз, сифилис, цитомегаловирусную инфекцию, гепатиты B и C) Gynecological examination, ultrasound, examination of tubal patency, measurement of basal temperature. If necessary, endocrinological examination, cervical smear for cytological and microbiological examination (UK: 2–5 FSH/LH and progesterone measurements in the middle of the luteal phase to determine the ability to conceive). Serological testing (for rubella, toxoplasmosis, syphilis, cytomegalovirus, hepatitis B and C)
Обследование для определения степени тяжести ВИЧ-инфекции Examination to determine the severity of HIV infection	Симптомы ВИЧ-инфекции и заболеваний, осложняющих ее течение. Уровень глюкозы в крови, АЛТ, АСТ, ГГТ, полный клинический анализ крови. Высокочувствительная ПЦР на ВИЧ, уровни лимфоцитов CD4 и CD8. Определение антител к ВИЧ у партнера Symptoms of HIV infection and diseases that complicate its course. Blood glucose levels, GPT, GOT, GGT, complete clinical blood count. Highly sensitive PCR for HIV, CD4 and CD8 lymphocyte levels. Determination of HIV antibodies in the partner
Обследование мужчины Examination of a man	Спермограмма, посев спермы. Обследование мужчины. Серологическое исследование (на гепатиты B и C) Spermogram, semen culture. Examination of the man. Serologic examination (for hepatitis B and C)

ВИЧ-инфекция у женщины

ВИЧ-положительные женщины, у которых нет нарушений репродуктивной функции, могут зачать ребенка при помощи введения спермы партнера в половые пути. Согласно клиническим стандартам, принятым в Германии, паре рекомендуется пройти обследование на предмет сохранности репродуктивной функции и прочие исследования, перечисленные в **табл. 1** (как и дискордантной паре, в которой инфицирован мужчина). В некоторых случаях может потребоваться стимуляция яичников. При ее проведении необходимо высококвалифицированное наблюдение, чтобы исключить наступление многоплодной беременности.

Очень важно точно установить момент овуляции (например, с помощью ультразвукового исследования или экспресс-анализов мочи на ЛГ). Простой и недорогой способ выяснить, являются ли циклы овуляторными, который подходит женщинам с регулярным менструальным циклом, заключается в ежедневном измерении базальной температуры в течение трех месяцев перед первой попыткой зачатия с помощью введения спермы.

В день овуляции пары могут или провести защищенный половой акт, используя презерватив без спермицидной смазки, и затем ввести эякулят во влагалище, или получить сперму при помощи мастурбации, а ввести ее во влагалище шприцем без иглы (либо надеть на шейку матки колпачок со спермой). Так можно избежать постороннего вмешательства в процесс зачатия. Не рекомендуется проводить более двух инсеминаций в течение одного цикла, поскольку количество подвижных сперматозоидов с каждой последующей попыткой обычно уменьшается. Кроме того, пара может испытывать психологический дискомфорт, обусловленный чрезмерным количеством попыток зачатия.

После года безуспешных самостоятельных попыток забеременеть партнерам необходимо пройти обследование на предмет репродуктивных нарушений и определения показаний к применению методов искусственного оплодотворения.

Нарушения репродуктивной функции

Предварительные данные, недавно полученные из нескольких медицинских учреждений, свидетельствуют о том, что у ВИЧ-положительных женщин, по-видимому, чаще встречаются нарушения репродуктивной функции, чем у ВИЧ-отрицательных, принадлежащих к тем же возрастным группам. В не-

которых случаях пациентки могут зачать только путем искусственного оплодотворения. В зависимости от состояния репродуктивного здоровья супругов методами выбора являются ЭКО и ИКСИ.

Многие медицинские учреждения Европы предоставляют услуги искусственного оплодотворения в случаях, когда в паре инфицирован мужчина. Но ВИЧ-положительная женщина далеко не везде может иметь такую возможность.

По данным, недавно полученным из Страсбурга, в течение 30 месяцев в местную программу оказания услуг искусственного оплодотворения было включено 48 ВИЧ-положительных пациенток, из которых у 22 выявлены нарушения репродуктивной функции. За это время у 9 из них после проведения данных процедур наступила беременность; родились шестеро детей [20]. Услуги искусственного оплодотворения ВИЧ-положительным женщинам предоставляются в Бельгии, Франции, Германии, Великобритании, Испании.

ВИЧ-инфекция у обоих партнеров

Все больше ВИЧ-конкордантных пар (оба партнера инфицированы ВИЧ) обращаются за консультированием по репродуктивным вопросам. В некоторых медицинских учреждениях им также предоставляются услуги искусственного оплодотворения. Одним из способов зачатия служит проведение незащищенных половых актов в моменты, наиболее благоприятные для этого, однако до сих пор ведутся споры об опасности передачи мутантных штаммов вирусов, устойчивых к лекарственным препаратам, от одного партнера другому. Таким пациентам следует предложить консультирование перед зачатием и диагностическое обследование в том же объеме, что и ВИЧ-дискордантным парам. Перед зачатием супругам надлежит пройти тщательное обследование у лечащего врача — специалиста по ВИЧ-инфекции, который должен составить подробный отчет о состоянии их здоровья.

