

научно-практический рецензируемый журнал

# главный <sup>+</sup> ВРАЧ

№2 (83) 2022

ЮГА РОССИИ

WWW.AKVAREL2002.RU

ЖУРНАЛ  
ВАК


**Enterogel®**  
**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

Enterogel®  
Паста для приема внутрь, 225 г.  
Рег. № Р N003719/02

ВИРУСЫ  
 ТОКСИНЫ  
 АЛЛЕРГЕНЫ  
 ПОХМЕЛЬЕ  
 ВРЕДНЫЕ ВЕЩЕСТВА  
 БАКТЕРИИ





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

АКУШЕРСТВО · ГИНЕКОЛОГИЯ · ПЕДИАТРИЯ · ОНКОЛОГИЯ  
ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ · ЛОР · ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Аппарат автоматический для аэрозольной дезинфекции

# АЭРО-ДЕЗ-«КРОНТ»

Инструкция по применению разработана совместно с ФБУН НИИДезинфектологии Роспотребнадзора



ВРЕМЯ

3

МИНУТЫ

ОБРАБОТКИ

ОБЪЁМ

60

М<sup>3</sup>

ПОМЕЩЕНИЯ

КОЛИЧЕСТВО

180

МЛ

ДЕЗСРЕДСТВА<sup>1</sup>

Аэрозольный метод, согласно МР 3.5.1.0103-15, применяется для обеззараживания **ОДНОВРЕМЕННО воздуха и поверхностей** в ОПЕРАЦИОННЫХ БЛОКАХ и помещениях всех категорий медицинских организаций в качестве **ОСНОВНОГО/ВСПОМОГАТЕЛЬНОГО** или альтернативного метода дезинфекции.

Аппарат создает стабильный аэрозоль (частицы 10÷30 мкм) дезсредства<sup>1</sup>, например H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, что оказывает наибольший дезинфицирующий эффект с целью уничтожения патогенной флоры – бактерий (включая микобактерию туберкулеза), вирусов (включая КОРОНАВИРУС), грибов, плесени.

Варианты обработки различных помещений:

| Норма расхода дезсредства <sup>1</sup> | Объём помещения   |                    |                    |
|--|-------------------|--------------------|--------------------|
|  | 60 м <sup>3</sup> | 130 м <sup>3</sup> | 300 м <sup>3</sup> |
| 3 мл/м <sup>3</sup>                    | 3 мин             | 7 мин              | 15 мин             |
| 6 мл/м <sup>3</sup>                    | 6 мин             | 14 мин             | 30 мин             |
| 12 мл/м <sup>3</sup>                   | 12 мин            | 26 мин             |                    |

<sup>1</sup> Дезинфицирующие средства:

- перекись водорода 6% (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) – после обработки полностью распадается на кислород O<sub>2</sub> и воду H<sub>2</sub>O;
- любые дезсредства, зарегистрированные и разрешенные к применению в РФ, с подтвержденной эффективностью в режимах аэрозольной дезинфекции по воздуху и поверхностям.

<sup>2</sup> **Принудительная** циркуляция воздуха, создаваемая встроенным вентилятором, повышает эффективность обработки помещения.

АЭРО-ДЕЗ-«КРОНТ»  
Регистрационное удостоверение  
№ РЗН 2020/9655

30 ЛЕТ  
НА РЫНКЕ

Лидер технологий дезинфекции в России

АО «КРОНТ-М»: +7 (495) 500-48-84; <https://kront.com>

Подробная информация на сайте:



Принудительная циркуляция воздуха в помещении<sup>2</sup>

## АППАРАТЫ ДЛЯ НАДЕВАНИЯ БАХИЛ

**Лечите с комфортом в чистых кабинетах!**

В 4 раза быстрее, чем в ручную, не нужно нагибаться



### CLASSIC

- ✓ Экономит пространство, не требует электропитания
- ✓ Объем кассеты – 110 бахил
- ✓ Удобен в использовании, бесшумен
- ✓ Возможность легкой ручной переноски



### COMFORT

- ✓ Автономен – не требует электропитания
- ✓ Поручни для дополнительного комфорта
- ✓ Объем кассеты – 220 бахил
- ✓ Окно для легкого контроля рабочего объема заполненной кассеты
- ✓ Замена кассеты в течение нескольких секунд



### FAVORIT

- ✓ Аппарат механический, не требует электропитания
- ✓ Удобство загрузки кассет
- ✓ Замена кассеты в течение нескольких секунд
- ✓ Прост и надежен в использовании
- ✓ Объем кассеты – 100 бахил



### MINI

- ✓ Аппарат механический
- ✓ Пленочный аппарат
- ✓ Не требует электропитания
- ✓ Компактен
- ✓ Очень экономичен



### CLASSIC MINI

- ✓ Аппарат механический
- ✓ Экономит пространство
- ✓ Не требует электропитания
- ✓ Прост в использовании
- ✓ Объем кассеты – 50 бахил

**16** · Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР  
**СОЧИ – СЕНТЯБРЬ**  
7-10 сентября 2022 года «Репродуктивный потенциал России:  
версии и контраверсии»

ОЧНО + ОНЛАЙН  
**CONNEXIO**

— congress space by StatusPraesens —



# С низкотемпературный | многофункциональный стерилизатор озонный «Орион»

модели: СК-16л | СК-36л | СК-40л | **СК-85л** | СК-250л



## Экспресс-дезинфекция и экспресс-стерилизация:

хирургического инструмента,  
эндоскопических инструментов, в том числе содержащих оптические детали,  
ортопедо-травматологического инструмента, а также оборудования;  
термонеустойчивых медизделий – эндопротезов, катетеров, трубок наркозных и т.д.



### Модель «Орион» СК-85

- рабочий объем: 85 л
- длительность цикла стерилизации: 45 мин
- температура в рабочем отсеке (max): 45°C
- внутренние размеры камеры (Ш/В/Г): 70x35x35 см
- энергопотребление: 70 Вт
- вес: 28 кг

- низкотемпературный режим;
- короткая экспозиция;
- мобильность;
- максимальная безопасность для медперсонала;
- низкое энергопотребление (70 Вт);

- стерилизация оптических деталей, изделий из полимеров и стекла;
- не требует аэрации, не обладает токсичностью;
- щадящее воздействие на инструмент;
- прозрачность камеры.



**Орион-Си**

Москва, ул. Орджоникидзе, 11



+7 (495) 222 22 74, 227 74 75

[www.orion-si.ru](http://www.orion-si.ru) [www.orion-si.com](http://www.orion-si.com)

e-mail: [orionsi@yandex.ru](mailto:orionsi@yandex.ru)

Регистрационное Удостоверение ФСР 2010/07143 от 06 марта 2017 года

Научно-практический  
рецензируемый журнал



«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ЮГА РОССИИ»

**Крылова О. В.** — учредитель и издатель,  
e-mail: Krylova@akvarel2002.ru

**Петров Ю. А.** — главный редактор, д.м.н., профессор  
ФГБОУ ВО РостГМУ; e-mail: Proshenko@akvarel2002.ru

**Редакционная коллегия:**

**Аврущая В. В.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

**Альникин А. Б.** — к.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ

**Бегайдарова Р. Х.** — д.м.н., профессор НАО «Медицинский  
университет Караганды», Республика Казахстан

**Беловолова Р. А.** — д.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ

**Боев И. В.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ

**Воробьев С. В.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

**Гаджибрагимов Д. А.** — министр здравоохранения  
Республики Дагестан

**Гандылян К. С.** — к.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ

**Гаража С. Н.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ

**Дмитриев М. Н.** — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО РостГМУ

**Долгалев А. А.** — д.м.н., доцент ФГБОУ ВО СтГМУ

**Енгибарян М. А.** — д.м.н., в.н.с. ФГБУ НМИЦ онкологии

**Караков К. Г.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ

**Карсанов А. М.** — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО СОГМА

**Кит О. И.** — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,  
ФГБУ НМИЦ онкологии

**Кокоев В. Г.** — начальник ФГКУ «1602 ВКГ» МО РФ

**Куценко И. И.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО КубГМУ

**Максюков С. Ю.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

**Маскин С. С.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО ВолгГМУ

**Моллаева Н. Р.** — д.м.н., ФГБОУ ВО ДГМУ

**Новгородский С. В.** — д.м.н., профессор, ГАУ РО СП

**Перескоков С. В.** — д.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ

**Пшеничная Н. Ю.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

**Реверчук И. В.** — д.м.н., профессор  
ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта

**Ремизов О. В.** — д.м.н., доцент ФГБОУ ВО СОГМА

**Росторгуев Э. Е.** — к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии

**Сагитова Г. Р.** — д.м.н., профессор

ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ

**Твердохлебова Т. И.** — д.м.н., ФБУН РостовНИИ МП  
Роспотребнадзора

**Филиппов Е. Ф.** — министр здравоохранения  
Краснодарского края

**Шавкута Г. В.** — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

**Шатова Ю. С.** — д.м.н., в.н.с. ФГБУ НМИЦ онкологии

**Шкурат Т. П.** — д.б.н., профессор ФГАОУ ВО ЮФУ

## СОДЕРЖАНИЕ

|  |    |
|--|----|
| Правила направления научных статей в редакцию<br>журнала «Главный врач Юга России» .....   | 4  |
| Эпидермальный некролиз<br>краниовертеброфациальной локализации при<br>тяжелых формах COVID-19.<br>Дифференциальная диагностика .....                         | 6  |
| Клинический случай энцефалопатии Вернике<br>в акушерской практике .....  | 10 |
| Профилактика гемолитической болезни у плода<br>и новорожденного .....  | 14 |
| Воспаление матки и репродуктивные нарушения<br>у женщин .....  | 17 |
| Влияние недостаточного йодного обеспечения<br>беременных на состояние их новорожденных .....   | 22 |
| Беременность и рак шейки матки .....   | 25 |
| Состояние репродуктивных органов женщины<br>при внутриматочной контрацепции .....  | 29 |
| Особенности течения беременности у женщин<br>с задержкой роста плода .....   | 33 |
| Современная энтеросорбция для профилактики<br>и лечения аллергических заболеваний .....  | 37 |
| Значение фетоплацентарной недостаточности<br>в формировании отсроченной манифестации<br>перинатальных поражений центральной нервной<br>системы у детей ..... | 44 |
| Структура низкорослости у детей Астраханской<br>области .....  | 47 |
| Мультидисциплинарный подход к лечению<br>хронических заболеваний глотки на фоне<br>одонтогенного верхнечелюстного синусита .....                             | 50 |
| COVID-19 у людей, живущих с ВИЧ, на юге России<br>в 2021 году .....  | 53 |

**Адрес редакции и издателя:**

344064, г. Ростов-на-Дону, пер. 3-й Холмистый, 8  
т./ф. +7-991-366-00-67, 8-918-524-77-07

[www.akvarel2002.ru](http://www.akvarel2002.ru), e-mail: [info@akvarel2002.ru](mailto:info@akvarel2002.ru)

Отпечатано в типографии «Лаки Пак», ИП Истратов С. В.  
г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 112а

Тираж 6000 экз. Заказ № 255

Подписано в печать 11.04.2022 г., дата выхода 15.04.2022 г.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций  
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-79423 от 27.11.2020 г.

Журнал входит в Перечень ВАК. Журнал входит в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на платформе eLibrary.ru.  
Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы.  
В соответствии со ст. 38 закона РФ «О рекламе» ответственность за содержание информации в рекламе несет рекламодатель.

Распространяется бесплатно по линии МЗ

# ПРАВИЛА НАПРАВЛЕНИЯ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ В РЕДАКЦИЮ ЖУРНАЛА «ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ЮГА РОССИИ»

**1. Направляемая для публикации статья должна содержать только оригинальный материал** (не менее 70% уникального текста, подтверждается справкой с сайта Антиплагиат <https://www.antiplagiat.ru/private>), отражающий результаты исследований автора, не опубликованный ранее и не направленный для рассмотрения в другие издания.

**2. Автор гарантирует правильность всех сведений о себе, отсутствие плагиата, надлежащее оформление всех заимствований текста, таблиц, схем, иллюстраций.** Плагиат может быть нарушением авторского и патентного законодательства, в качестве такого может повлечь за собой юридическую ответственность автора.

**3. Автор гарантирует наличие у него исключительных прав** на использование переданной редакции статьи. В случае нарушения данной гарантии и предъявления в связи с этим претензий к редакции автор самостоятельно и за свой счет обязуется урегулировать все претензии. Редакция не несет ответственности перед третьими лицами за нарушение данных автором гарантий.

**4. При обращении в редакцию с целью опубликования научной статьи автором должны быть представлены:**

**4.1. Авторский оригинал статьи в электронном виде.** Научная статья имеет четкую структуру и, как правило, состоит из следующих частей: название (заголовок); аннотация (отражает основное содержание работы, раскрывает актуальность и новизну исследуемой темы; рекомендуемый объем аннотации — 500–1000 печатных знаков); ключевые слова (5–6 терминов, отражающих специфику темы, объект и результаты исследования); введение; обзор литературы; основная часть (методология, результаты); выводы и дальнейшие перспективы исследования; список использованной литературы.

**4.2. Оформление статьи:** форматы doc, docx, html и xml; шрифт Times New Roman Cyr 12 пт; полуторный межстрочный интервал; без переносов в словах. В верхнем левом углу листа проставляется УДК (с помощью интернет-ресурса <http://teacode.com/online/udc/>). В тексте статьи должны содержаться ссылки на источники информации, обозначенные числами, заключенными в квадратные скобки; нумерация последовательная, по мере упоминания в тексте. Если ссылка на источник информации в статье упоминается неоднократно, то повторно в квадратных скобках указывается его номер из списка. В случае, когда ссылаются на различные материалы из одного источника, в квадратных скобках указывают еще и номера страниц. Ниже основного текста печатается заглавие «Список литературы» и помещается пронумерованный вручную (автонумерация недопустима) перечень источников в порядке ссылок по тексту (для оригинальной статьи — 5–15 источников, для научного обзора — до 50 источников) в соответствии

с действующими требованиями редакции к библиографическому описанию. Список литературы должен минимум на 70% состоять из работ, опубликованных за последние 10 лет, самоцитирование допустимо до 30%. В одном пункте перечня следует указывать только один источник информации. В список литературы не включаются источники, наличие которых невозможно проверить (материалы локальных конференций, сборники статей, методические рекомендации и др., не размещенные в сети интернет в свободном доступе). В конце библиографической ссылки на источник указывается DOI (при наличии).

**4.3. Иллюстративные материалы высылаются отдельными файлами в форматах tif, jpg.** Название рисунка ставится непосредственно под ним и не должно включаться в формат рисунка, в подписи под рисунком дается объяснение всех его элементов. Все диаграммы и схемы, включенные в текст статьи, также должны быть представлены отдельными файлами в тех форматах, в которых они были созданы.

**4.4. Статья может содержать таблицы и черно-белые схемы, выполненные в редакторе Word (Windows).** Применение объектов WordArt в схемах не рекомендуется. Ко всем иллюстративным и табличным материалам автором предоставляются подписи, которые включаются в файл с авторским текстом. Таблицы должны содержать только необходимые данные и представлять собой обобщенные и статистически обработанные материалы. Каждая таблица снабжается заголовком и вставляется в текст после абзаца с первой ссылкой на нее. Таблицы предоставляются в редактируемом формате.

**4.5. На последней странице статьи помещается авторская справка в формате doc, docx, содержащая следующие сведения об авторах:** фамилию, имя, отчество (полностью), ученую степень, ученое звание, должность, место работы (полное название, город), номер телефона (не публикуется), электронную почту. Отдельно необходимо указать контактный телефон и адрес электронной почты для оперативной связи. Если авторов несколько, следует указать, с кем из них вести переписку.

**4.6. Материалы на английском языке** — информация об авторах, название статьи, аннотация, ключевые слова.

**4.7. Сопроводительное письмо, подписанное совместно всеми авторами либо от каждого автора отдельно** (скан или фото), в котором обосновывается целесообразность опубликования данной статьи, с указанием тематики в соответствии с действующей номенклатурой научных специальностей (утв. приказом Министерства образования и науки РФ от 25.02.2009 № 59); аспиранты предоставляют на статью отзыв научного руководителя или рекомендацию доктора наук соответствующей специальности.

**Сопроводительное письмо должно включать следующий текст:**

*Настоящим письмом гарантируем, что опубликование научной статьи (название статьи, ФИО авторов) в журнале «Главный врач Юга России» не нарушает ничьих авторских прав. Автор (авторы) передает на неограниченный срок учредителю журнала неисключительные права на использование научной статьи путем размещения полнотекстовых версий в печатной и интернет-версиях журнала.*

*Автор (авторы) несет ответственность за неправомерное использование в научной статье объектов интеллектуальной собственности, объектов авторского права в полном объеме в соответствии с действующим законодательством РФ.*

*Автор (авторы) подтверждает, что направляемая статья нигде ранее не была опубликована, не направлялась и не будет направляться для опубликования в другие научные издания.*

*Автор (авторы) согласен с тем, что в случае выявления нарушений норм этики научных публикаций после издания статьи к ней может быть применена процедура ретракции.*

*Автор (авторы) согласен на обработку в соответствии со ст. 6 Федерального закона от 27.07.2006 №152-ФЗ «О персональных данных» своих персональных данных, а именно: фамилия, имя, отчество, ученая степень, ученое звание, должность, место (места) работы и/или обучения, контактная информация по месту работы и/или обучения, в целях опубликования представленной статьи в научном журнале.*

*Автор (авторы) гарантирует, что материалы направляемой статьи не содержат информацию, составляющую государственную, коммерческую или иную охраняемую законодательством РФ тайну, и несет самостоятельную ответственность за содержание подобной информации в статье.*

*Автор (авторы) согласен с правилами подготовки рукописи к изданию, утвержденными редакцией журнала «Главный врач Юга России», опубликованными и размещенными на официальном сайте журнала.*

**5. Редакционно-издательские услуги оплачиваются.**

**6. Направление статьи в редакцию для публикации означает согласие автора с приведенными выше требованиями.**

## ПРАВИЛА ПУБЛИКОВАНИЯ НАУЧНЫХ СТАТЕЙ В ЖУРНАЛЕ «ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ЮГА РОССИИ»

1. Решение о целесообразности публикации после рецензирования принимается редакцией. Редакция определяет, в каком номере журнала будет опубликована статья, о чем сообщается автору по электронной почте.
2. Перед публикацией статей, получивших положительные рецензии, авторам необходимо внести коррективы в тексты статей в случае указания на них рецензентов. Редакция оставляет за собой право внесения редакторской и корректорской правки в авторские тексты статей.
3. Статьи, получившие положительные рецензии, могут быть сняты с публикации в случаях выявления нарушений правил публикационной этики журнала, отказа авторов от выполнения конструктивных замечаний рецензентов или неактуальности статьи на момент публикации.
4. Авторы, публикующиеся в данном журнале, сохраняют за собой авторские права на работу и предоставляют журналу право первой публикации работы, что позволяет другим распространять данную работу с обязательным сохранением ссылок на авторов оригинальной работы и оригинальную публикацию в этом журнале. Авторы сохраняют право заключать отдельные контрактные договоренности, касающиеся неэксклюзивного распространения версии работы в опубликованном здесь виде (например, размещение ее в институтском хранилище, публикацию в книге), со ссылкой на ее оригинальную публикацию в этом журнале.
5. Авторы несут полную ответственность за научное содержание статьи, подбор и точность приведенных фактов, цитат, статистических данных и прочих сведений, а также точность данных, приведенных в списке литературы. Редакция не всегда разделяет мнение авторов и не несет ответственности за недостоверность публикуемых данных.

**ПРАВИЛА РЕЦЕНЗИРОВАНИЯ СТАТЕЙ — НА НАШЕМ САЙТЕ WWW.AKVAREL2002.RU**

# ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ КРАНИОВЕРТЕБРОФАЦИАЛЬНОЙ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПРИ ТЯЖЕЛЫХ ФОРМАХ COVID-19. ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

В. В. Винтаев, М. В. Локтионова, И. В. Габбасова, И. С. Буреаева, К. С. Гандылян, А. А. Слетов

**Аннотация.** Представленный в ковидном госпитале случай диагностирования синдрома Лайелла на этапе угнетения витальных функций, отягощающего течение COVID-19, окончившийся летальным исходом, позволил представить основные дифференциальные признаки заболевания с локализацией в челюстно-лицевой области для понимания проблемы у смежных специалистов. Проблема присоединения внутрибольничной инфекции к пациентам с COVID-19 обусловлена симптоматическим обоснованием и эмпирическим взглядом на патогенез перекрестно развивающихся побочных эффектов, которые растут в геометрической прогрессии, что зарегистрировано и клинически описано в настоящем исследовании. Клинические симптомы банальной инфекции характеризуются отеком, гиперемией, флюктуацией, различными границами инфильтрата, их плотностью, локальной гипертермией, лабораторными сдвигами. Специфической картины обладают характеристики анаэробной клостридиальной и неклостридиальной инфекции. Их клинические

проявления также протекают со «стертой» смешанной картиной, которая сопровождается общепролетоксикационными и прогрессирующими инфильтративными быстро прогрессирующими симптомами, требующими неотложных мероприятий. Наиболее грозным симптомом данного воспалительного процесса является крепитация, локализуемая на различной глубине и площади, что нередко расценивается как явления с прогрессирующей анаэробной инфекции и требует срочного выполнения лампасных разрезов. Ранняя диагностика синдрома Лайелла, определенная у пациентов с коронавирусной инфекцией ввиду участвовавшего процента пациентов, согласно проведенным наблюдениям и полученному клиническому опыту на примере, приведенном в настоящем исследовании, определила целью тщательное наблюдение за полипрагматическими назначениями в узкопрофильных учреждениях.

**Ключевые слова:** эпидермальный некролиз, синдром Лайелла, COVID-19, лампасные разрезы, полипрагмазия.

## EPIDERMAL NECROLYSIS OF CRANIOVERTEBROFACIAL LOCALIZATION IN SEVERE FORMS OF COVID-19. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

V. V. Vintaev, M. V. Loktionova, I. V. Gabbasova, I. S. Buraeva,  
K. S. Gandylyan, A. A. Sletov

**Annotation.** The presented case of the diagnosis of Lyell's syndrome in a covid hospital at the stage of suppression of vital functions, aggravating the course of COVID-19 and ending in a fatal outcome, allowed us to present the main differential signs of the disease with localization in the maxillofacial, for understanding the problem in related specialists. The problem of hospital-acquired infection in patients with COVID-19 is due to the symptomatic justification and empirical view of the pathogenesis of cross-developing side effects that grow exponentially, which is registered and clinically described in this study. The clinical symptoms of a banal infection are characterized by edema, hyperemia, fluctuation, various infiltrate boundaries, their density, local hyperthermia, laboratory shifts.

The characteristics of anaerobic clostridial and non-clostridial infection have a specific pattern. Their clinical manifestations also occur with an «erased» mixed picture, which is accompanied by general intoxication and progressive infiltrative rapidly progressing symptoms requiring urgent measures. The most threatening symptom of this inflammatory process is crepitation, localized at various depths and areas, which is often regarded as a phenomenon of progressive anaerobic infection and requires urgent lamp incisions. The early diagnosis of Lyell's syndrome, determined in patients with coronavirus infection due to the increased percentage of patients, according to the observations and clinical experience obtained using the example given in this study, determined the goal of careful monitoring of polypragmatic appointments in narrowly specialized institutions.

**Keywords:** epidermal necrolysis, Lyell's syndrome, COVID-19, lamp incisions, polypragmasia.

К оличественный рост пациентов с синдромом Лайелла на фоне коронавирусной инфекции, по данным ВОЗ, достигал 6–7%, а за последние два года имеет прогрессивный темп. Отмечаемую большинством специалистов иммунную супрессию необходимо считать следствием проводимого симптоматического лечения, которое не только «стирает» специфическую картину вирусной инфекции, но и симулирует хирургическую патологию [1]. Эпидермальный некролиз — самостоятельное, тяжело протекающее патологическое состояние, развивающееся на

фоне инфекционного, токсического воздействия и (или) вследствие сенсibilизации организма высокими дозами лекарственных препаратов. Токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) впервые описан шотландским дерматовенерологом Аланом Лайеллом, наблюдавшим обширную отслойку эпидермиса, похожую на ожоговую поверхность. На протяжении двух лет с 1965 г. автор представил данные о 128 случаях заболевания, в течении которых выделил 4 формы заболевания: лекарственную, стафилококковую, смешанную и идиопатическую. Частота встречаемости

синдрома как самой тяжелой формы проявления острых буллезных дерматозов варьировалась от 0,4 до 1,2 случаев на 1 млн больных в год. Последние 2 года, в связи с пандемией, наблюдается увеличение частоты встречаемости заболевания, в частности, у пациентов с тяжелой формой течения коронавирусной инфекции, что, вероятнее всего, обусловлено полипрагмазией [3]. Комплексное лечение основного заболевания, особенно в отделениях реанимации и интенсивной терапии, наглядно демонстрирует факт хирургической агрессии в узкопрофильном

учреждении на фоне прогрессирующей анаэробной инфекции, что требует срочного выполнения лампасных разрезов и влечет за собой неблагоприятные последствия, при отсутствии дифференциального диагноза патологии [2]. Риск возникновения ТЭН, по данным отечественных и зарубежных авторов, не зависит от пола, возраста, расовой принадлежности, при этом, по статистическим данным, регистрируют заболевание у лиц женского пола, старше 40 лет, а также у больных ВИЧ и перенесших трансплантацию костного мозга: данные о генетической предрасположенности подвергаются дискуссионным обсуждениям. Вышеизложенные этиопатогенетические аспекты новой коронавирусной инфекции на фоне прогрессивно увеличивающегося числа осложнений, в том числе в краниовертеброфациальной локализации, нередко приводят к летальным исходам [4].

Существуют четыре основные теории развития ТЭН:

- теория измененного пептидного репертуара;
- теория измененного Т-клеточного рецептора;
- теория фармакологического взаимодействия лекарственного препарата и иммунита;

- теория гаптена/прогаптена.

Патогенез ТЭН остается до конца не изученным вопросом, по мнению большинства исследователей, основной механизм заключается в иммунологической реакции, опосредуемой CD8+Т-лимфоцитами и естественными киллерами, активация которых рекрутируется в область дермально-эпидермального соединения, вызывают гибель кератиноцитов. Также специфические Т-лимфоциты экспрессируют гранулизин, гамма-интерферон и фактор некроза опухоли-альфа, которые усиливают гибель кератиноцитов, что в конечном итоге приводит к опосредованному апоптозу [5]. Полиморфизм клинической картины, схожесть с рядом других пузырных дерматозов, а также неясный патогенез и тяжесть состояния пациента, с отсутствием возможности детального сбора анамнеза, значительно затрудняют диагностирование и прогнозирование течения заболевания. Клиническое течение ТЭН всегда рассматривается, как жизнеугрожающее, высокая летальность которого обусловлена несвоевременной диагностикой с присоединением вторичной инфекции, молниеносно формирующейся в септический процесс. В профилактике ТЭН основным звеном является обоснованность медикаментозной

терапии, с регулируемой эмерджентностью препаратов и отсутствием полипрагмазии без таковой необходимости [6].

**Цель исследования:** необходимость доведения до сведения практикующих специалистов ковидных госпиталей информации об имеющихся фактах и личном практическом опыте, полученном в ходе непосредственного обследования, мониторинга развития и течения побочных явлений оказываемой помощи, приводящей к развитию эпидермального некролиза.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве наглядного примера приведем клинический случай пациентки из ковидного госпиталя ГБУЗ СК № 2 г. Ставрополя, зарегистрированный у пациентки 55 лет, с осложненным течением COVID-19, манифестировавшего в мягких тканях краниовертеброфациальной области (рис. 1). Установленный патогистологический диагноз — синдром Лайелла, окончившийся летальным исходом, ввиду ошибочно веденного сопутствующего диагноза как самостоятельного симптома, манифестировавшего в мягких тканях краниовертеброфациальной области. Особенности его дифференциальной



Рис. 1. Субпериостальный абсцесс верхней челюсти (в/ч) слева, проекция твердого неба в дистальной трети, бугор в/ч, у пациентки 55 лет с осложненным течением COVID-19, манифестировавшего в мягких тканях краниовертеброфациальной области.



Рис. 2. Десквамационно-некротический процесс в средней трети лица у пациентки 55 лет с осложненным течением COVID-19, манифестировавшего в мягких тканях краниовертеброфациальной области.

диагностики с заболеваниями, обусловленными смешанными этиологическими факторами вирусной, клостридиальной, банальной внутрибольничной микрофлоры, способствовавшей «стертому и мутированному» формированию симптомокомплексов, развившихся вследствие профилактического курсового приема препаратов с широким спектром действий, не позволили профильным специалистам самостоятельно диагностировать и разрешить возникший патологический процесс.

Из скудного количества собранных врачами-реаниматологами анамнестических данных установлено, что первично процесс начинается с кожно-слизистой многоморфной экссудативной эритемы краниовертеброфациальной локализации, на ранних стадиях — в течение от нескольких часов до четырех суток — не вызывающих опасений ни со стороны больных, ни со стороны специалистов.

Клиническая картина заболевания начинается с продромального периода, остро отражающегося на общем состоянии в виде лихорадки, озноба, мучительной жажды, ринореи, фотофобии, мышечных болей, с течением времени угнетающих витальные функции. Специфические проявления (острая стадия) протекают стадийно:

- первая — эритематозная, характеризуется полиморфными высыпаниями, схожими с таковыми при многоморфной экссудативной эритеме;
- вторая — буллезная, с превращением элементов в тонкостенные дряблые пузыри, со склонностью к слиянию. Интенсивные боли, жжение, гиперчувствительность, «болезненная кожа» (субъективный специфический симптом), зуд, парестезии, характерные для данной стадии явления;
- третья — десквамационная — стадия характеризуется положительными симптомами Никольского и Асбо-Хансена, поверхность разрывов пузырных элементов визуализируется по типу «ошпаренной кипятком» кожи (ожог 2–3 степени).

Морфологическая картина патологических исследований трупного материала свидетельствует о клеточно-опосредованной цитотоксической реакции, сопровождавшейся массивным отделением эпидермиса от дермы. В ходе исследования выявлены структурные нарушения целостности тканей с сформированными обезвоженными пространствами и нарушенным кислотно-щелочным равновесием. Указанные морфологические нарушения обусловлены критически высоким содержанием и активностью гранулизина. Его токсический эффект обусловлен белковой структурой, которая, вероятнее всего, лежит в основе образования подкожной эмфиземы. Нарастание подкожной эмфиземы, вероятнее всего, обусловлено ответной реакцией на токсическое повреждение тканевых структур, в том числе вследствие иссушения тканей антисептическими средствами, защитных механизмов кожи и слизистых. Внезапно возникающая эмфизема характеризуется молниеносным диффузным распространением. Согласно общехирургическим принципам лечения гнойно-воспалительных процессов при появлении вышеуказанного симптома показано экстренное выполнение оперативного вмешательства лампасным рассечением тканей. При вскрытии анаэробного источника инфекции указанным способом данная хирургическая манипуляция способствует положительной динамике. Ковидный госпиталь в большинстве случаев является приспособленным хирургическим учреждением, где круглосуточное внимание хирурга акцентировано на исключении острой хирургической патологии живота, сосудов, кишечника, легких. Щадящее же выполнение точечных проколов кожи, подкожно-жировой клетчатки при появлении эмфиземы у тяжелых ковидных больных является диагностической манипуляцией.

Учитывая вышеуказанный механизм обезвоживания и нарушения целостности морфологических структур тканей под воздействием токсических белков, с прогрессирующей клинической картиной малоизвестной и редко встречающейся

патологии возникает ряд вопросов, что и случилось в представленном для внимания случае. По причине недостатка информации о вновь выявленных симптомах у регулярно меняющихся врачей дежурантов хирургов общей практики возникло непонимание о недостаточной осведомленности об особенностях течения и распространения воспалительных процессов по шее и челюстно-лицевой области. Непонимание, прежде всего, было обусловлено атипичной реакцией организма на выполнение общими хирургами диагностических проколов, которые были явно расценены организмом как акт хирургической агрессии, после чего общее состояние пациента значительно ухудшилось, что общие хирурги ранее не отмечали при выполнении данных манипуляций.