Психосоциальные аспекты

• Опыт консультирования по репродуктивным вопросам, накопленный более чем за десятилетие, свидетельствует о важности предоставления парам профессиональной психосоциальной поддержки до, во время и после искусственного оплодотворения.

• Примерно каждая третья пара отказывается от намерения родить ребенка после обстоятельной беседы. Одобрение консультантом желания стать родителями, предоставление партнерам возможности обсудить глубинные предпосылки, лежащие в основе стремления к деторождению, и сопереживание по поводу сложившейся психосоциальной ситуации способствуют тому, что пациенты смогут в процессе консультирования осознать наличие различных препятствий к осуществлению своих замыслов, а также сумеют построить планы на будущее с учетом того, что их замыслы по каким-либо причинам могут не осуществиться.

• Неудачи на пути к исполнению своей мечты (например, несколько безуспешных попыток искусственного оплодотворения или случаев невынашивания) вызывают разочарование и чувство безысходности. Пары, вынужденные в одиночку справляться со своими трудностями, иногда прибегают к зачатию методом незащищенного полового акта, отказываясь от дальнейших медицинских вмешательств. В зависимости от отношения партнеров к риску заражения, такое решение может быть как тщательно запланированным, так и спонтанным, отчаянным.

• Наличие психических расстройств у одного или обоих партнеров (т. е. злоупотребление психоактивными веществами, психозы) может служить показанием к тому, чтобы отложить проведение искусственного оплодотворения. В таких случаях необходимо обращение к специалисту для установления диагноза и дальнейшего наблюдения.

• Часто случается так, что при проведении медицинского и психосоциального консультирования партнерам, иммигрировавшим в страну, их желанию стать родителями не придается должного значения. Наличие языкового барьера, сложности при общении, незнание культурных особенностей и неприятие «чуждого» образа жизни вызывают у пар ощущения дискриминации, отчуждения, беспомощности и отчаяния.

Выводы

Для многих гетеросексуальных пар рождение ребенка свидетельствует о наличии полноценных супружеских отношений, дает возможность уверенно смотреть в будущее. Это в равной степени относится к парам, в которых один или оба партнера инфицированы ВИЧ.

Парам, в которых мужчина серопозитивен, а женщина не инфицирована ВИЧ, не следует рисковать здоровьем партнерши или отказываться от желания иметь детей. Результаты научных исследований, полученные за последнее десятилетие, и испытаний во всех европейских программах показали, что применение специальных методик отделения сперматозоидов от остальных фракций спермы, содержащих вирус, с последующим использованием различных способов искусственного оплодотворения практически не сопровождается риском инфицирования женщины.

Учитывая возможности снижения вероятности передачи ВИЧ от матери ребенку до 2% и ниже, помощь ВИЧ-инфицированным пациенткам в осуществлении их желания испытать радость материнства становится все более доступной. Либо путем самостоятельного введения спермы партнера в половые пути, либо с использованием методов искусственного оплодотворения (в зависимости от состояния репродуктивного здоровья пары) ВИЧ-инфицированные партнерши могут зачать, не подвергая риску своего неинфицированного партнера. Тем не менее равные права ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин на зачатие ребенка соблюдаются не во всех европейских странах. В некоторых медицинских учреждениях ВИЧ-инфицированные пациентки и пары, в которых оба партнера инфицированы ВИЧ, до сих пор получают отказ в предоставлении услуг искусственного оплодотворения.