Кожа, подкожно-жировая клетчатка вокруг выполненных проколов молниеносно, менее чем за сутки, подвергались некрозу. Здесь же отмечены признаки перифокального присоединения вторичной инфекции (рис. 2). Морфологические исследования подтвердили накопление в дерме периваскулярных инфильтративных гистиоцитов, плазматических клеток, эозинофилов и нейтрофилов. Они, вероятно, способствовали разрушению коллагеновых волокон по типу зернистого распада. В норме по данному типу осуществляется питание эпидермиса. Его повреждение, очевидно, способствовало полной утрате оригинальной архитектоники с последующим отторжением. Летальный исход заболевания или выздоровление колеблется в соотношении 30–70% случаев.

#### **Дифференциальная диагностика**

Клостридиально обусловленный миозит и (или) целлюлит характеризуются схожей клинической картиной в виде газообразования, сопровождающегося крепитацией пораженных слоев и (или) уровня «газ-жидкость» на визуальных данных дополнительных методов исследования. Кожные покровы и слизистые оболочки иктеричные, с бронзовым оттенком, визуализируется так называемый «белый отек» (ткани бледные, холодные на ощупь)

тканей вокруг зоны формирования эмфизематозного очага, один из основных клинических специфических симптомов (симптом Мельникова) — при наложении лигатуры выше места пальпируемой эмфиземы формируется «врезание» лигатуры в кожные покровы. Образующиеся пузырьные элементы имеют тенденцию к слиянию, симптом Никольского положительный, при этом содержимое пузырей имеет характерный оттенок — от желтоватого до темно-коричневого. Отличительными особенностями являются характер раневого отделяемого со зловонным гнилостным запахом (при открытой ране) и неоднородностью экссудата с жировыми включениями и жидкотекучей консистенцией, в случае вскрытия эмфиземы жидкость прозрачная, красная, без запаха, с жировыми включениями, пенистого характера, а также вид пораженных тканей — бесструктурный детрит серого или серо-зеленого цвета, с включениями некротизированных тканей (при воздействии окружающей среды, O<sub>2</sub>, — черного оттенка), на ранних стадиях вид отечных тканей при синдроме Лайелла, в отличие от клостридиальной инфекции, с явлениями гиперемии и местной гипертермии.

Дифференциальная диагностика проводится с другими буллезными дерматозами, такими как многоморфная экссудативная эритема, синдром Стивенса — Джонса, синдром стафилококковой обнаженной кожи, острый генерализованный экзантематозный пустулез, клостридиальный целлюлит и (или) миозит, и другими медикаментозно-ассоциированными заболеваниями. Наиболее выраженным отличительным признаком является острая, быстро прогрессирующая клиника заболевания с генерализацией процесса по типу ожогового процесса.

Многоморфная экссудативная эритема дифференцируется посредством клинического осмотра с поражением до 10% тела пациента, полиморфные высыпания на лице чаще отсутствуют или визуализируются в минимальном количестве, и отрицательным симптомом Никольского, также

учитывается сезонность процесса и его цикличность.

Синдром стафилококковой обнаженной кожи встречается в 98% случаев в детском возрасте, симптомом Асбо-Хансена отрицательный, в мазках-отпечатках и бакпосевах обнаруживается *S. aureus*, слизистая оболочка полости рта в процесс не вовлекается.

Генерализованный экзантематозный пустулез не имеет возрастной, половой, расовой принадлежности, особенности клинического проявления определены мономорфными элементами в виде мелких пустул, симптомом Асбо-Хансена отрицательный.

Синдром Стивенса — Джонса диагностически дифференцируется исключительно по площади поражения кожных покровов и слизистых оболочек, симптомом Асбо-Хансена слабopоложительный.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Эмфизематозные очаги в подкожно-жировом слое — один из клинических симптомов, необходимый для постановки диагноза. Патогенетический механизм клостридиальной инфекции заключается в выпоте жидкости в межклеточное пространство с образованием газовых соединений, таких как сероводород, индол и другие. При отсутствии хирургического вмешательства в объеме лампасных разрезов эмфизематозные участки молниеносно увеличивают площадь поражения за счет эндотоксических соединений, образующихся в ходе жизнедеятельности клостридиальной флоры, прорывающихся на своем пути мягкие ткани с собственно их распадом.

Подкожная эмфизема при синдроме Лайелла не имеет четко ограниченного пространства, ее формирование носит спонтанный характер за счет активного образования гранулизина, обеспечивающего асептический распад эндотелия, с последующей отслойкой дермы от эпидермиса. Другие патофизиологические аспекты остаются неизученными, при этом остается факт отсутствия эффективности диагностической аспирации с усилением эпидермального некролиза в ответ

на хирургическую агрессию. На фоне пневмомедиастинума наиболее часто при тяжелых формах COVID-19 возникает эмфизема мягких тканей шеи и передней поверхности грудной клетки, процесс не соответствует классическому механизму в ответ на повреждение мембранозной стенки трахеи, а также пищевода и бронхов. Следовательно, можно сделать вывод об эндотелиально опосредованном и медикаментозно-ассоциированном происхождении процесса.

Защитная роль тканевых элементов к любым агрессивным факторам является неспецифической реакцией, обеспечиваемой барьерной, фагоцитирующей функциями и другими свойствами кожи и слизистых оболочек. Тяжелая форма COVID-19 осложняется в связи с введением медикаментов, создающих Т-клеточные супрессивные реакции, в разы усиливающие угнетение иммунного статуса [7].

## ВЫВОДЫ

Первичной точкой приложения иммуноопосредованной реакции, вероятнее всего, является слизистая оболочка полости рта, ввиду постоянного воздействия на нее травматических факторов и обсеменности полости рта условно-патогенными микроорганизмами в ответ на снижение местного иммунитета, которые в условиях неконтролируемого роста образуют агрессивные формы.

Некротические поражения слизистых оболочек полости рта имеют прогрессирующее течение, особенно при присоединении вторичной инфекции, с формированием гнойно-некротических очагов, не диагностируемых в отделениях реанимации вовремя. При этом риск септического исхода возрастает на 40–50%. Эрозивное повреждение элементов слизистой оболочки возникает вследствие постоянно оказываемого травматического воздействия, включения в процесс банальной и (или) анаэробной флоры, за счет выделения эндотоксинов поражаются подлежащие ткани с формированием абсцессов и флегмон, скрывающих картину основной причины развития заболевания.

Поражения конъюнктивы и слизистых оболочек аногенитальной области имеют клиническую картину, идентичную поражениям слизистой ротовой полости, с возникновением в последующую очередь, с длитель-

но текущими мокнущими эрозиями, при этом риск присоединения вторичной инфекции в разы ниже.

Ранняя диагностика синдрома Лайелла требует тщательного наблюдения за полипрагматическими

назначениями у пациентов с коронавирусной инфекцией ввиду учащения случаев возникновения процесса, оканчивающегося в высоком процентном отношении летальным исходом.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дифференциальная диагностика токсического эпидермального некролиза (синдрома Лайелла) в ОПИТ: клинические наблюдения / Ю.В. Молочкова, Ж.С. Филипповская, А.Г. Куприянова, Е.В. Митина, О.В. Карзанов, Т.Е. Сухова, М.С. Петрова, Е.В. Черняева // Вестник анестезиологии и реаниматологии. 2021. Т. 18. № 6. С. 97–104. DOI 10.21292/2078-5658-2021-18-6-97-104.
2. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) в дерматологической и реанимационной практике: Учебное пособие / В.А. Молочков, Т.Е. Сухова, Ю.В. Молочкова [и др.]. М.: Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М. Ф. Владимирского, 2021. 32 с. ISBN 978-5-98511-462-1.
3. Синдром Стивенса — Джонсона / Г.М. Нуртдинова, Е.С. Галимова, О.И. Кучер, В.К. Муслимова // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. 2020. Т. 4. № 1. С. 52–57.
4. Попова Д.М., Вознесенский С.Л., Соболева З.А. Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) у пациента с ВИЧ-инфекцией // Эпидемиология и инфекционные болезни. 2020. Т. 25. № 4. С. 174–182. DOI 10.17816/EID54469.
5. Описание клинических случаев развития синдрома Лайелла на прием лекарственных препаратов / Г.В. Родоман, И.Р. Сумеди, М.А. Ивжиц, Л.В. Кисляк, Л.Ф. Юрлова, О.А. Поварихина // Хирург. 2018. № 1–2. С. 64–78.
6. Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения / Под общ. ред. Д.А. Сычева; науч. ред. В.А. Отделенов. СПб.: ЦОП «Профессия», 2016. 224 с., ил.
7. Леонова М.В. Эволюция полипрагмазии: соответствующая и проблемная полипрагмазия, выбор правильной стратегии и тактики // Медицинский совет. 2021. № 14. С. 150–157. DOI 10.21518/2079-701X-2021-14-150-157.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ставрополь

Винтаев Владислав Владимирович — аспирант кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Габбасова Ирина Викторовна — клинический ординатор 2-го года обучения.

Бураева Илона Сафаровна — ассистент кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Гандылян Кристина Семеновна — кандидат медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии.

Слетов Александр Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургической стоматологии и челюстно-лицевой хирургии, e-mail: dr.sletov-aleksandr@yandex.ru.

Локтионова Марина Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры детской, профилактической стоматологии и ортопедии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва.

УДК 618.3-06

# КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ ВЕРНИКЕ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

Ф.Б. Казанчи, И.И. Куценко, С.К. Батмен, О.В. Томина

**Аннотация.** В данной статье представлены современные данные об этиологии, патогенезе, клинической картине энцефалопатии Вернике, особенности течения данного заболевания при беременности, тактика ведения и родоразрешения.

Проведен ретроспективный анализ течения беременности и родов пациентки с острой энцефалопатией Вернике по

материалам врачебной документации. Своевременное установление диагноза и последующее назначение тиамин позволили улучшить материнский и перинатальный прогноз.

**Ключевые слова:** энцефалопатия Вернике, беременность, тяжелая рвота беременных, нейродегенеративное заболевание, дефицит тиамин, лечение, течение и исход беременности.

## CASE OF THE WERNICKE'S ENCEPHALOPATHY IN OBSTETRIC PRACTICE

F.B. Kazanchi, I.I. Kutsenko, S.K. Batmen, O.V. Tomina

**Annotation.** This article presents up-to-date information about etiology, pathogenesis, and clinical picture of Wernicke's encephalopathy. It describes aspects of this disease during pregnancy, patient surveillance and parturition. The retrospective analysis of labor and delivery record of patient with Wernicke's encephalop-

athy during pregnancy is given. Timely diagnosis and subsequent administration of thiamine improved maternal and perinatal prognosis.

**Keywords:** Wernicke's encephalopathy, pregnancy, hard vomiting, neurodegenerative disease, deficiency of thiamin, treatment, course of pregnancy, outcome of pregnancy.

Энцефалопатия Вернике (ЭВ) — это острое, неотложное медицинское состояние, возникающее в результате дефицита витамина В1 и характеризующееся поражением головного мозга. Любое промедление в диагностике заболевания приводит к необратимым неврологическим нарушениям — к так называемому корсаковскому психозу, который диагностируется в 80% случаев, и к летальному исходу, величина которого составляет 20%. Смерть плода и новорожденного при развитии ЭВ составляет около 50% [1].

Энцефалопатия Вернике впервые была описана немецким психоневрологом Карлом Вернике в 1881 г. под названием *polyoencephalitis haemorrhagica superior acuta* — острый верхний геморрагический полиоэнцефалит. Название, прежде всего, отражает патоморфологические изменения, возникающие при данном симптомокомплексе [2]. Следует отметить, что энцефалопатия Вернике — это неврологический синдром, к которому могут приводить различные патологические состояния, сопровождающиеся дефицитом витамина В1:

1. недостаточное поступление витамина с пищей (алиментарный фактор);
2. нарушение его кишечного всасывания (синдром мальабсорбции);
3. снижение способности печени к накоплению запаса витамина;
4. угнетение процессов фосфорилирования [3].

В данной статье описывается клинический случай, причиной развития которого послужила рвота беременных тяжелой степени. Энцефалопатия Вернике достаточно легко поддается лечению, однако сложность диагностики заболевания вносит определенные трудности в своевременное начало терапии. Интерес представляет тот факт, что врачи очень редко рассматривают «неалкогольные» варианты развития данного тяжелого нейродегенеративного заболевания.

Тиамин — это эндогенно не синтезируемый водорастворимый витамин. Суточная потребность взрослого человека в нем составляет 1–2 мг. При этом она напрямую зависит от состава и общей калорийности пищи, интенсивности обмена веществ и работы. Преобладание углеводов повышает потребность организма в тиамине, в свою очередь, жиры резко угнетают эту потребность [4]. Любое состояние, вызывающее недостаточное поступление тиамина, продолжающееся более 3–4 недель, может вызвать полное истощение витаминного резерва. В случае дефицита тиамин наблюдается недостаток внутриклеточного тиаминдифосфата (ТДФ) и других ферментов, участвующих в промежуточном обмене веществ. Угнетаются процессы окислительного декарбоксилирования пирувата и альфа-кетоглутарата, нарушаются реакции пентозофосфатного цикла. Происходит накопление молочной и пировиноградной кислот, что приводит к лактацидозу, нарушается функция митохондрий, угнетаются процессы тканевого дыхания, снижается энергетический потенциал нейронов и клеток нейроглии [4].

Классической клинической картине энцефалопатии Вернике свойственна триада симптомов: офтальмоплегия (паралич взора, нистагм), атаксия, которая носит мозжечковый или вестибулярный характер, и помрачнения сознания [5]. Однако такая клиническая картина встречается лишь у трети пациентов. Именно изменение психического статуса является наиболее частым проявлением заболевания у пациентов.

Глазодвигательные расстройства при энцефалопатии Вернике обозначаются как частичная или полная офтальмоплегия. Чаще определяется асимметричное и неполное опущение верхнего века, глазные щели становятся неодинаковыми.

Психические расстройства, двигательные нарушения и симптомы со стороны глаз — наиболее яркая клиническая триада в симптоматике энцефалопатии Вернике. Вместе с тем следует отметить, что клинические проявления этого синдрома могут не ограничиваться указанными расстройствами [6]. В ряде случаев имеет место полиневропатия, приводящая к развитию нижнего вялого парализа или паралича, сочетающихся с повышенными глубокими рефлексам. С большим постоянством отмечаются симптомы орального автоматизма вследствие вовлечения в патологический процесс кортико-нуклеарных путей — хоботковый, сосательный, ладонно-подбородочный, нозолабиальный, дистантно-оральный, губной рефлекс Вюрпа. Нередко также вызываются патологические стопные рефлекс (Бабинского, Россоломо, Оппенгейма, Гордона и др.). Возникают хватательные рефлекс. Обычно при наклоне головы к подбородку и разгибании согнутой в коленном суставе голени обнаруживается мышечное напряжение, что следует расценивать не как истинные менингеальные симптомы, а как проявление патологически усиленных постуральных рефлекс, то есть рефлекс позы.

Помимо глазодвигательных и зрачковых нарушений, описанных выше, могут отмечаться и другие симптомы повреждения со стороны черепной иннервации: бульбарные симптомы в виде расстройств артикуляции (дизартрия), глотания (дисфагия), фонации (дисфония), носового оттенка речи (ринолалия).

Различными симптомами проявляются расстройства вегетативной нервной системы. Так, часто отмечается гипертермия до 38–40 °С. Степень повышения температуры обычно соответствует тяжести состояния больных. Тело больного обычно покрыто липким потом. Постоянно наблюдается тахикардия — 110–120 сокращений и более в минуту, пульс нередко аритмичный. Дыхание обычно учащенное, поверхностное, иногда аритмичное, в тяжелых случаях — типа Чейна — Стокса. В крови определяются лейкоцитоз, увеличение содержания нейтрофилов и снижение лимфоцитов, повышение СОЭ.

Диагностика энцефалопатии Вернике часто остается нераспознанной, вследствие того, что многие врачи выдвигают хронический алкоголизм в качестве основного этиологического фактора, не принимая во внимание возможности неалкогольного происхождения [7]. Болезнь носит характер «диагностической головоломки».

В настоящее время высокоспецифичным и наиболее эффективным методом диагностики ЭВ является МРТ. При МРТ у таких пациентов обычно определяются двусторонние симметричные гиперинтенсивные в режимах T2W и FLAIR патологические очаги, их типичная локализация — медиальная сторона таламуса, сосцевидные тела, пластинка четверохолмия и периакведуктальная зона. На фоне эффективного лечения витамином В1 вместе с постепенным обратным развитием клинической симптоматики исчезают и очаговые МРТ-изменения. По данным литературы, вовлечение в патологический процесс коры головного мозга прогностически неблагоприятно, так как свидетельствует о необратимости патологического процесса. Однако отсутствие патологических изменений при МРТ не исключает диагноз ЭВ, в этом

случае можно прибегнуть к исследованию с внутривенным введением гадолиния.

Принципиальные различия между «алкогольной» и «неалкогольной» ЭВ описаны в литературе. Во-первых, у пациентов с алкогольной зависимостью типичные поражения при ЭВ сочетаются с атрофией сосцевидных тел и червя мозжечка, что является признаком предшествующих обострений ЭВ. У пациентов с «неалкогольной» ЭВ, наоборот, отсутствуют атрофические нарушения, а изменение интенсивности сигнала при МРТ обусловлено, в первую очередь, расстройством регуляции тиамин-зависимых метаболических процессов. Считается, что атипичная локализация очаговых изменений в веществе головного мозга (но всегда в ассоциации с типичной) также более характерна для «неалкогольной» ЭВ [8].

В настоящее время нет единого мнения по поводу оптимальной дозы тиамин, способа его введения и сроков лечения. Неотложная, адекватная заместительная терапия тиамин в течение 48–72 ч. с момента появления первых симптомов заболевания позволяет избежать смертельного исхода энцефалопатии Вернике и ее перехода в корсаковский психоз, при котором повреждение вещества головного мозга приобретает уже необратимый характер. Традиционно рекомендуют не менее 100 мг витамина в сутки для парентерального введения; в последнее время некоторые авторы рекомендуют назначение тиамин по 200 мг 3 раза в день. Назначают тиамин до приема любых углеводов или одновременно с ними, так как отдельное введение глюкозы может усугубить течение заболевания. Первые признаки улучшения при острой ЭВ наступают в течение 1-й недели, но обычно период стабилизации состояния занимает от 1 до 3 месяцев [9].

### КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка М., 22 года, поступила в крайне тяжелом состоянии в МГБУЗ КГК БСМП на 16 неделе беременности.

Из *anamnesis vitae*: наследственность не отягощена. Росла и развивалась нормально, в физиологическом и умственном развитии от сверстников не отставала. В детстве перенесла ветряную оспу. С подросткового возраста миопия слабой степени. Аллергологический анамнез не отягощен. Операций и травм в течение жизни не было.

Акушерско-гинекологический анамнез: менструальный цикл регулярный. Гинекологические заболевания отрицает. Данная беременность вторая, наступила самостоятельно. Первая беременность в 2014 году — медикаментозный аборт в сроке 3 недели, без осложнений.

Течение данной беременности: в 8 недель беременности госпитализирована в гинекологическое отделение МГБУЗ КГК БСМП с диагнозом: «рвота беременных тяжелой степени. Угрожающий самопроизвольный аборт». Проводилась инфузионная терапия, выписана в удовлетворительном состоянии. После выписки из стационара рвота возобновилась до 10–15 раз в сутки, за медицинской помощью не обращалась. Потеря веса составила 40 кг.

Со слов сопровождающих, жаловалась на головную боль, отсутствие аппетита, мелькание пятен в глазах, ощущение «ледяных ног», стягивания грудной клетки. Периодически невнятно разговаривала, появились страхи, периоды немотивированной агрессии на родственников, отмечалась шаткая походка, периодические падения. При ходьбе использовала подручные средства или ходьба в пределах комнаты с поддержкой. Несколько дней

тому назад развилась сонливость, а затем — серия судорожных припадков. Доставлена в коматозном состоянии. Температура тела 38,6°C. Зрачки узкие, расходящееся косоглазие. На болевые раздражители — тонические судороги в руках. Выявлено оживление глубоких рефлексов: ладонно-подбородочный, хоботковый, назолабиальный, хватательный рефлексы, двусторонний симптом Бабинского. Выставлен диагноз: острая энцефалопатия Вернике с нарушением функции глазодвигательных нервов, абазией, полиневропатией. На фоне проводимого лечения состояние с положительной динамикой.

В дальнейшем при наблюдении за пациенткой сохранялись заторможенность, сонливость, низкий фон возбуждений, а также двоение предметов за счет расходящегося косоглазия и ограничения подвижности глазных яблок. Имели место дизартрия и нарушение глотания. На этом фоне отмечались длительные периоды неузнавания родственников, тяжелые и кошмарные сновидения. По мере постепенного регресса указанной симптоматики и восстановления сознания четко выявилась и удерживалась в течение 3 недель туловищная атаксия — шатало в стороны, с трудом сидела, не могла стоять, даже с поддержкой. Отмечался крупноамплитудный тремор рук. Было установлено снижение остроты зрения на оба глаза, на глазном дне — побледнение сосков зрительных нервов. При выписке из стационара назначаются препараты витаминов группы В, оксид магния.

В сроке 39 недель госпитализирована в АПБ № 1 ПЦ ГБУЗ КГК № 2. Данные объективного статуса: общее состояние относительно удовлетворительное, нормальное питание, в сознании, астенизирована, память, внимание, темп мышления снижены. Ориентирована в месте и времени. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. В легких дыхание везикулярное. ЧДД 16 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. Пульс 86 уд./мин. АД 120/70 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный, увеличен за счет беременности. Печень по краю реберной дуги. Мочеиспускание свободное, безболезненное. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. Стул оформленный, регулярный. Отеков нет.

Ниже в таблицах приведены результаты лабораторных исследований (табл. 1–3).

В урогенитальном мазке все показатели в пределах нормы. В посевах мочи роста аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов не выявлено.

Осмотр смежными специалистами патологии не выявил. Ежедневно осматривалась неврологом: жалобы на снижение памяти, затруднение нахождения в вертикальном положении и передвижения, периодические головные боли при изменении погоды. Зрение ясное. Астенизирована, память, внимание, темп мышления снижены. Ориентирована в месте и времени правильно, инструкции выполняет правильно. Зрачки S=D. Фотореакции живые. Глазодвигательных нарушений нет. Конвергенция сохранена. Нистагма и диплопии нет. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Бульбарных нарушений нет. Мышечная сила и тонус в конечностях сохранены. Глубокие рефлексы торпидны. В позе Ромберга неустойчива, пошатывания в стороны без латерализации, походка широко расставленными ногами с посторонней помощью. Координационные пробы выполняет с легкой дисметрией.

Ежедневно проводился контроль за состоянием плода. Выставлен клинический диагноз: «беременность 40 недель. ХрПН: ЗВУР 1 ст. Острая дисметаболическая

Таблица 1

## Общий анализ крови

|  |      |
|--|------|
| Гемоглобин, г/л                                | 123  |
| Гематокрит, %                                  | 34   |
| Эритроциты, $\times 10^{12}/л$                 | 4,1  |
| Лейкоциты, $\times 10^9/л$                     | 10,2 |
| Нейтрофилы, %: палочкоядерные, сегментоядерные | 70   |
| Базофилы, %                                    | 0,1  |
| Эозинофилы, %                                  | 1,4  |
| Лимфоциты, %                                   | 25   |
| Моноциты, %                                    | 4,5  |
| СОЭ, мм/ч.                                     | 69   |

Таблица 2

## Данные коагулограммы

|                             |       |
|-----------------------------|-------|
| Фибриноген, г/л             | 5,3   |
| АЧТВ, с                     | 34,5  |
| АВР, с                      | 51    |
| Протромбиновый индекс, %    | 109,1 |
| РФМК, %                     | 22    |
| Антитромбин III, г/л        | 0,15  |
| Тромбоциты, $\times 10^9/л$ | 256   |

энцефалопатия Вернике с преходящими глазодвигательными нарушениями, дисбазией, психотическими эпизодами и эпилептиформными припадками, мнестические нарушения в фазе обратного развития. Резус-отрицательная кровь без АТ».

Беременная получала терапию цианокобаламином. В сроке 40 недель — начало спонтанной родовой деятельности. Роды велись под длительной эпидуральной анестезией, с мониторным контролем за витальными функциями

Таблица 3

## Данные общего анализа мочи

|                   |                         |
|-------------------|-------------------------|
| Количество, мл    | 200                     |
| Цвет              | Соломенный              |
| Прозрачность      | Полная                  |
| Плотность         | 1,022                   |
| pH                | 5,3                     |
| <b>Белок, г/л</b> | <b>0,033</b>            |
| Глюкоза           | Нет                     |
| Билирубин         | Нет                     |
| Уробилиноген      | Нет                     |
| Кетоновые тела    | Нет                     |
| Эритроциты        | Единичные в поле зрения |
| Лейкоциты         | Единичные в поле зрения |
| Эпителий          | Единичные в поле зрения |

роженицы и плода, под постоянным наблюдением медицинского персонала. Пациентка родила мальчика весом 2730 г, ростом 49 см, с оценкой по шкале Апгар 8-8 баллов. В послеродовом периоде продолжена терапия препаратами витаминов группы В. На 6-е сутки в удовлетворительном состоянии выписана домой с ребенком.

Энцефалопатия Вернике является редким заболеванием. В данном клиническом случае этиологическим фактором развития болезни послужила рвота беременной тяжелой степени. Пациентка в течение всей беременности принимала препараты группы В, что помогло сохранить и пролонгировать данную беременность. Беременность закончилась рождением здорового, доношенного ребенка.

Проведенное исследование соответствует стандартам Хельсинкской декларации (*Declaration Helsinki*). От пациентки получено письменное добровольное информированное согласие на публикацию описания клинического случая.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Энцефалопатия Вернике [Электронный ресурс] // Режим доступа: <http://laesus-de-liro.livejournal.com/267540.html>.
2. Сиволап Ю. П., Дамулин И. В. Энцефалопатия Вернике и корсаковский психоз: клинико-патогенетические соотношения, диагностика и лечение // Журнал неврологии и психиатрии. 2013. № 13 (2). С. 20–26.
3. Сиволап Ю. П., Дамулин И. В. Синдром Вернике-Корсакова // Неврология. Нейропсихиатрия. Психосоматика. 2014. № 4. С. 76–80.
4. Острая алкогольная энцефалопатия Гайе-Вернике [Электронный ресурс] // Режим доступа: [http://bib.social/nevrologiya\\_1068/ostraya-alkogolnaya-entsefalopatiya-gaye-131164.html](http://bib.social/nevrologiya_1068/ostraya-alkogolnaya-entsefalopatiya-gaye-131164.html).
5. Биохимия: учебник / Под ред. Е. С. Северина. 2-е изд., 2017. С. 125–126.
6. Мравян С. Р., Шугинин И. О., Коваленко Т. С. Энцефалопатия Вернике как осложнение тяжелой рвоты беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. 2018. № 18 (6). С. 90–91.
7. Hyperemesis gravidarum complicated by Wernicke encephalopathy: background, case report, and review of the literature / G. Chiossi, I. Neri, M. Cavazzuti et al. // J. Obstet. Gynecol. Surv. 2006. Vol. 61 (4). P. 255–268.
8. Wernicke's Encephalopathy Complicating Pregnancy in a Woman with Neonatal Necrotizing Enterocolitis and Resultant Chronic Malabsorption / N. Williams, S. Wiegand, D. McKenna // Am. J. Perinatol. 2009. Vol. 26. S. 7. P. 519–521.
9. GluN2B Subunit Deletion Reveals Key Role in Acute and Chronic Ethanol Sensitivity of Glutamate Synapses in Bed Nucleus of the Stria Terminalis / T. A. Wills, J. R. Klug, Y. Silberman et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2012. No. 109 (5). P. 278–287.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Куценко Ирина Игоревна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии, ORCID ID 0000-0003-0938-8286.

Батмен Саида Казбековна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ORCID ID 0000-0002-1790-444X.

Томина Оксана Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, ORCID ID 0000-0002-2986-0202.

Казанчи Фатима Байзетовна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС, e-mail: Fatima.kazanchi.93@mail.ru, ORCID ID 0000-0002-2314-6286.

# ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОЛИТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

Н. В. Ермолова, Ю. А. Петров, Л. Б. Косенко

**Аннотация.** Проблема гемолитической болезни плода и новорожденного (ГБПН) на фоне иммунологической несовместимости крови матери и плода продолжает оставаться одной из причин перинатальных потерь, заболеваемости детей и не имеет тенденции к снижению. Заболеваемость детей, перенесших даже легкую степень гемолитической болезни, определяется частыми инфекционно-аллергическими заболеваниями, тугоухостью, слабыми когнитивными функциями и социальной дезадаптацией. С развитием гемолитической болезни реализация резус-конфликтной ситуации сопровождается мембранной патологией во всех звеньях системы «мать-плацента-плод». Гемолитическая болезнь плода и новорожденного в Российской Федерации диагностируется приблизительно у 0,6–1% новорожденных, при этом частота

развития резус-изоиммунизации за последние годы еще не имеет существенной тенденции к снижению. Благодаря широким комплексным профилактическим мерам в развитых странах мира удалось снизить процент резус-сенсibilизации у женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови до 0,1–0,3%, результатом чего явилось соответствующее снижение показателей заболеваемости и перинатальной смертности при ГБПН. В России и в республиках бывшего СССР число женщин с изоиммунизацией по резус-фактору не снижается, а ГБПН до сих пор занимает одно из первых мест среди причинных факторов перинатальной смертности.

**Ключевые слова:** гемолитическая болезнь, плод, новорожденный, профилактика.

## PREVENTION OF HEMOLYTIC DISEASE IN FETUS AND NEWBORN

N. V. Ermolova, Yu. A. Petrov, L. B. Kosenko

**Annotation.** The problem of hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN) against the background of the immunological incompatibility of the blood of the mother and the fetus continues to be one of the causes of perinatal losses, morbidity in children and does not tend to decrease. The morbidity of children who have undergone even a mild degree of hemolytic disease is determined by frequent infectious and allergic diseases, hearing loss, and, consequently, weak cognitive functions and social maladjustment. With the development of hemolytic disease, the implementation of the Rh-conflict situation is accompanied by membrane pathology in all links of the mother-placenta-fetus system. Hemolytic disease of the fetus and newborn in the Russian Federation is diagnosed

in approximately 0.6-1% of newborns, while the incidence of Rh isoimmunization in recent years has not yet shown a significant downward trend. Thanks to broad comprehensive preventive measures in developed countries of the world, it was possible to reduce the percentage of Rh sensitization in women with Rh-negative blood affiliation to 0.1-0.3%, which resulted in a corresponding decrease in morbidity and perinatal mortality in hemolytic disease of the fetus and newborn (HDFN). Nevertheless, leading experts emphasize that in Russia and in the republics of the former USSR, the number of women with isoimmunization for the Rh factor is not decreasing, and HDFN still occupies one of the first places among the causative factors of perinatal mortality.

**Keywords:** hemolytic disease, fetus, newborn, prevention.

Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (ГБПН) развивается при наличии в крови у матери антител к антигенам эритроцитов плода. Антитела к клинически наиболее важным эритроцитарным антигенам, в первую очередь, к резус-фактору, свидетельствуют о сенсibilизации организма к этим антигенам. Резус-антитела относятся к так называемым аллоиммунным антителам. На настоящий момент времени известно 236 антигенов эритроцитов, которые обнаружены в 29 генетически независимых системах. В большинстве случаев гемолитическая болезнь плода развивается в результате сенсibilизации матери антигенами системы резус и АВ0. Значительно реже возникает несовместимость крови матери и плода по другим антигенам [1].

**Целью данной работы** явилось изучение научной литературы, посвященной современным представлениям о резус-конфликтной беременности.

Возникновение резус-конфликта и развитие ГБПН возможно в том случае, если беременная резус-отрицательна, а плод резус-положителен. В случае если у матери резус-антиген положительный, а у плода —

отрицательный, конфликт по резус-фактору не развивается. Частота развития резус-несовместимости составляет 1 случай на 200–250 родов.