Литература/References

1. Белозеров Е.С., Змушко Е.И. ВИЧ-инфекция. 2-е изд. СПб.: Питер, 2003. 368 с. [Belozerov E.S., Zmushko E.I. HIV-infection. 2nd ed. St. Petersburg: Peter, 2003. 368 p. (In Russ.)].
2. Рокштро Ю., Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции. М., 2012. 720 с. [Rockstroh Yu., Hoffman K. Treatment of HIV infection. M., 2012. 720 p. (In Russ.)].
3. Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П. и др. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. М.: ГРАНАТ, 2013. 696 с. [Bartlett J., Redfield R., Pham P., et al. Clinical aspects of HIV infection. M.: GRANATE, 2013. 696 p. (In Russ.)].
4. Либман Г., Макадон Х.Дж. ВИЧ-инфекция. В кн.: Мазус А.И., Бессараб Т.П., ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 656 с. [Libman G., Macadon H.J. HIV infection. In book: Mazus A.I., ed. Bessarab T.P., ed. Moscow: GEOTAR-Media, 2012. 656 p. (In Russ.)].
5. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral Pregnancy Registry International Interim Report for 1 January 1989 through 31 January 2014. Wilmington, NC: Registry Coordinating Center, 2014. URL: www.apregistry.com.
6. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД: Национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 528 с. [Pokrovsky V.V., HIV Infection and AIDS: National Guide. Brief edition. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 528 p. (In Russ.)].
7. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. Лекции по инфекционным болезням. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ОАО Медицина. 2007. 1032 с. [Yushchuk N.D., Vengerov Yu.Ya. Lectures on infectious diseases. 3rd ed., revised and extended. Moscow.: OJSC Medicine. 2007. 1032 p. (In Russ.)].
8. Покровский В.В., Юрин О.Г., Кравченко А.В. и др. Протоколы диспансерного наблюдения и лечения больных ВИЧ-инфекцией. Национальное научное общество инфекционистов. Эпидемиол. инфекц. болезни. Актуальные вопросы. 2012; 6: 48. [Pokrovsky V., Yurin O.G., Kravchenko A.V. et al. Protocols of Medical Observation and Treatment of Patients with HIV-Infection. National Scientific Society of Infectious Diseases. Epidemiol. Infectious Diseases. Current Iissues. 2012; 6: 48. (In Russ.)].
9. European Guidelines for treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 6.1. November 2013. URL: http://europeanaidsclinicalsociety.org/.
10. Рахманова А.Г. ВИЧ-инфекция (клиника и лечение). СПб.: СПИД, секс, здоровье, 2000. 367 с. [Rakhmanova A.G. HIV-infection (clinic and treatment). Saint Petersburg: AIDS, Sex, Health, 2000. 367 p. (In Russ.)].
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 19.12.2003 № 606 «Об утверждении инструкции по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку и образца информированного согласия на проведение химиопрофилактики ВИЧ». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of December 19, 2003 № 606 «On approval of instruction on the prevention of mother-to-child transmission of HIV-infection and a sample of informed consent to chemoprophylaxis of HIV». (In Russ.)].
12. Rockstroh H. HIV Testing. HIV. 2010.
13. Беляков Н.А., Рахманова А.Г. Вирус иммунодефицита человека — медицина. 2-е изд. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2011. 655 с. [Belyakov N.A., Rakhmanova A.G. Human immunodeficiency virus — medicine. 2rd ed. Saint Petersburg: Baltic Medical Educational Center, 2011. 655 p. (In Russ.)].
14. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. URL: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
15. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health and Human Services.
16. Бобкова М.Р. Иммунитет и ВИЧ-инфекция (популярные лекции). М.: Олимпия Пресс, 2006. 240 с. [Bobkova M.R. Immunity and HIV infection (popular lectures). Moscow.: Olympia Press, 2006. 240 p. (In Russ.)].
17. Виноградова Е.Н., Волкова Г.В., Грандилевская И.В. и др. ВИЧ/СПИД и дети (для медицинских и социальных работников). В кн.: Рахманова А.Г., ред. СПб: ВВМ, 2006. 359 с. [Vinogradova Ye.N., Volkova G.V., Grandilevskaya I.V. et al. HIV/AIDS and children (for medical and social workers). In book: Rakhmanova A.G., ed. Saint Petersburg: VVM, 2006. 359 p. (In Russ.)].
18. Краснопольский В.И., Пронин А.Ю., Назаренко Т.А. и др. Возможности вспомогательных репродуктивных технологий для ВИЧ-дискордантных пар. Стратегии борьбы с ВИЧ/СПИДом в России. М., 2010: 80–82. [Krasnopolsky V.I., Pronin A.Y., Nazarenko T.A. et al. Possibilities of assisted reproductive technologies for HIV-discordant couples. Strategies of combating HIV/AIDS in Russia. M., 2010: 80–82. (In Russ.)].
19. Western Blots, Immunoblots and Line Immunoassays. Retroviral Testing and Quality Assurance. 2010; 10.
20. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents, DHHS, 2013.

Вклад автора. В.Н. Кузьмин: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contribution. V.N. Kuzmin: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 01.02.2022.
Принята к публикации: 03.03.2022.
Article received: 01.02.2022.
Accepted for publication: 03.03.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Кузьмин Владимир Николаевич, профессор, д.м.н., профессор кафедры репродуктивной медицины и хирургии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ. Президент Европейского общества по инфекционным заболеваниям в акушерстве и гинекологии (ESIDOG) в России. Адрес: 127473, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1.
Телефон: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

AUTHOR INFORMATION
Kuzmin Vladimir Nikolaevich, Professor, MD, PhD, Professor of the Department of Reproductive Medicine and Surgery, Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, Ministry of Health of the Russian Federation. President of the European Society for Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology (ESIDOG) in Russia. Address: 127473, Moscow, 20, Delegatskaya Str., bld. 1. Phone: +7 (495) 609-67-00. E-mail: msmsu@msmsu.ru.