В системе резус различают 5 основных антигенов; основным (наиболее иммуногенным) является антиген D (Rh), который обычно подразумевают под названием «резус-фактор». Помимо антигенов системы резус есть еще ряд клинически важных эритроцитарных антигенов, к которым может возникать сенсibilизация, вызывающая осложнения при переливании крови и при беременности. Реже имеет место несовместимость по другим резус- (C, E, c, d, e) или M-, Kell-, Duffy-, Kidd-антигенам. Любой из указанных антигенов (чаще D-резус-антиген), проникая в кровь резус-отрицательной матери, вызывает образование в ее организме специфических антител. Проникновению антигенов в материнский кровоток способствуют инфекционные факторы, повышающие проницаемость плаценты, мелкие травмы, кровоизлияния и другие повреждения плаценты. Антигены через плаценту поступают в кровь плода, где разрушают соответствующие антиген-содержащие эритроциты [2, 3].

При первой встрече иммунной системы матери с антигенами плода вырабатываются антитела (иммуноглобулины) класса М, структура которых не позволяет им проникать через плаценту. Таким образом, данные антитела не оказывают никакого влияния на развивающийся плод. После этой встречи в иммунной системе матери формируются «клетки памяти», которые при следующих беременностях вырабатывают антитела (иммуноглобулины) класса G, проникающие через плаценту и вызывающие гемолиз эритроцитов плода. В результате этого повышается уровень непрямого билирубина в крови плода, что проявляется желтушностью кожи. Непрямой билирубин токсичен и не выводится почками, нарушает тканевый метаболизм. В результате в печени нарушается синтез белков, что ведет к гипопроотеинемии и усилению проницаемости сосудов, снижению онкотического давления в плазме крови. Данное обстоятельство, а также увеличенная печень, возникающая сердечная недостаточность, застой в большом круге кровообращения приводят к выпотеванию жидкости в ткани и полости — развивается анасарка (отек тканей, асцит, гидроторакс, гидроперикард). При гипербилирубинемии поражаются подкорковые и ствольные ядра головного мозга, в результате чего развивается билирубиновая энцефалопатия. Под влиянием тромбопластических элементов у плода и новорожденного развивается ДВС-синдром и вследствие этого нарушается циркуляция крови, появляются кровоизлияния, нарушается трофика различных тканей — плаценты, печени, мозга плода [4, 5].

При резус-иммунизации гемолиз эритроцитов плода, как и в норме, носит внутриклеточный и внутрисосудистый характер. Подтверждением роли внутрисосудистого (токсического) гемолиза в патогенезе ГБПН является существенное возрастание в плазме новорожденного не только фракций билирубина, но и уровня внеэритроцитарного гемоглобина на фоне анемии, гипопроотеинемии, сниженной осмотической стойкости мембран эритроцитов при повышении показателя лейкоцитарного индекса интоксикации. При этом разрушение клеток крови у плода при нарастающем титре резус-антител у матери начинается задолго до рождения — при исследовании пуповинной крови, полученной при кордоцентезе: у внутриутробного плода отмечаются признаки анемии, гипопроотеинемии и гипербилирубинемии [6].

При раннем проявлении заболевания иммунологический конфликт может быть причиной преждевременных родов или выкидышей. Во время первой беременности резус-положительным плодом у резус-отрицательной беременной риск развития резус-конфликта составляет 10–15%. Происходит первая встреча организма матери с чужеродным антигеном, накопление антител происходит постепенно, начиная приблизительно с 7–8-й недели беременности. Риск несовместимости возрастает с каждой последующей беременностью резус-положительным плодом, независимо от того, чем она закончилась (искусственным абортom, выкидышем, операцией при внематочной беременности или родами), при кровотечениях во время первой беременности, при ручном отделении плаценты, а также если роды проводятся путем кесарева сечения или сопровождаются значительной

кровопотерей при переливании резус-положительной крови [7].

Если последующая беременность развивается с резус-отрицательным плодом, несовместимость не развивается. Всех резус-отрицательных беременных женщин ставят на специальный учет в женской консультации и проводят динамический контроль над уровнем резус-антител. В первый раз анализ на антитела надо сдать с 8-й до 20-й недели беременности, затем периодически проверять титр антител: 1 раз в месяц до 30-й недели беременности, дважды в месяц до 36-й недели и 1 раз в неделю до 42-й недели. Прерывание беременности на сроке менее 6–7 недель может не привести к формированию у матери Rh-антител. В этом случае при последующей беременности, если у плода будет положительный резус-фактор, вероятность развития иммунологической несовместимости вновь будет равна 10–15%. Проведение тестирования на аллоиммунные антиэритроцитарные антитела важно также при общей предоперационной подготовке, особенно для людей, которым ранее уже проводилось переливание крови (даже если оно проводилось в детском возрасте) [7, 8].

Перечень потенциально сенсibiliзирующих событий, при которых необходимо проведение профилактики резус-иммунизации [9]:

- инвазивная пренатальная диагностика;
- редукция одного из эмбрионов, внутриутробное лечение плода (шунтирование, переливания);
- травма живота;
- внутриутробная гибель плода;
- прерывание беременности (независимо от способа);
- родовое кровотечение;
- самопроизвольный аборт;
- внематочная беременность.

Для современной перинатологии ГБПН является значительной проблемой, которая требует адекватных профилактических мер, которые можно условно разделить на [6]:

- организационные — недопущение переливания женщинам с резус-отрицательной кровью несовместимой донорской крови, других биологических жидкостей и тканей, профилактика абортom;
- медикаментозно-лечебные, которые, в свою очередь, можно квалифицировать как специфические и неспецифические.

К неспецифической профилактике резус-иммунизации относят предотвращение абортom у женщин с резус-отрицательным фактором крови. Особенно важно сохранение первой беременности у женщины с резус-отрицательным фактором крови, переливание любых компонентов крови без учета резус-принадлежности крови донора. С целью прогнозирования развития тяжелых форм гемолитической болезни у новорожденного отечественным протоколом рекомендовано определение подклассов антител (IgG1 — IgG3). Резус-конфликт возможно исключить в результате преимплантационной генетической диагностики при ЭКО, выбирая Rh(-) эмбрион,

при условии гетерозиготного генотипа по резус-фактору у отца плода [7].

Экспериментальными и клиническими исследованиями уже в 60-х годах прошлого века была установлена возможность предотвращения резус-иммунизации путем введения антирезус-глобулина, поскольку при этом происходит блокирование эритроцитарных антигенов. Поэтому, поскольку иммунизация женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови происходит в результате трансплацентарного перехода в организм беременной и роженицы резус-положительных эритроцитов плода, с 1961 г. применяется вакцинация анти-Rh (D)-иммуноглобулином G, которая остается золотым стандартом в профилактике Rh-иммунизации и, следовательно, заболеваемости ГБПН [10].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) в 1971 г. рекомендовала профилактическое введение 25 мкг (125 МЕ) анти-Rh (D)-иммуноглобулина G (анти-Rh (D) IgG) на каждый 1,0 мл фетальных эритроцитов, либо на 2,0 мл цельной крови, попавших к матери от плода при трансплацентарном переходе. В 1998 г. это положение было утверждено Американской ассоциацией банков крови и Американским колледжем акушерства и гинекологии [11].

На практике препарат вводят беременным с резус-отрицательной принадлежностью крови без резус-иммунизации (без антител в крови) в 28–30 недель, и профилактическая доза, по данным большинства авторов, составляет 300 мкг (1500 МЕ). Всем резус-отрицательным не иммунизированным женщинам, родившим резус-положительных детей должна быть проведена и послеродовая профилактика резус-иммунизации этим же препаратом в той же дозе [11].

За рубежом положительным образом решается вопрос о проведении внеплановой (дополнительной) специфической профилактики Rh-иммунизации при появлении у женщин потенциально сенсибилизирующих событий. При этом 54–57% беременных женщин своевременно внутримышечно или внутривенно получают профилактическую дозу анти-Rh (D) IgG, которая составляет от 250 до 600 МЕ (50–120 мкг) [11].

У женщин с привычным выкидышем беременность часто осложняется кровотечениями в I триместре беременности. В этой связи необходимым является введение препарата анти-Rh (D)-иммуноглобулина после подтверждения отсутствия в крови резус-антител и подтверждения развивающейся маточной беременности данными УЗИ: до 12 недель беременности доза составляет 125 мкг (625 МЕ) [12].

Корректировка дозы анти-Rh (D)-иммуноглобулина G осуществляется в зависимости от объема фето-материнского кровотечения, установленного объективными методиками (тест Клейхауэра-Бетке, проточная цитометрия). Особое внимание уделяется ведению беременных женщин с резус-отрицательной принадлежностью крови после введения анти-Rh (D)-иммуноглобулина G в 28–30 недель гестации, с динамическим определением титра антирезус-антител и дифференциальной диагностикой «наведенных титров» и «невывявленных титров» плановой профилактики иммунизации. Незначительное

повышение титра антител с тенденцией к снижению свидетельствует о наличии «наведенных» титров. В таком случае в плановом порядке проводится профилактика резус-иммунизации в послеродовом периоде. Появление стабильно высокого уровня антирезус-антител после проведения профилактических мероприятий свидетельствует о не выявленной накануне постановки анти-Rh (D)-иммуноглобулина G иммунизации и исключает проведение послеродовой профилактики [13].

В национальных клинических рекомендациях 2017 г. «Резус-сенсibilизация. Гемолитическая болезнь плода» указано на необходимость дополнительной антенатальной профилактики при следующих клинических ситуациях: «При отсутствии резус-изоиммунизации матери после проведения инвазивных диагностических и лечебных вмешательств во время беременности показана дополнительная антенатальная профилактика резус-изоиммунизации — введение в I триместре 625 МЕ (125 мкг), во II и III триместрах — 1250–1500 МЕ (250–300 мкг) анти-Rh (D)-иммуноглобулина. К данным клиническим ситуациям относятся биопсия хориона, амниоцентез, кордоцентез, серкляж, редукция числа эмбрионов при многоплодии, повороты плода на головку при тазовом предлежании, состояния после перенесенной абдоминальной травмы во время беременности, акушерские кровотечения» [14].

Достижения преимплантационной генетической диагностики в программе ЭКО при гетерозиготном генотипе отца по резус-фактору (RhD+RhD-) позволяют семьям, пережившим гибель плодов или новорожденных от гемолитической болезни плода, осуществить селективный отбор и перенос в полость матки эмбрионов с гомозиготным резус-отрицательным генотипом, что предотвращает возможность развития у них гемолитической болезни.

Важно отметить, что для системы здравоохранения затраты на осуществление профилактики резус-изоиммунизации существенно меньше по сравнению с затратами на лечение гемолитической болезни плода и новорожденного [15, 16, 17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ литературных данных подтверждает, что главными приоритетами при ведении пациенток с резус-изоиммунизацией являются профилактика риска сенсибилизации в соответствующих группах женщин, своевременное выявление и лечение гемолитической болезни плода для обеспечения возможности дальнейшего пролонгирования беременности. С профилактической целью рекомендовано введение анти-Rh (D)-иммуноглобулина в сроках 28–30 недель, после родов, а также при возникновении факторов риска, проведении инвазивных процедур во время беременности всем женщинам с резус-отрицательной принадлежностью крови. Проведение профилактики в сроки 28 недель и 34 недели беременности позволяет снизить сенсибилизацию до минимума, защищая от скрытых фето-материнских трансфузий.

Благодаря доступным перинатальным технологиям профилактика и лечение гемолитической болезни плода и новорожденного должны быть эффективны даже в странах с низким уровнем дохода.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мищенко А. Н., Черватюк М. И. Иммуноконфликтная беременность: проблемы и перспективы // Аллея науки. 2018. Т. 1, № 3 (19). С. 443–447.
2. Неонатология. Национальное руководство. Краткое издание / Под ред. Н. Н. Володина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 887 с.
3. Избранные клинические рекомендации по неонатологии / Под ред. Е. Н. Байбаринной, Д. Н. Дегтярева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 240 с.
4. Асадова М. И. Оптимизация методов профилактики, диагностики и лечения резус-сенсибилизации // Биология и интегративная медицина. 2018. № 11 (28). С. 15–19.
5. Прищепенко О. А., Потапова В. Е., Лысенко И. М. Патогенетические основы лечения гемолитической болезни новорожденного // Охрана материнства и детства. 2021. № 1 (37). С. 86–92.
6. Ветров В. В. Заболеваемость гемолитической болезнью новорожденных при резус-конфликте и ее профилактика // Проблемы женского здоровья. 2016. Т. 11. № 3. С. 52–63.
7. Исаханов М. А., Шарипова М. Г., Манабаева Г. К. Профилактика и неинвазивная диагностика гемолитической болезни плода // UNIVERSUM: медицина и фармакология. 2019. № 4 (59). С. 4–11.
8. Шаробаро В. Е. Гемолитическая болезнь плода и новорожденного (лекция) // Смоленский медицинский альманах. 2019. № 4. С. 69–78.
9. Куклина Л. В., Ожерельева М. А., Мещенкова Е. Ф. Профилактика резус-иммунизации у беременных с потенциально сенсибилизирующими событиями // Бюллетень медицинской науки. 2017. № 3 (7). С. 32–35.
10. Перцева Г. М. Иммунологический конфликт по резус-фактору во время беременности. Прошлое и настоящее // Главный врач Юга России. 2016. № 3 (50). С. 15–17.
11. Ветров В. В., Иванов Д. О. Этиопатогенез гемолитической болезни плода и новорожденного при резус-конфликте // Проблемы женского здоровья. 2016. Т. 11. № 4. С. 52–60.
12. Тетрашвили Н. К., Милушева А. К. Проведение профилактики резус-иммунизации у женщин после хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности // Медицинский совет. 2018. № 7. С. 84–86.
13. Кравченко Е. Н., Ожерельева М. А. Гемолитическая болезнь плода и новорожденных. Некоторые аспекты заболеваемости и профилактики резус-иммунизации при потенциально сенсибилизирующем событии // Мать и дитя в Кузбассе. 2016. № 3 (66). С. 34–38.
14. Резус-сенсибилизация. Гемолитическая болезнь плода. Клинические рекомендации (протокол). Письмо Минздрава от 18 мая 2017 г. № 15-4/10/2-3300.
15. Конопляников А. Г. Профилактика резус-изоиммунизации // Opinion Leader. 2018. № 52. С. 19–22.
16. Uzokovich J. U. Immunological changes in a fetus with hemolytic disease during rhesus-immunization of the mother // European Journal of Molecular and Clinical Medicine. 2020. Vol. 7. I. 3. P. 1548–1558.
17. Cruz-Leal Y. Prevention of hemolytic disease of the fetus and newborn: what have we learned from animal models // Current Opinion in Hematology. 2017. Vol. 24. I. 6. P. 536–543.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Ермолова Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, e-mail: rniip.ermolova@gmail.com.

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru.

Косенко Людмила Борисовна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2.

УДК: 618.14-002.2

# ВОСПАЛЕНИЕ МАТКИ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ЖЕНЩИН

Х. Р. Шахабова, Н. В. Палиева, Ю. А. Петров, В. В. Чернавский

**Аннотация.** Заболевания органов репродуктивной системы способствуют ее дисфункции и приводят к утрате фертильности и бесплодию. Хронический эндометрит является одним из тех заболеваний, которые служат причиной невынашивания — самопроизвольного прерывания беременности с момента зачатия до 37-й недели беременности. При хроническом эндометрите, как клинико-морфологическом синдроме, возникает большое количество вторичных структурных

и функциональных изменений вследствие перманентного прогрессирующего повреждения слизистой оболочки матки инфекционным агентом. Проблема хронического эндометрита все еще остается актуальной, поскольку лечебно-профилактические мероприятия относительно данного заболевания имеют низкую эффективность.

**Ключевые слова:** хронический эндометрит, репродуктивные потери, беременность, невынашивание беременности.

## INFLAMMATION OF THE UTERUS AND REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN

H. R. Shakhobova, N. V. Palieva, Yu. A. Petrov, V. V. Chernavsky

**Annotation.** Diseases of the organs of the reproductive system contribute to its dysfunction and lead to loss of fertility and infertility. Chronic endometritis is one of those diseases that cause miscarriage — spontaneous termination of pregnancy from the moment of conception to the 37th week of pregnancy. With chronic endometritis as a clinical and morphological syndrome a large number

of secondary structural and functional changes occur due to permanent progressive damage to the uterine mucosa by an infectious agent. The problem of chronic endometritis is still relevant, since therapeutic and preventive measures regarding this disease have low effectiveness. Reproductive function is one of the most important components of women's health.