24–26 МАЯ

МВЦ «КРОКУС ЭКСПО»,
3 ПАВИЛЬОН, 4 ЭТАЖ, 20 ЗАЛ

XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ
НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

МЕДИЦИНСКАЯ ДИАГНОСТИКА 2022

Регистрация и подробная информация на сайте mediexpo.ru

В РАМКАХ ФОРУМА

XVI Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»

11-й Московский международный курс под эгидой ISUOG и РАСУДМ «Актуальные вопросы ультразвуковой диагностики в медицине матери и плода»

XV Юбилейная научно-практическая конференция интервенционных онкорадиологов

XIV Всероссийская научно-практическая конференция «Функциональная диагностика – 2022»

XIV Международная специализированная выставка оборудования, техники, фармпрепаратов для диагностики заболеваний человека «МедФармДиагностика – 2022»

ОРГАНИЗАТОРЫ

- ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)
- ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения города Москвы»
- ФГБУ «Российский научный центр рентгенорадиологии» Минздрава России
- Российская ассоциация специалистов ультразвуковой диагностики в медицине
- Российское Общество Рентгенологов и Радиологов
- Общество интервенционных онкорадиологов
- Российская ассоциация маммологов
- АНО «Национальный конгресс лучевых диагностов»
- Российская ассоциация специалистов функциональной диагностики

По вопросам участия в научной программе
Организационный комитет национального конгресса лучевых диагностов и терапевтов «Радиология – 2022»
ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Кафедра лучевой диагностики и терапии
radiolog@inbox.ru
+7 (499) 248-77-91, +7 (499) 248-75-07

Секретарь конференции «Функциональная диагностика – 2022»
Анна Плясункова
+7 (925) 857-28-16

Менеджер проекта
Светлана Ранская
svetlana@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 108)
+7 (926) 610-23-74

Участие компаний в выставке «МедФармДиагностика – 2022»
Анна Романова
romanova@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 109)
+7 (926) 612-48-79

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

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

Аккредитация СМИ
Ольга Еремеева
pr@mediexpo.ru
+7 (495) 721-88-66 (доб. 125)
+7 (926) 611-23-59

Конгресс-оператор ООО «МЕДИ Экспо»

МЕДИ Экспо

УДК 616.62-008.22:615.849.19

Эффективность применения Nd:YAG-лазера (неодимового) при лечении пациенток со стрессовым недержанием мочи

М.О. Рамазанова[1], И.А. Аполихина[1, 2], д.м.н, профессор

[1] ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства здравоохранения РФ, г. Москва, Россия

РЕЗЮМЕ. Данная работа представляет собой клиническое наблюдение и описание опыта применения Nd:YAG-лазера для лечения пациентки со стрессовым недержанием мочи (СНМ), опущением стенок влагалища 1-й степени, несостоятельностью мышц тазового дна (НМТД) и сексуальной дисфункцией. Женщине были проведены три процедуры воздействия неодимовым лазером с интервалом один месяц. После этого у пациентки отмечается хороший клинический эффект в коррекции недержания мочи, НМТД и сексуальной дисфункции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: НЕОДИМОВЫЙ ЛАЗЕР, ND:YAG-ЛАЗЕР, ОПУЩЕНИЕ СТЕНОК ВЛАГАЛИЩА, СЕКСУАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ, СИНДРОМ РЕЛАКСАЦИИ ВЛАГАЛИЩА, СТРЕССОВОЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ (СНМ), НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЬ МЫШЦ ТАЗОВОГО ДНА

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Рамазанова М.О., Аполихина И.А. Эффективность применения Nd:YAG-лазера (неодимового) при лечении пациенток со стрессовым недержанием мочи. Медицинский оппонент. 2022; 2 (18): 61—64.

UDC 616.62-008.22:615.849.19

Efficacy of the Nd:YAG Laser (Neodymium Laser) in the Treatment of Patients with Stress Urinary Incontinence

M.O. Ramazanova[1], I.A. Apolikhina[1, 2]

[1] FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia
[2] First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

SUMMARY. This paper presents the clinical observation and experience of using the Nd:YAG laser to treat a patient with stress urinary incontinence (SUI), grade 1 colpoptosis, pelvic floor dysfunction (PFD) and sexual dysfunction. A woman underwent three procedures with a neodymium laser at an interval of one month. Since then, the patient has had a good clinical effect in the correction of urinary incontinence, PFD and sexual dysfunction.

KEYWORDS: NEODYMIUM LASER, ND:YAG LASER, COLPOPTOSIS, SEXUAL DYSFUNCTION, VAGINAL RELAXATION SYNDROME, STRESS URINARY INCONTINENCE (SUI), PELVIC FLOOR DISFUNCTION

FOR CITATION: Ramazanova M.O., Apolikhina I.A. Efficacy of the Nd:YAG laser (neodymium laser) in the treatment of patients with stress urinary incontinence. Meditsinskiy opponent = Medical Opponent. 2022; 2 (18): 61—64.

Введение

Актуальность проблемы недержания мочи у женщин обусловлена высоким распространением и частотой рецидивов после оперативного лечения [1]. Распространенность заболевания в России и в других странах мира составляет около 30%, а в старшей возрастной группе достигает 50% [2].

СНМ — это состояние непроизвольной потери мочи, связанное с деятельностью, вызывающей повышение внутрибрюшного давления, — например, с кашлем, чиханием и подъемом тяжести. Основными его причинами, обусловленными изменениями коллагеновых и эластиновых волокон, считаются влагалищные роды, менопауза, ожирение, врожденная дисплазия соединительной ткани и хирургические вмешательства. Эти процессы приводят к потере эластичности и несостоятельности мышц тазового дна. В результате женщины могут испытывать снижение чувствительности и стрессовое недержание мочи. Синдром релаксации влагалища и СНМ существенно снижают все аспекты качества жизни пациенток. Очевидно, что современные женщины не желают мириться с этим [3].

Хирургическое лечение больных со стрессовым недержанием мочи проводят уже более 130 лет. В настоящее время предложено свыше 200 различных видов операций, но ни один из них не дает 100%-ный результат [4, 5]. При этом количество рецидивов как недержания мочи, так и опущения стенок влагалища с течением времени увеличивается.

Нарушение структуры соединительной ткани имеет прямую связь с развитием СНМ и пролапсом тазовых органов [6, 7, 8].

Безусловно, непосредственная стимуляция образования коллагеновых волокон является перспективным методом лечения стрессового недержания мочи. В настоящее время все большую популярность приобретают неинвазивные методы, в частности лазерные технологии, оказывающие непосредственное влияние на коллагеновые волокна вульвы и влагалища. К одному из таких способов относится процедура воздействия неодимовым лазером, успешно используемая в косметологии, стоматологии, хирургии, урологии, а также и в гинекологии [9].

Применение лазерных технологий в сфере гинекологии и урогинекологии в настоящее время становится все более востребованным и является достижением современной медицины. Лазер (в зависимости от длины волны) воздействует на различные структуры кожи и слизистой, способные поглощать лазерное излучение [10].

До недавнего времени традиционными для гинекологии были устройства с длиной волны 2 940 нм (Er:YAG) и 10 600 нм (CO_2) [11].

При смене длины волны лазерного излучения реализуется принципиально новый метод лечения.

В 2017 году именно в России впервые в мире применили неодимовый лазер в гинекологии. Российская компания «МеЛСиТек» предложила специальный длинный пакетный импульс Magic Gyno, который реализуется с помощью лазерных систем Magic Gyno и Magic Max.

Неодимовый лазер (Nd:YAG) относится к группе твердотельных устройств. Основными хромофорами при воздействии Nd:YAG с длиной волны 1 064 нм являются оксигемоглобин и дезоксигемоглобин микроциркуляторного русла, вода, а также белковые структуры стенки влагалища (эластин и коллаген) [12, 13, 14].

Механизм действия Nd:YAG-лазера основан на фототермическом эффекте. Он вызывает изменения в тканях, приводящие к накоплению микроповреждений белковых структур стенки влагалища (эластина и коллагена). Результатом является мощная стимуляция неоколлагенеза и неоангиогенеза [15]. Также развивается активная реакция микроциркуляторного русла с частичным его разрушением и, как следствие, с открытием резервных капилляров, существенным улучшением микроциркуляции в обрабатываемой зоне.

Благодаря вышеперечисленным эффектам происходит реконструкция стенок влагалища, восстановление коллагенового каркаса, а также улучшение кровоснабжения и восстановление рецепторов половых органов [15].

В настоящее время неодимовый лазер нашел свое применение при широком спектре гинекологических проблем, в частности при генитоуринарном менопаузальном синдроме, опущении стенок влагалища I–II степени, стрессовом недержания мочи, синдроме релаксации влагалища, сексуальных дисфункциях, предоперационной подготовке слизистой оболочки влагалища и послеоперационной реабилитации, послеродовом восстановлении.

Пациенты и методы

В июне 2021 года пациентка У. в возрасте 52 лет обратилась в отделение эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России с жалобами на эпизоды потери мочи при кашле, чихании и физической нагрузке, на дискомфорт во время полового акта (снижение чувствительности, попадание воздуха во влагалище). Рост: 168 см. Вес: 67 кг. ИМТ: 23,7.

Из анамнеза: менопауза с 50 лет. В 2002 году — первые своевременные самопроизвольные роды. Без особенностей. Вес ребенка: 3 240 г. В 2008 году — вторые своевременные самопроизвольные роды. Без особенностей. Вес ребенка — 3 600 г. Жалобы впервые появились в 2008 году после вторых самопроизвольных родов, постепенно они прогрессировали.

В ходе обследования были проведены pH-метрия влагалища, перинеометрия, анкетирование — визуально-аналоговая шкала (ВАШ), PISQ-12, FSFI.

Гинекологический статус: половая щель зияет. Кашлевая проба — положительная. Проба Вальсальвы — отрицательная. Имеется опущение стенок влагалища I степени, pH = 5,0.

Данные перинеометрии: среднее значение — 25,4 мм вод. ст. (слабые сокращения).