**Keywords:** chronic endometritis, reproductive losses, pregnancy, miscarriage.

Воспалительные заболевания органов малого таза — самая распространенная патология женской репродуктивной системы: они занимают верхние позиции в структуре причин репродуктивных неудач. Самой серьезной проблемой, пока не имеющей решения, считается хронический эндометрит (ХЭ), частота которого в последние годы существенно возросла. Не теряют своей актуальности и другие воспалительные процессы гениталий — шейки матки, влагалища, придатков матки [1, 2].

Возможным объяснением сложившейся ситуации могут стать изменившиеся условия — агрессивность микробного мира, частые смены половых партнеров, дефекты иммунного реагирования и многое другое. Свой вклад вносит еще и тот факт, что более 40% женщин прекращают первую беременность искусственным абортom, вследствие чего статистические данные по неучтенным и нелеченым ХЭ определяют устойчивую тенденцию невынашивания при изначально плохих демографических показателях [3, 4, 5].

Между тем лечение хронического эндометрита не всегда приводит к решению репродуктивной проблемы, и потери повторяются, что и обеспокоило интерес к изучению этого вопроса.

**Цель работы:** провести анализ имеющихся научных данных о вкладе хронического эндометрита в генез репродуктивных потерь.

Воспалительный процесс в тканях эндометрия гистопатогенетически подразделяется на две категории. Одна из них — острый эндометрит, который характеризуется образованием микроабсцессов и инвазией нейтрофилов в поверхностный эпителий эндометрия, просвет желез и полость матки. Результаты рандомизированных контролируемых исследований показали, что острый эндометрит не связан со снижением числа беременностей или повышением бесплодия. К другой категории относится ХЭ, признаками которого являются поверхностные отечные изменения в эндометрии, высокая плотность стромальных клеточных элементов, диссоциированное созревание между эпителием и стромой и инфильтрация эндометриальных стромальных плазматических клеток. В настоящее время

не существует общепринятых стандартизированных диагностических руководств для ХЭ, тем не менее, эксперты сходятся во мнении, что наличие множественных плазматических клеток является наиболее специфичным и чувствительным признаком этой патологии [6, 2].

Выделяют следующие причины развития ХЭ: ранний дебют и «не-разборчивая» половая жизнь, что повышает распространение инфекций, передающихся половым путем; травмы эндометрия в результате внутриматочных вмешательств — ХЭ может развиться вследствие постоянного присутствия вагиноз-ассоциированных инфекционных микроорганизмов в зоне повреждения эндометрия; воспалительный процесс в смежных органах малого таза; инфекционные осложнения, возникшие после родов; деформация полости матки как результат нарушения десквамации эндометрия; применение средств внутриматочной контрацепции. Причиной могут быть инородные тела или структурная патология полости эндометрия, например, подслизистые миомы, полипы, задержанные продукты зачатия, неполного аборта или инфекционных агентов [7, 8, 9].

В течение почти столетия считалось, что в норме полость матки стерильна. Впрочем, эта гипотеза была опровергнута, и недавние исследования показали, что микроорганизмы обнаруживаются даже в эндометрии здоровых женщин. Кроме того, было показано, что слизистая пробка шейки матки не полностью блокирует восходящий путь инфицирования. Возникает вопрос об источнике заселения бактерий в полость матки. Согласно результатам одного рандомизированного исследования только в 73% у 438 пациенток с ХЭ выявлена патогенная микрофлора в эндометрии по результатам бактериальных посевов. Причем только в 32,6% случаев во влагалище и полости матки (эндометрии) обнаруживался схожий микробиом, то есть культивировались одни и те же виды бактерий. Эти результаты показывают, что высеванная из влагалища культура микроорганизмов не может предсказать микробную среду эндометрия у пациенток с ХЭ. Так или иначе, существование микроорганизмов в полости матки стало общепризнанным, и считается, что именно они являются основной причиной

ХЭ, а эффективная, в большинстве случаев, антибиотикотерапия может служить косвенным тому подтверждением [10].

Учитывая расхожее мнение, что восходящий путь инфицирования полости матки — преимущественный, то можно было бы считать *Chlamydia trachomatis* и *Neisseria gonorrhoeae* ключевыми патогенами острого эндометрита и воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Тем не менее, как показали исследования, у пациенток с ХЭ эти бактерии обнаруживались реже. Как выяснилось, преимущественным этиологическим агентом в случае острого эндометрита являются условно-патогенные бактерии, такие как *Streptococcus spp.* (27%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (14%), *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus spp.*, *Corynebacterium* и *Mycoplasma/Ureaplasma spp.* (11%), так как они наиболее часто высеваются.

В некоторых регионах мира широко распространена бактерия *Mycobacterium tuberculosis* — возбудитель туберкулеза. Этот микробный инфекционный агент считается основной причиной бесплодия, в 40–75% случаев, так как вызывает «недостаточность» окна имплантации за счет изменения иммунного ответа на уровне эндометрия, гормональных нарушений и продукции антифосфолипидных антител, а также вызывающий фибродистрофические и адгезивные изменения в эндометрии. Таким образом, для регионов с высокой заболеваемостью генитальным туберкулезом, преимущественным патогеном, ответственным за развитие ХЭ, считается именно *Mycobacterium tuberculosis*.

Тем не менее, результаты одного исследования, в котором с помощью полимеразной цепной реакции в реальном времени в образцах эндометрия, взятых у пациенток с ХЭ, оценивалось присутствие девяти патогенных микроорганизмов, свидетельствуют, что наблюдались сходные показатели частоты выявления патогенов у пациенток с ХЭ и без него (24/40 против 14/25). Эти данные указывают на противоречивость информации о связи между обнаружением определенных микроорганизмов внутри полости матки и ХЭ. Исходя из этого, основным патофизиологическим процессом при

ХЭ является взаимодействие между микроорганизмами и иммунными клетками эндометрия, а не просто присутствие микроорганизмов. Необходимы дальнейшие исследования для выяснения путей колонизации микроорганизмами полости матки, механизма возникновения и прогрессирования ХЭ.

В отличие от острого эндометрита, проявляющегося лихорадкой, тазовой болью и выделениями из влагалища, малозаметные и неявные симптомы (нарушение менструального цикла, преимущественно в форме аномальных маточных кровотечений, диспареуния, тазовый дискомфорт и бели) ХЭ часто остаются незамеченными пациентками и игнорируются гинекологами. Как доброкачественное заболевание, интервенционная биопсия эндометрия и сложные гистопатологические исследования для выявления ХЭ не рекомендуются в гинекологической практике. До недавнего времени точная гистопатологическая диагностика ХЭ была сложной и трудоемкой задачей. Однако все большее внимание уделяется потенциальной связи между плохими репродуктивными исходами (например, необъяснимое бесплодие, рецидивирующий спонтанный аборт и повторяющиеся неудачные имплантации (РНИ) при ЭКО) и ХЭ [11].

Результаты современных исследований свидетельствуют, что в случаях ранних репродуктивных потерь велика роль ХЭ. Так, при самопроизвольном выкидыше ХЭ был зарегистрирован у 90% беременных, при несостоятельных попытках ЭКО — у 83,3%, при неразвивающейся беременности — у 91,7%, при искусственных абортах — у 85,7%. ХЭ на фоне остатков плацентарной ткани был выявлен в 35,8% при искусственном аборте и в 28,3% — при самопроизвольном аборте. В большей части случаев у женщин с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) регистрируют ХЭ [1, 2], но пока недостаточно только диагноза ПНБ для обоснования лечения ХЭ, нет и четких представлений о механизмах прерывания беременности при ХЭ. Некоторые авторы полагают, что значение ХЭ в случаях ранних репродуктивных потерь достаточно спорно. Например, установлено, что ХЭ не имеет негативного воздействия на репродуктивный исход после

ЭКО/ИКСИ и его клиническое значение сводится к минимуму [5, 6].

Одной из возможных гистоморфологических характеристик ХЭ является задержка дифференцировки эндометрия в среднесекреторной фазе. Приблизительно треть образцов эндометрия с ХЭ, полученных от женщин с бесплодием, имеет такую, «не в фазе», морфологию. Эндометрий с ХЭ, полученный в секреторной фазе, часто имеет псевдоэпителификацию и митотические ядра как в железистых, так и в поверхностных эпителиальных клетках. Экспрессия антиапоптотических генов (BCL2 и BAX), связанных с пролиферацией ядерного маркера (Ki-67) и стероидных рецепторов яичников (рецепторы эстрогена- $\alpha$  и - $\beta$ , рецепторы прогестерона-A и -B), также активируется во время секреторной фазы в эндометрии при ХЭ. Напротив, экспрессия генов, потенциально связанных с рецептивностью эмбриона (IL11, CCL4, IGF1 и CASP8) и децидуализацией (PRL и IGFBP1), подавляется в эндометрии при ХЭ в этот период. Эти результаты подтверждают идею о том, что эндометрий с ХЭ способен реагировать на стероиды яичников и модулировать составляющие его клетки в рецептивный фенотип, что указывает на потенциальную связь между резистентностью к прогестерону и ХЭ, как это наблюдается при эндометриозе [5].

Систематический обзор опубликованных данных 2021 года показал еще один из возможных морфологических фенотипов эндометрия. Мета-анализ выявил корреляционную связь ХЭ с макро- и микрополипами эндометрия (ПЭ). ПЭ представляют собой аномальные разрастания эндометрия, содержащие железы, строму и кровеносные сосуды, выступающие из слизистой оболочки матки. Установлено, что у женщин ХЭ и ПЭ могут иметь взаимозависимую связь и могут представлять собой два последовательных этапа общего патологического процесса. Кроме того, была обнаружена чрезвычайно высокая распространенность иммунореактивных плазматических клеток CD138 (типичных маркеров ХЭ) в ткани ПЭ (70,73%; 95% ДИ, 55,73–83,68%) [11].

Данные о влиянии хронического воспаления эндометрия на имплантацию продолжают активно дискутироваться, несмотря на достаточно

большой объем работ, предполагающих негативное воздействие плазматических клеток, иммуноглобулинов, а также изменений в генах, кодирующих белки, участвующих в воспалительной реакции, пролиферации и апоптозе [12, 13, 14].

Bouet et al. (2016) [12], изучая вопросы эндометриального фактора рецидивирующей неудачи имплантации после экстракорпорального оплодотворения и привычного невынашивания беременности (ПНБ), опубликовали проспективное обсервационное исследование, в котором приняли участие 46 женщин с РНИ, определяемой как неспособность достичь беременности в цикле вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) после переноса трех эмбрионов хорошего качества, в нативном или после разморозки варианте, женщинам в возрасте до 35 лет или четырех эмбрионов хорошего качества женщинам старше 35 лет. Женщин с биохимическими беременностями они также включили в группу с РНИ. ХЭ был подтвержден иммуногистохимически (ИГХ) и диагностирован в 14% случаев у женщин с РНИ и в 27% — с ПНБ, что они расценивают как высокую степень встречаемости. Более того, авторы отметили, что офисная гистероскопия имеет всего 40% чувствительности для выявления ХЭ и, следовательно, может быть полезна для постановки диагноза, но не может заменить гистологическое подтверждение ХЭ с помощью ИГХ. При этом в работе указывается, что связь между ХЭ и бесплодием отмечена более 35 лет назад, и к настоящему времени для подтверждения диагноза ХЭ предложен довольно обширный перечень методов, в том числе посев, гистероскопия и гистологические способы идентификации образцов. Однако, если говорить о морфологическом подтверждении, то есть гистологическом диагнозе — а как принято, требуется обнаружение плазматических клеток в строме эндометрия, — то очень важным моментом является метод окрашивания биоптата. Так как неправильно окрашенные образцы не позволяют выявить присутствие плазматических клеток, процент ложноотрицательных результатов возрастает и, в результате, первопричина неудач и потерь будет не установлена [15].

Используя несколько иную методологию, другие исследователи ретроспективно изучили 33 женщины, определив РНИ как неспособность достичь беременности после двух циклов ЭКО с переносом, по крайней мере, одного эмбриона хорошего качества. Диагноз «хронический эндометрит» также был подтвержден при ИГХ-исследовании. Авторы сообщили о наличии хронического воспаления эндометрия в 30,3% случаев.

Для правильной имплантации и дальнейшего развития беременности необходимо соблюдение трех факторов: иммуносупрессии в организме матери, генетически и морфологически правильно сформированного эмбриона, структурной и функциональной полноценности эндометрия. Имплантация — процесс сложной интеграции плодного яйца и клеток эндометрия. При ХЭ наблюдается утрата слизистой оболочкой матки способности к правильному взаимодействию [15].

В последние годы пристальное внимание уделяется рецептивности эндометрия. Это комплекс структурно-функциональных характеристик с четкими временными и пространственными константами, определяющий способность эндометрия к имплантации. В физиологических условиях эндометрий человека инфильтрирован широким спектром иммунокомпетентных клеток, включая макрофаги, естественные клетки-киллеры и субпопуляции Т-лимфоцитов. Состав и плотность иммунокомпетентных клеток эндометрия периодически меняются в течение менструального цикла. Считается, что такие временные колебания локальных субпопуляций лейкоцитов играют роль в ремоделировании ткани, необходимой для получения рецептивности эндометрия. Среди маркеров рецептивности выделяют факторы роста, молекулы адгезии, цитокины, пиноподии эндометрия и т. д. В норме после оплодотворения эндометрий подвергается структурной и функциональной гестационной трансформации, необходимой для оптимальной имплантации и выживания эмбриона. При ХЭ, как уже указывалось ранее, происходит десинхронизация дифференцировки, проявляющаяся мозаичностью строения слизистой оболочки матки с чередованием фиброза, атрофии и фокусной гипер-

плазией, что связано с выраженной экспрессией эстрогеновых рецепторов и с сопутствующим снижением экспрессии прогестероновых рецепторов, что приводит к прерыванию беременности на ранних стадиях [11].

Принято считать, что прогестероновый фактор является ведущим в патогенезе прерывания беременности, так как прогестерон выступает главным активатором децидуальных превращений эндометрия, его роста и развития, васкуляризации миометрия, нейтрализатором негативного действия окситоцина в период вынашивания беременности, подавляет синтез простагландинов. Действительно, в нормальном эндометрии при развитии беременности отмечается продукция лимфоцитами прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, который предотвращает отторжение плодного яйца посредством изменения иммунной реакции в сторону образования Т-хелперов 2 типа. При ХЭ отмечается дефицит прогестерон-индуцированного блокирующего фактора, что вызывает активацию агрессивных натуральных киллеров (CD16, CD56) и иммунного ответа посредством Т-хелперов 1 типа, а не Т-хелперов 2 типа, которые поддерживают иммунный гомеостаз на локальном уровне. При участии в иммунном ответе матери лимфокинактивированных NK-лимфоцитов реализуется эмбриотоксическое действие с выделением провоспалительных цитокинов, приводящее к нарушению пролиферации и, соответственно, нормальной циклической трансформации эндометрия, а также активации протромбиназы. В результате этих дисфункций и дисморфогенеза нарушается микроциркуляция в эндометрии, формируются тромбы и образуются гематомы. Туморнекротизирующий фактор альфа и интерферон-гамма активируют апоптоз в ворсинчатом цитотрофобласте. Совокупность данных факторов приводит к прерыванию беременности. Если беременность не прерывается на ранних сроках, в дальнейшем происходит развитие плацентарной недостаточности [16, 17, 18].

Между тем, анализ последних данных подтверждает, что прогестероновый фактор является не единственным в патогенезе самопроизвольного прерывания беременности. На фоне хронических воспалительных

изменений в эндометрии наблюдается недоразвитие его железистого и стромального компонентов, в связи с чем снижается секреция белков, способствующих прогрессии беременности — альфа-2-микроглобулина фертильности, синтезируемого железами матки, и плацентарного альфа-1-микроглобулина, характеризующего процесс децидуализации эндометрия. Данные белки совместно с инсулиноподобными факторами роста охраняют уязвимое плодное яйцо и в дальнейшем эмбрион от агрессии материнских иммунных комплексов, сохраняя его оптимальное микроокружение. Важен также факт изменений в стромальном компоненте эндометрия при ХЭ, проявляющийся диспропорцией коллагенов 1 и 3 типов, с преобладанием коллагена 1 типа и появлением мерозина. Это вызвано несостоятельностью иммунного реагирования эндометрия, дисбалансом факторов роста, протеаз и их ингибиторов, увеличением в эндометрии количества лимфоцитов, макрофагов, фибробластов, которые вызывают ремоделирование слизистой оболочки матки с прогрессирующим коллагенообразованием и атрофией железистого аппарата, что также индуцирует самопроизвольные аборты [19, 20, 21].