Диагноз: стрессовое недержание мочи; опущение стенок влагалища I степени. Несостоятельность мышц тазового дна.

Тактика лечения:

1) БОС-терапия на стационарном приборе № 10 с дальнейшим продолжением тренировок на портативном тренажере в домашних условиях;

2) ношение кубического пессария № 2;

Рисунок 1. Фотография до лечения

Figure 1. Photograph before treatment

3) воздействие неодимовым лазером на область влагалища и вульвы № 3 с интервалом один месяц.

Контроль проводимой терапии осуществлялся через один месяц после третьей процедуры с использованием неодимового лазера.

Результаты исследования и их обсуждение

После проведенного лечения пациентка отметила купирование эпизодов недержания мочи при кашле, чихании и физических нагрузках, а также улучшение качества сексуальной жизни.

Гинекологический статус: половая щель сомкнута; pH = 4,5. Кашлевая проба и проба Вальсальвы — отрицательные.

Данные перинеометрии: среднее значение — 42,3 мм вод. ст. (сокращения хорошей силы).

На основе данных анкетирования отмечается увеличение индекса женской сексуальной функции (FSFI): любрикации — на 26%, удовлетворенности — на 47%, влечения — на 18%, повышение оргазма — на 32%.

По ВАШ: частота недержания мочи снизилась с 5 до 1 балла.

Согласно данным опросника PISQ-12, показатель сексуальной функции увеличился на 30%.

Все процедуры воздействия неодимовым лазером хорошо переносились пациенткой. Не было зарегистрировано побочных эффектов и нежелательных явлений во время лечения и после него. Достигнутый клинический эффект сохраняется у пациентки в течение 6 месяцев после окончания лечебных процедур. Проводится дальнейшее динамическое наблюдение.

Таким образом, результаты нашего собственного клинического опыта демонстрируют эффективность и безопасность воздействия неодимового лазера для лечения стрессового недержания мочи, опущения стенок влагалища I степени, несостоятельности мышц тазового дна и сексуальной дисфункции.

В настоящее время продолжается накопление клинического материала и опыта для всесторонней оценки данного метода, его ближайших и отдаленных результатов и обоснования применения.

Выводы

Можно полагать, что воздействие неодимовым лазером является новым и перспективным методом лечения при стрессовом недержании мочи, сексуальных дисфункциях, обусловленных синдромом релаксации влагалища и зиянием половой щели.

Данный способ требует проведения дальнейших рандомизированных контролируемых исследований, но, несмотря на это, мы можем использовать его в гинекологической практике.

Рисунок 2. Фотография через один месяц после третьей процедуры воздействия Nd:YAG-лазером