Помимо прочего, при выкидышах на фоне ХЭ регистрируется снижение выработки и специализированных ферментных комплексов, в частности, металлопротеиназ (ММП) 2 и 9, обеспечивающих инвазию цитотрофобласта в слизистый слой матки. Локализация ММП — строма клеток ворсин трофобласта, а именно — в местах его контакта с базальной мембраной. ММП 9 имеет высокую активность в инвазирующем цитотрофобласте. Дефицит ММП в некоторых случаях вызывает отслойку трофобласта или его неэффективную инвазию, в результате чего происходит невынашивание беременности [22].

Не только невынашиванием беременности ограничивается негативное влияние хронического воспалительного процесса в эндометрии. Практически в каждом первом случае выявляются более или менее выраженные признаки фетоплацентарных нарушений, отражающие процессы редукции в плодo-материнских отношениях. Снижение показателей гемодинамики происходит

из-за повышения сосудистого сопротивления кровотоку, которое, в свою очередь, вызывается уменьшением количества капиллярных сетей и возникшей в результате этого избыточной извилистости сосудов. Недостаточная инвазия трофобласта в спиральные артерии, сопровождающаяся эндотелиальными дисфункциями, также может вызвать патологию в системе «мать-плацента-плод». Такая «прогрессирующая патология» плацентарного дерева ведет к гипотрофическим сдвигам в метаболизме плода за счет гипоксически-ишемических нарушений в гестационной матке в ходе предшествующих воспалительных поражений эндометрия. Параллельно фагоциты запускают перекисное окисление липидов, вследствие чего сначала образуются, а затем накапливаются активные формы кислорода и пероксида водорода. Данные вещества вызывают деструкцию клеточных мембран, и происходит компенсаторное разрастание соединительной ткани в строме, вместе с этим отмечаются склеротические изменения стенок спиральных артерий [1, 23, 24].

Кроме того, при хроническом эндометрите может иметь место и, непосредственно, классическая иммунная реакция «антиген-анти-тело» — выработка антиспермальных антител. При попадании мужских половых гамет во влагалище и их продвижении в верхние отделы репродуктивного тракта спермато-

зоиды сталкиваются с очагом воспаления, где происходит их уничтожение макрофагами. При этом антиген-презентирующая клетка представляет частицы спермиев Т-хелперам, те, в свою очередь, активируют В-лимфоциты, которые преобразуются в плазматические клетки и начинают продуцировать антиспермальные антитела. Таким образом, происходит запоминание женским организмом мужских половых клеток как чужеродных, и впоследствии сперматозоиды уничтожаются при попадании в половые пути женщины [25].

По данным Европейского и Американского обществ по репродукции человека (ESHRE и ASRM), повторная потеря беременности (ППБ) определяется как потеря двух или более, даже не последовательных, беременностей, наступающих до 20 недель гестации. В проведенных исследованиях ХЭ с помощью ИГХ был диагностирован всего у 9,3% пациенток с ППБ. Используя тот же подход, другие авторы сообщали о распространенности ХЭ у 42,9% женщин с ППБ. В исследовании 395 женщин с двумя или более выкидышами до 10-й недели или, по крайней мере, с одной потерей беременности после 10 недель гестации распространенность ХЭ, подтвержденная с помощью биопсии эндометрия, соответствовала 9%. В литературе имеются сведения об увеличении частоты живорождения с 7% до лечения до 56% после

приема антибактериальных средств в течение двух недель, что доказывает микробный генез ХЭ и его роль в перинатальных неудачах. Так, например, все в том же проспективном наблюдательном исследовании Bouet et al. (2016) [12], ранее обсуждаемом, авторы выявили распространенность ХЭ на уровне 27%, подтвержденную ИГХ. Другое наблюдательное исследование «случай-контроль» было проведено у 107 женщин с двумя или более выкидышами до 20-й недели гестации, которое показало распространенность ХЭ от 13% до 56% по результатам ИГХ. Авторы также обнаружили тенденцию к более высокой частоте потери беременности у женщин с нелеченным ХЭ по сравнению с пациентками без ХЭ [10].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, хронический эндометрит остается актуальной проблемой современного здравоохранения за счет стертости клинических проявлений, а нередко и полного отсутствия каких-либо признаков, своей распространенности, что немаловажно, среди женщин фертильного возраста и из-за частых репродуктивных потерь. Акушеры-гинекологи с настороженностью относятся к данному заболеванию, так как пока отсутствуют четкие руководящие принципы, а ученые продолжают вести поиск оптимальных способов диагностики, лечения и профилактики хронического эндометрита.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по перинатологии: в двух томах / Под ред. Д. О. Иванова. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2019. 936 с.
2. Брагина Т. В., Петров Ю. А., Палиева Н. В. Воспалительные заболевания органов малого таза как одна из причин женского бесплодия // Медико-фармацевтический журнал Пульс. 2021. № 12 (23). С. 77–84. DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2021-23-12-77-84.
3. Шабаева В. И., Климов В. С., Болдырева М. В. Актуальные аспекты патогенеза хронического эндометрита // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2021. № 10–4. С. 562–566.
4. Morimune A., Kimura F., Nakamura A. The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes // Am. J. Repr. Imm. 2019. V. 85. I. 3. P. 133–157.
5. Исмаилова Ф. К., Петров Ю. А., Палиева Н. В. Медицинский аборт как причина нарушения репродуктивной функции будущей матери // Здоровая мать — здоровое потомство: сборник материалов внутривузовской научно-практической конференции, Ростов-на-Дону, 06 февраля 2020 года / ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет». Ростов-на-Дону, 2020. С. 166–172.
6. Олейник В. Ю. Хронический эндометрит в срезе ранних репродуктивных потерь // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5–1. С. 67–69.
7. Endometritis: new time, new concepts / K. Kitaya, T. Takeuchi, S. Mizuta, H. Matsubayashi, T. Ishikawa // Fertil Steril. 2018 Aug. Vol. 110 (3). P. 344–350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
8. Феоктистов А. А., Овсянникова Т. В., Камилова Д. П. Роль хронического эндометрита в клинике женского бесплодия // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 18. С. 10–13.
9. Петров Ю. А., Рымашевский Н. В., Ковалева Э. А. Влияние внутриматочных контрацептивов на слизистую оболочку цервикального канала и шейки матки // Вопросы охраны материнства и детства. 1987. Т. 32. № 8. С. 59–61.
10. Оразов М. Р., Михалева Л. М., Семенов П. А. Хронический эндометрит: патогенез, диагностика, лечение и его связь с бесплодием // Клиническая и экспериментальная морфология. 2020. Т. 9. № 2. С. 16–25.
11. Association between Endometrial Polyps and Chronic Endometritis: Is It Time for a Paradigm Shift in the Pathophysiology of Endometrial Polyps in Pre-Menopausal Women? / A. Vitagliano, M. Cialdella, R. Cicinelli, et al. // Results of a Systematic Review and Meta-Analysis. Diagnostics (Basel). 2021. Vol. 11 (12). P. 2182.
12. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis / P. E. Bouet, H. El Hachem, E. Monceau, G. Gariépy, I. J. Kadoch, C. Sylvestre // Fertil Steril. 2016. Jan. Vol. 105 (1). P. 106–110. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
13. Kupina A. D., Petrov Yu. A. Efficiency of sonographic research in diagnostics of chronic endometritis // Indo-American Journal of Pharmaceutical Sciences. 2019. Vol. 6. No. 11. P. 15210–15213.

14. Петров Ю. А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 282–289.
15. Петров Ю. А. К вопросам патогенеза хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. 2011. № 6. С. 386–392.
16. Новые направления в диагностике и лечении эндометрита / Ж.А. Каграманова, В.В. Малиновская, Е.Н. Выжлова, П.Е. Ланцакова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 1. С. 64–77.
17. Спириденко Г. Ю., Петров Ю. А. Хронический эндометрит как причина преждевременного прерывания беременности // Главный врач Юга России. 2021. № 2 (77). С. 49–52.
18. Доброхотова Ю. Э., Мандрыкина Ж. А., Нариманова М. Р. Несостоявшийся выкидыш. Причины и возможности реабилитации // Российский вестник акушера-гинеколога. 2016. Т. 19. № 4. С. 85–90.
19. Серебренникова К. Г., Бабиченко И. И., Арутюнян Н. А. Новое в диагностике и терапии хронического эндометрита при бесплодии // Гинекология. 2019. Т. 21. № 1. С. 14–18.
20. Петров Ю. А. Результаты иммуно-микробиологической составляющей в генезе хронического эндометрита // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2011. № 3 (39). С. 50–53.
21. Кобаидзе Е. Г. Хроническое воспаление матки: некоторые патогенетические аспекты // Пермский медицинский журнал. 2017. Т. 34. № 6. С. 92–100.
22. Лызикова Ю. А. Хронический эндометрит как причина нарушений репродуктивной функции у женщин // Проблемы здоровья и экологии. 2015. № 3 (45). С. 9–16.
23. Авраменко Н. В., Гридина И. Б., Ломейко Е. А. Хронический эндометрит как фактор нарушения репродуктивного здоровья женщин // Запорожский медицинский журнал. 2015. № 6 (93). С. 93–97.
24. Нарушение регуляции редокс-процессов в плаценте при ее дисфункции / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, А.А. Никашина, Н.В. Палиева, И.А. Аллилуев, А.В. Ларичкин // Проблемы репродукции. 2019. № 6 (25). С. 112–118. DOI: 10.17116/repro201925061112.
25. Базина М. А., Егорова А. Т., Ходорович Н. А. Хронический эндометрит: скрытая угроза репродукции // Доктор.ру. 2015. № 14 (115). С. 20–27.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ  
 Шахובה Хеди Русиановна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2.  
 Палиева Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2,  
 e-mail: nat-palieva@yandex.ru.  
 Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2,  
 e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru.  
 Чернавский Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2, ORCID ID  
<https://orcid.org/0000-0002-8773-0000>.

УДК 618.3–06:616–053.34:546.15

# ВЛИЯНИЕ НЕДОСТАТОЧНОГО ЙОДНОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ НА СОСТОЯНИЕ ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

М. А. Мацынина, Ю. А. Петров, А. Н. Мацынин, Е. В. Литвинова

**Аннотация.** В статье представлен сравнительный клинико-статистический анализ состояния новорожденных от матерей с недостаточным и нормальным уровнем йодного обеспечения. Установлено, что йодный дефицит у женщин во время беременности сопровождается высокой частотой рождения

детей в состоянии асфиксии, проявлениями респираторного дистресс-синдрома, задержки развития, морфофункциональной незрелости и родовой травмы.

**Ключевые слова:** йодный дефицит, гестация, новорожденный, осложнения.

## THE EFFECT OF INSUFFICIENT IODINE PROVISION OF PREGNANT WOMEN ON THE CONDITION OF THEIR NEWBORNS

M. A. Matsynina, Yu. A. Petrov, A. N. Matsynin, E. V. Litvinova

**Annotation.** The article presents a comparative clinical and statistical analysis of the condition of newborns from mothers with insufficient and normal levels of iodine supply. It is established that

iodine deficiency in women during pregnancy is accompanied by a high frequency of babies born with asphyxia, respiratory distress syndrome, delayed development, morphofunctional immaturity and birth trauma.

**Keywords:** iodine deficiency, gestation, newborn, complications.

Йодный дефицит (ЙД) признан глобальной медико-социальной проблемой, поскольку затрагивает около трети мирового населения и влечет за собой серьезные последствия для его здоровья [1]. Доказана

актуальность проблемы ЙД для многих районов Российской Федерации и Донецкого региона [2, 3].

Актуальность проблемы ЙД у беременных обусловлена риском развития широкого спектра гестационных

и перинатальных осложнений [4, 5]. Наиболее значимым последствием недостаточного йодного обеспечения во время беременности считается задержка умственного развития потомства [6]. В то же время, несмотря

на актуальность проблемы влияния йодного дефицита на течение беременности и состояние потомства, нерешенным остается вопрос влияния легкого йодного дефицита на состояние новорожденных, матери которых имели недостаточное йодное обеспечение на протяжении гестационного периода.

**Цель работы:** изучение влияния недостаточного йодного обеспечения беременных на состояние их новорожденных.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен сравнительный клинико-статистический анализ состояния 146 новорожденных. Основную (I) группу составили 87 новорожденных от матерей, имевших недостаточное йодное обеспечение на протяжении всей гестации. В группу контроля (II) включены 59 новорожденных от матерей, имевших нормальный уровень йодного обеспечения на протяжении всего периода гестации, получавших калия йодид 200 мкг в сутки на прегравидарном этапе и 250 мкг в сутки с момента установления факта беременности. Несмотря на осведомленность беременных о безопасности и необходимости проведения йодной дотации, беременные I группы по различным причинам не получали препараты йода. Все новорожденные были доношенными, без статистических различий по сроку гестации. Совместно с неонатологом сразу после рождения проводился их осмотр и измерение. Состояние новорожденных оценивалось по данным клинического обследования на первой и пятой минуте по 10-балль-

ной шкале V. Apgar (1965), проявления дыхательных нарушений оценивались по шкале V. Silverman (1965).

Статистическая обработка результатов выполнена в программе Microsoft Excel Statistica 6.0. Полученные в результате исследования данные обрабатывались с помощью стандартных методов вариационной статистики с определением средних величин (средней арифметической, ошибки средней, критерия достоверности различий показателей Стьюдента (t)).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При сравнительном анализе оценки новорожденных по шкале Апгар выявлены различия между I и II группой. На первой минуте после рождения оценка по шкале Апгар новорожденных от матерей I группы была статистически значимо меньше ( $p < 0,05$ ) на 11,4% в сравнении с новорожденными от матерей II группы, имевших нормальный уровень йодного обеспечения на протяжении всего гестационного периода, и составила  $7,0 \pm 0,2$  и  $7,9 \pm 0,1$  баллов соответственно. Через пять минут после родов также установлено статистически значимое различие состояния новорожденных I группы в сравнении с новорожденными II группы,  $p < 0,05$ . При этом оценка по шкале Апгар составила  $8,1 \pm 0,2$  и  $8,8 \pm 0,1$  баллов соответственно. Полученные данные свидетельствуют о снижении компенсаторно-приспособительных механизмов у новорожденных I группы на фоне недостаточного йодного обеспечения их матерей.

При более глубоком анализе оценки новорожденных по шкале Апгар

также выявлены существенные различия ее минимальных значений, что отражает особенности внутриутробного развития и интранатального состояния плода. Установлено, что минимальная оценка по шкале Апгар новорожденных I группы была меньше в сравнении с новорожденными II группы, составив на первой минуте 2,0 и 6,0 баллов, а на 5-й минуте — 4,0 и 7,0 баллов соответственно.

Таким образом, без асфиксии родилось на 78,9% меньше ( $p < 0,05$ ) новорожденных в I группе в сравнении со II группой, составив 20,7±4,3% (18) и 98,3±1,7% (58) случаев соответственно. Следовательно, в состоянии асфиксии родилось в 46,6 раза больше ( $p < 0,05$ ) новорожденных в I группе в сравнении со II, составив 79,3±4,3% (69) и 1,7±1,7% (1) случаев. Асфиксия тяжелой степени регистрировалась лишь у 9 новорожденных из I группы, составив 10,3±3,3% случаев. В то же время асфиксия средней степени тяжести была отмечена в обеих группах, однако статистически значимо ( $p < 0,05$ ) чаще в 40,5 раза среди новорожденных I группы в сравнении со II группой, составив 69,0±5,0% (60) и 1,7±1,7% (1) случаев соответственно.

У новорожденных I группы регистрировались такие патологические состояния, как респираторный дистресс-синдром и родовая травма, в 10,3±3,3% (9) и 6,9±2,7% (6) случаев, не встречаясь у новорожденных II группы. Наряду с этим, признаки задержки развития и морфофункциональной незрелости встречались в обеих группах (таблица 1).