Figure 2. Photograph one month after the third Nd:YAG laser procedure

Литература/References

1. Пушкарь Д. Ю., Гумин Л.М. Тазовые расстройства у женщин. М., 2006. 256 с. [Pushkar D.Y., Gumin L.M. Pelvic disorders in women. M., 2006. 256 p. (In Russ.)].
2. Лоран О.Б. Эпидемиология, этимология, патогенез, диагностика недержания мочи. Материалы пленума правления Российского общества урологов. М., 2001: 21–41. [Loran O.B. Epidemiology, etymology, pathogenesis, diagnosis of urinary incontinence. Materials of the Plenum of the Board of the Russian Society of Urologists. M., 2001: 21–41. (In Russ.)].
3. Неймарк А.И., Раздорская М.В., Гервальд В.Я. и др. Анализ результатов оперативного лечения женщин с недержанием мочи: морфологические аспекты. Акушерство, гинекология и перинатология. 2012; 4: 13–17. [Neumark A.I., Razdorskaya M.V., Gervald V.Ya. et al. Analysis of the results of surgical treatment of women with urinary incontinence: morphological aspects. Obstetrics, Gynecology and Perinatology. 2012; 4: 13–17. (In Russ.)].
4. Айламазян Э.К., Беженарь В.Ф., Савицкий Г.А. и др. Алгоритмы диагностики и хирургического лечения больных с недержанием мочи. Акушерство и гинекология. 2007; 1: 34–39. [Aylamazyan E.K., Bezhenar V.F., Savitsky G.A. et al. Diagnostic and surgical treatment algorithms for patients with urinary incontinence. Obstetrics and Gynecology. 2007; 1: 34–39. (In Russ.)].
5. Лоран О.Б. Современные методы лечения недержания мочи и пролапса органов малого таза. Пособие для врачей. М., 2006. 44 с. [Loran O.B. Modern methods of treatment of urinary incontinence and pelvic prolapse. Manual for physicians. M., 2006. 44 p. (In Russ.)].
6. Буянова С.Н., Савельев С.В., Петрова В.Д. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи. Российский вестник акушера-гинеколога. 2005; 5: 15–18. [Buyanova S.N., Saveliev S.V., Petrova V.D. The role of connective tissue dysplasia in the pathogenesis of genital prolapse and urinary incontinence. The Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist. 2005; 5: 15–18. (In Russ.)].
7. Лоран О.Б. Синякова Л.А., Шишло В.К. и др. Клеточные изменения в парауретральной зоне экспериментальных животных при воздействии геля коллост. Урология. 2012; 3: 19–22. [Loran O.B. Sinyakova L.A., Shishlo V.K., et al. Cellular changes in the paraurethral zone of experimental animals under the influence of Collost gel. Urology. 2012; 3: 19–22. (In Russ.)].
8. Смольнова Т.Ю., Буянова С.Н., Савельева С.В. и др. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий. Урология. 2001; 2: 25–30. [Smolnova T.Y., Buyanova S.N., Savelyeva S.V., et al. Connective tissue dysplasia as one of the possible causes of urinary incontinence in women with genital prolapse. Urology. 2001; 2: 25–30. (In Russ.)].
9. Аполихина И.А., Малышкина Д.А., Бычкова А.Е. и др. Применение неодимового лазера в практике акушера-гинеколога. Акушерство и гинекология. 2021; 1: 194–199. [Apolikhina I.A., Malyshkina D.A., Bychkova A.E., et al. The use of a neodymium laser in the practice of an obstetrician-gynecologist. Obstetrics and Gynecology. 2021; 1: 194–199. (In Russ.)].
10. Белоусова И.М. Из истории создания лазеров. Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. 2014; 2 (90): 1–16. [Belousova I.M. From the History of Laser Creation. Scientific and Technical Bulletin of Information Technologies, Mechanics and Optics. 2014; 2 (90): 1–16. (In Russ.)].
11. Аполихина И.А., Куликов И.А., Горбунова Е.А. Лазерные технологии — мировые лидеры в эстетической гинекологии. Гинекология. 2018; 3 (4): 79–84. [Apolikhina I.A., Kulikov I.A., Gorbunova E.A. Laser technologies — world leaders in aesthetic gynecology. Gynecology. 2018; 3 (4): 79-84. (In Russ.)].
12. Куликов И.А., Аполихина И.А., Спокойный Л.Б. Возможности применения неодимового лазера (Nd:YAG) в гинекологии. Метаморфозы. 2019; 26: 26–31. [Kulikov I.A., Apolikhina I.A., Spokoiny L.B. Possibilities of application of the neodymium laser (Nd:YAG) in gynecology. Metamorphosis. 2019; 26: 26–31. (In Russ.)].
13. Jacques S.L. Optical properties of biological tissues: a review. Physics in Medicine & Biology. 2013; 58 (11): R37.
14. Sekar S.K.V., Beh J.S., Farina A. et al. Broadband diffuse optical characterization of elastin for biomedical applications. Biophysical chemistry. 2017; 229: 130–134.
15. Талыбова А.П., Стенько А.Г. Эффективность комбинированного применения неодимового (1 064 нм) лазера и фракционного фототермолиза в коррекции гормонально-зависимых атрофических рубцов. Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017; 4: 117–181. [Talybova A.P., Stenko A.G. Efficiency of combined application of neodymium (1,064 nm) laser and fractional photothermolysis in correction of hormone-dependent atrophic scars. Physiotherapy, Balneology and Rehabilitation. 2017; 4: 117–181. (In Russ.)].

Вклад авторов. М.О. Рамазанова, И.А. Аполихина: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи, статистический анализ полученных данных, написание текста рукописи.
Authors contributions. M.O. Ramazanova, I.A. Apolikhina: developing of research design, obtaining data for analysis, reviewing publications on the topic of the article, statistical analysis of the obtained data, article writing.
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.
Статья поступила: 15.02.2022.
Принята к публикации: 21.03.2022.
Article received: 15.02.2022.
Accepted for publication: 21.03.2022.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ
Аполихина Инна Анатольевна, д.м.н., профессор, руководитель отделения эстетической гинекологии и реабилитации ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ*. Профессор кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» (Сеченовский университет) Министерства РФ. ORCID: 0000-0002-4581-6295.
Рамазанова Марина Османовна, врач — акушер-гинеколог, аспирант*.
*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения РФ. Адрес: 117997, г. Москва, ул. Академика Опарина, д. 4. Телефон: +7 (495) 531-44-44.E-mail: secretariat@oparina4.ru.

AUTHORS INFORMATION
Apolikhina Inna Anatolievna, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Aesthetic Gynecology and Rehabilitation of National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov*. Professor of the Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductology, Institute of Professional Education, First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov (Sechenov University), Ministry of Health of the Russian Federation. ORCID: 0000-0002-4581-6295.
Ramazanova Marina Osmanovna, Obstetrician-gynecologist, postgraduate student*.
* FSBI «National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov», Ministry of Health of the Russian Federation. Address: 117997, Moscow, 4, Akademika Oparina St. Phone: +7 (495) 531-44-44. E-mail: secretariat@oparina4.ru.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ ФИРН М

отпуск без рецепта

ГРИППФЕРОН®

КАПЛИ И СПРЕЙ НАЗАЛЬНЫЕ

интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный

- Экстренная профилактика и лечение ОРВИ и гриппа у детей с первых дней жизни и взрослых, включая беременных
- Интраназальное применение рекомбинантного интерферона альфа-2b рекомендовано Минздравом России для экстренной профилактики и лечения ОРВИ (в т.ч. коронавирусной инфекции COVID-19) и гриппа у взрослых и детей

Рег. уд. № P N 000089/01
Рег. уд. № ЛП-001503

ИНТЕРФЕРОН + АЦИКЛОВИР = ДВОЙНОЙ УДАР ПО ГЕРПЕСУ!

отпуск без рецепта

ГЕРПФЕРОН®

МАЗЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

интерферон альфа-2b + ацикловир + лидокаин

- Лечение первичных и рецидивирующих герпетических поражений кожи и слизистых оболочек
- Лечение генитального и опоясывающего герпеса
- Снижение зуда и болевых ощущений

Рег. уд. P N 003324/01

отпуск по рецепту

ВАГИФЕРОН®

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

интерферон альфа-2b + метронидазол + флуконазол

- Лечение бактериального вагиноза
- Лечение бактериальных (неспецифических) вагинитов
- Лечение вагинитов, вызванных смешанной инфекцией (трихомонады, гарднереллы, дрожжеподобные грибы, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, микоплазма, уреаплазма)

Рег. уд. ЛП-001339

отпуск по рецепту

ВАГИСЕПТ®

СУППОЗИТОРИИ ВАГИНАЛЬНЫЕ

метронидазол + флуконазол

- Лечение бактериального вагиноза
- Лечение бактериальных (неспецифических) вагинитов
- Лечение вагинитов различной этиологии (трихомонады, дрожжеподобные грибы, гарднереллы)

Рег. уд. ЛП-001331

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ ФИРН М www.firnm.ru

РЕКЛАМА

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

Наша задача –
ребенок должен родиться не только живым, но и здоровым!

Новая медицинская технология надзора за функциональным состоянием плода во время беременности

В соответствии с Приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н "Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю акушерство и гинекология» рекомендовано оснащение учреждений всех уровней, оказывающих акушерские услуги, данным прибором для ранней и точной оценки функционального состояния плода во время беременности.

Принимая во внимание «Рекомендации по надзору за состоянием плода у беременных и рожениц в условиях инфицирования COVID-19», наличие приборов-анализаторов стало особенно актуально, так как они дают возможность отменить или отложить амбулаторные посещения беременной. Женщина может самостоятельно или с помощью медицинского сотрудника провести регистрацию ритма сердечной деятельности (ЧСС) плода вне лечебного учреждения и передать результаты в виртуальный кабинет лечащего врача или врача консультанта.

АДМП-02

— малогабаритный скрининговый прибор для точной и быстрой оценки функционального состояния плода

Анализатор допплеровский сердечно-сосудистой деятельности матери и плода малогабаритный АДМП

Приборы АДМП-02 и программное обеспечение «БЭБИ» не имеют аналогов в мире, превосходят простотой и эффективностью применения все существующие приборы для наблюдения за состоянием плода во время беременности.

Линейка приборов АДМП-02, обладает широким спектром функций - от присущих простому фетальному (звуковому) допплеру до монитора с аналитикой сердечного ритма плода и возможностью дистанционного наблюдения беременных (трансляция результатов обследования по сетям ИНТЕРНЕТ).

Широкое применение прибора в акушерской практике, в комплексе с другими методами обеспечит:

✓ уменьшение перинатальных потерь за счет новой технологии надзора за плодом во время беременности;

✓ увеличение доли рождения здоровых детей за счет раннего выявления плодов с нарушением сердечного ритма;

✓ снижение вероятности совершения врачебной ошибки в оценке функционального состояния плода и частоты судебных разбирательств.

✓ Программное обеспечение анализирует записанную последовательность ЧСС плода и выдает основные характеристики сердечного ритма: базальную ЧСС, вариабельность за время исследования; сравнивает их со значениями референсного интервала и выводит результаты на индикатор. Уникальность АДМП в цветовой индикации. Трехцветный индикатор (зеленый, оранжевый, красный) визуально помогает в течение очень короткого времени принять правильной решение.

Анализатор допплеровский сердечно-сосудистой деятельности матери и плода малогабаритный **АДМП-02 имеет регистрационное удостоверение РФ №ФСР 7011/10878 от 25.05.2011г.**

ВХОДИТ В СТАНДАРТ ОБЯЗАТЕЛЬНОГО ОСНАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ УЧРЕЖДЕНИЙ

ЭВЕНТУС EVENTUS

121596, г. Москва, ул. Говорова, д.16, корпус 6, оф. 300
Тел.: 8 (495) 290-59-61
E-mail: MonicaAN24@mail.ru
Web: www.MonicaAN24.ru