Таблица 1

Частота и характер патологии новорожденных у матерей с йодным дефицитом (n/P±t, %)

| Характер патологии                      | Группы        |             |
|---|---------------|-------------|
|   | I, n=87       | II, n=59    |
| Без асфиксии                            | 18/20,7±4,3*  | 58/98,3±1,7 |
| Асфиксия, в том числе:                  | 69/79,3±4,3*  | 1/1,7±1,7   |
| – средняя                               | 60/69,0±5,0*  | 1/1,7±1,7   |
| – тяжелая                               | 9/10,3±3,3    | 0           |
| Признаки задержки развития              | 11/12,6 ±3,6* | 1/1,7±1,7   |
| Респираторный дистресс-синдром          | 9/10,3±3,3    | 0           |
| Признаки морфофункциональной незрелости | 9/10,3±3,3*   | 2/3,4±2,4   |
| Родовая травма                          | 6/6,9±2,7     | 0           |

Примечание: \* — различия между группами статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Признаки задержки развития у новорожденных I группы отмечались в 7,4 раз чаще, чем у новорожденных II группы, составив 12,6±3,6% (11) и 1,7±1,7% (1) случаев соответственно ( $p<0,05$ ). Задержка развития плода проявлялась наличием различий ( $p<0,05$ ) массы и длины тела новорожденных I и II групп. При этом средние показатели массы и длины тела новорожденных составили 3127,8±64,7 г и 51,4±0,5 см и 3396,2±55,5 г и 53,6±0,4 см соответственно в I и II группах. Анализ минимальных значений представленных показателей также показал принципиальные различия, отражая особенности внутриутробного развития плода. Минимальное значение массы тела новорожденных у матерей с ЙД оказалось на 18,2% меньше в сравнении с этим показателем у новорожденных II группы, составив 2020,0 и 2470,0 г соответственно. Минимальные значения длины тела новорожденных также различались, составив 44,0 и 45,0 см соответственно в I и II группах. Установленные различия минимальных значений массы и длины тела между новорожденными I и II групп могут свидетельствовать о на-

рушении процессов внутриутробного роста и развития плода, обусловленного недостаточным йодным обеспечением беременных.

Признаки морфофункциональной незрелости у новорожденных I группы регистрировались в 10,3±3,3% (9) случаев; что в 3 раза чаще в сравнении со II группой (3,4±2,4% (2)), не имея статистически значимой разницы ( $p<0,05$ ).

### ВЫВОДЫ И ДАЛЬНЕЙШИЕ ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный сравнительный клинико-статистический анализ позволил установить неблагоприятное влияние недостаточного йодного обеспечения беременных на состояние их новорожденных. Установлено, что частота рождения новорожденных в состоянии асфиксии у женщин с недостаточным йодным обеспечением в 46,6 раза превышала таковую у женщин с нормальным уровнем йодного обеспечения. И если у новорожденных от матерей с нормальным уровнем йодного обеспечения регистрировалась лишь асфиксия средней степени тяжести, то

у новорожденных от матерей с недостаточным йодным обеспечением регистрировалась асфиксия как средней, так и тяжелой степени тяжести. Респираторный дистресс-синдром и родовая травма регистрировались лишь у новорожденных от матерей с недостаточным йодным обеспечением во время гестации. Признаки задержки развития и морфофункциональной незрелости у новорожденных I группы отмечались в 7,4 и 3,0 раза чаще в сравнении с новорожденными II группы. При отсутствии значимых различий средних значений массы и длины тела у новорожденных в I и II группах минимальное значение массы тела у новорожденных I группы оказалось меньше в сравнении с показателями новорожденных II группы.

Следует продолжить изучение влияния ЙД у беременных на частоту и характер перинатальных осложнений с целью установления патогенеза их развития и разработки эффективного, патогенетически обоснованного комплекса мер по лечению и профилактике указанных осложнений.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Iodine deficiency in 2007: global progress since 2003 / B. De Benoist, E. McLean, M. Andersson, L. Rogers // Food Nutr. Bull. 2008. No. 29 (3). P. 195–202.
2. Йододефицитные заболевания щитовидной железы в Российской Федерации: современное состояние проблемы. Аналитический обзор публикаций и данных официальной государственной статистики (Росстат) / Г. А. Мельниченко, Е. А. Трошина, Н. М. Платонова, Е. А. Панфилова, А. А. Рыбакова // Consilium Medicum. 2019. № 21 (4). С. 14–20.
3. Мацынин А. Н. Состояние проблемы йодного дефицита и методы его профилактики у беременных на Востоке Украины // Здоровье женщины. 2009. №7 (43). С. 193–196.
4. Трошина Е. А. Йододефицитные заболевания и беременность. Современные аспекты профилактики // Трудный пациент. 2012. № 10 (8–9). С. 16–20.
5. Щеплягина Л. А., Курмачева Н. А. Йодный дефицит: клиническое значение для беременных и кормящих женщин // Гинекология. 2011. Т. 13. № 3. С. 63–66.
6. Delange F. Iodine deficiency as a cause of brain damage // Postgrad Med J. 2001. No. 77. P. 217–220.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Мацынина Мария Александровна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры педиатрии и неонатологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, e-mail: m.matsynina@gmail.com.

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>.

Мацынин Александр Николаевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, e-mail: matsynin@gmail.com.

Литвинова Елена Валерьевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», г. Донецк, e-mail: elena.v.litvinova@inbox.ru.

# БЕРЕМЕННОСТЬ И РАК ШЕЙКИ МАТКИ

А. И. Кузнецова, Ю. А. Петров, Н. В. Ермолова

**Аннотация.** Рак шейки матки занимает первое место среди злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью. Ведение пациенток с подобной патологией является нестандартной и сложной клинической ситуацией, что обусловлено непредсказуемым поведением опухоли на фоне развивающейся беременности, невозможностью проведения всех необходимых диагностических и лечебных мероприятий. Беременность является фактором, провоцирующим развитие опухолевого процесса, что обусловлено изменениями гормонального фона, снижением иммунной защиты организма, улучшением кровотока и дренажной

функции лимфатической системы в репродуктивных органах, изменением шейки матки в послеродовом периоде. Диагностика рака шейки матки при беременности представляет наибольшую трудность в связи с недоступностью ряда диагностических процедур, а также высокой вероятностью гиподиагностики и гипердиагностики. При обследовании больной необходима тщательная дифференциация между процессами пролиферации при беременности в норме и при патологии.

**Ключевые слова:** беременность, рак шейки матки, CIN, вирус папилломы человека.

## INFLUENCE OF SYRINGOMIELIA ON REPRODUCTIVE POTENTIAL OF WOMAN

A. I. Kuznetsova, Yu. A. Petrov, N. V. Ermolova

**Annotation.** Cervical cancer ranks first among the malignant neoplasms associated with pregnancy. The management of patients with such a pathology is a non-standard and complex clinical situation, which is due to the unpredictable behavior of the tumor against the background of developing pregnancy, the impossibility of carrying out all the necessary diagnostic and therapeutic measures. Pregnancy is a factor provoking the development of a tumor process, which is caused by changes in hormonal levels, a decrease

in the body's immune defenses, an improvement in blood flow and drainage function of the lymphatic system in the reproductive organs, and dilatation of the cervix in the postpartum period. Diagnosis of cervical cancer during pregnancy is most difficult due to the inaccessibility of several diagnostic procedures, as well as the high probability of underdiagnosis and overdiagnosis, thus, when examining a patient, careful differentiation between proliferation processes during pregnancy is normal and in pathology.

**Keywords:** pregnancy, cervical cancer, CIN, human papillomavirus.

На современном этапе рак шейки матки (РШМ) остается актуальной проблемой онкогинекологии. Он занимает ведущее место в структуре онкогинекологической патологии и имеет тенденцию к увеличению количества больных [1]. Примечательно, что 45,4% всех случаев заболевания приходится на возраст до 50 лет. Кроме того, известно, что РШМ занимает первое место среди злокачественных новообразований, ассоциированных с беременностью. Частота встречаемости данной патологии составляет от 1 до 13 случаев на 10 тыс. беременностей. Средний возраст заболевших беременных женщин составляет 30 лет, что позволяет выдвинуть предположение о том, что поздние роды, а также поздняя первая беременность могут являться факторами, провоцирующими развитие опухоли [2, 3].

Ведение пациенток с подобной патологией является нестандартной и сложной клинической ситуацией, что обусловлено непредсказуемым поведением опухоли шейки матки на фоне развивающейся беременности, невозможностью проведения всех необходимых диагностических и лечебных мероприятий. Выбор тактики лечения является крайне сложной задачей, терапия подбирается индивидуально и зависит от ряда факторов, таких как стадия заболевания, сроки гестации на момент выявления новообразования, состояние плода, направленности пациентки на сохранение беременности [1].

**Цель работы:** анализ источников литературы, посвященных современным представлениям о патогенезе развития рака шейки матки на фоне протекающей беременности, ведении таких больных, особенностях протекания беременности и родоразрешения, оценка прогноза заболевания.

РШМ — заболевание репродуктивной системы женщины, характеризующееся развитием злокачественного новообразования на шейке матки. Основным гистологическим подтипом является плоскоклеточный рак (ПМКР), встречающийся в практически у 85% пациенток, тогда как поражение цервикального канала имеет место в 10–15% случаев [4].

Наиболее значимый фактор в развитии РШМ — HPV-инфекция [5]. Важно отметить, что развитие цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки (Cervical Intraepithelial neoplasia — CIN) как предракового состояния часто не зависит от наступления беременности, однако риск инфицирования папилломавирусом увеличивается, что связано с повышением чувствительности эпителия шейки матки к возбудителю и изменениями в иммунной системе, направленными на сохранение беременности. Факторы риска развития заболевания у беременных и небеременных пациенток одинаковы — это частая смена половых партнеров, раннее начало половой жизни, пренебрежение методами барьерной контрацепции. Все эти факторы повышают риск инфицирования HPV-вирусом, репликация ДНК которого и связанных с ней капсидных белков, в частности, онкопротеев E6 и E7, изменяют клеточный цикл и приводят к клеточной атипии, являющейся основой для развития CIN и, как следствие, рака шейки матки. Немаловажная роль в патогенезе неопластического процесса состоит в способности вируса ингибировать функции онкопротектора p53, что приводит к индукции пролиферативных процессов [4, 6]. Кроме того, по данным современных исследований, беременность способствует прогрессированию процессов малигнизации и в ряде случаев может индуцировать развитие рака шейки матки, что обусловлено положительной корреляцией

между изменениями уровней эстрогенов, прогестерона и хорионического гонадотропина (ХГЧ) и HPV-инфекцией (16 и 18 тип) [7, 8].

Риск метастазирования при плоскоклеточном раке составляет 0,8%, при аденокарциноме — 1,5% [9]. Повышение темпов роста уже имеющейся опухоли и ускорение процессов метастазирования связывают с физиологическими изменениями в женской половой системе: снижением иммунной защиты организма на ранних сроках беременности, улучшением кровотока и дренажной функции лимфатической системы в репродуктивных органах, а также изменением состояния шейки матки после родов [7].

Рак шейки матки, обнаруженный в течение 6 месяцев после прерывания беременности, а также спустя 12–18 месяцев после родов относят к новообразованиям, ассоциированным с беременностью, в связи с тем, что морфологические и клинические проявления данной патологии уже можно обнаружить во время беременности [10].

Клинические проявления РШМ на фоне протекающей беременности определяются стадией процесса, а также размером опухоли. На ранних стадиях клинические симптомы часто отсутствуют или не вызывают беспокойства, однако в ряде случаев возможно появление у пациентки гнойных или кровянистых выделений с неприятным запахом, нерегулярных влажальных кровотечений. На поздней стадии наиболее выраженным симптомом является боль, обусловленная развитием опухолевого процесса, а также хроническая анемия, возникшая в результате кровопотери вследствие длительных нерегулярных кровотечений. Так как данные симптомы протекают на фоне беременности или в послеродовом периоде, их легко спутать с другими заболеваниями, что подтверждает необходимость и целесообразность проведения цитологического скрининга у таких пациентов [11].

Диагностика цервикальной интраэпителиальной неоплазии и рака шейки матки при беременности представляет наибольшую трудность, так как существует определенный риск как для матери, так и для ребенка. Кроме того, существует высокая вероятность как гиподиагностики, так и гипердиагностики. Таким образом, необходима тщательная дифференциация между процессами пролиферации при беременности в норме и при патологии. В настоящее время диагностике принято проводить в 3 этапа: цитологическое исследование, кольпоскопия и биопсия шейки матки [1]. Совпадение заключений по всем трем позициям позволяет верифицировать процесс, а «золотым стандартом» диагностики этой патологии является морфологическое исследование препарата шейки матки. Весьма важным представляется этап прегравидарной подготовки, когда до беременности можно поставить правильный диагноз и пролечить пациентку.

Важное значение имеет регулярный цитологический скрининг на ранних сроках беременности — профилактические осмотры с исследованием мазков с шейки матки и цервикального канала на атипичные клетки. Преимуществом использования данного метода является абсолютная безопасность как для матери, так и для плода вне зависимости от сроков гестации и обязательно рекомендуется в качестве рутинного метода для всех беременных женщин в качестве «золотого стандарта». Сомнительный результат требует проведения PAP-теста, однако в данном случае существует вероятность неправильной интерпретации полученных данных, так как наличие эрозии,

воспаления, а также децидуальных клеток может быть ложно расценено как атипия.

Следующим этапом диагностики является кольпоскопия. По данным исследований, данный метод обследования не несет риска для беременной женщины и плода. Однако, с целью предотвращения постановки ложного диагноза, важно обратить внимание на физиологические изменения в репродуктивной системе беременной женщины [1]. В I триместре при проведении кольпоскопического исследования возможно обнаружить наличие белесоватых точечных возвышений и обширной сосудистой сети, обусловленных гипертрофией. Во II и III триместрах визуально может определяться эктопия призматического эпителия, а кольпоскопически — белые пятна метаплазированного эпителия с обильным сосудистым рисунком. В норме данные изменения в послеродовом периоде подвергаются регрессу, но при беременности обнаружение подобных явлений может лежать в основе гипердиагностики CIN и РШМ. Далее, при наличии показаний, осуществляют забор гистологического материала путем прицельной или квадрантной биопсии, на основании данных которой окончательно подтверждают диагноз и устанавливают стадию процесса. По данным некоторых исследований, рекомендуется проведение множественной пункционной биопсии, так как этот метод считается наиболее щадящим и характеризуется минимальным риском развития осложнений. Однако при таком методе с вероятностью до 25% существует вероятность ложного заключения [1].

Более высокоинформативным методом диагностики является модифицированная конизация шейки матки, так как процессы неоплазии обычно развиваются на стыке двух видов эпителия — плоского и цилиндрического, таким образом, за счет многочисленных срезов возможно достижение более точного результата, но данный метод не рекомендуется для широкого применения, особенно на ранних сроках беременности и после 34 недели, в связи с высокими рисками развития осложнений для плода — обильными кровотечениями, выкидышами и преждевременными родами.

В качестве исключения, при подозрении на инвазивный рост опухоли и желании женщины сохранить беременность, возможно проведение атипичной конизации, характеризующейся меньшими объемами, или клиновидной биопсии [1].

Одной из актуальных проблем считается гиподиагностика рака шейки матки при беременности, обусловленная отсутствием достаточного уровня онкологической настороженности у акушеров-гинекологов на фоне схожести морфологии и клиники процессов малигнизации клеток шейки матки с нормальными физиологическими процессами, наблюдающимися у пациенток во время беременности. Однако научно доказано, что данные процессы не имеют прямой связи друг с другом и развиваются обособленно.

Лечение рака шейки матки на фоне протекающей беременности в последние годы претерпело значительные изменения. В отличие от старого подхода к ведению подобных пациентов, предполагающего вне зависимости от стадии опухолевого процесса радикальное лечение — прерывание беременности с последующей экстирпацией матки с придатками и радиохимиотерапией в послеродовом периоде, в настоящее время предпочтение отдают органосохраняющим технологиям, направленным на сохранение фертильной функции женщины и сохранение жизни плода. Кроме того, во II и III триместрах считается

целесообразным назначением неoadъювантной химиотерапии препаратами платины [2, 7].

Однако важно отметить, что на первом месте в выборе тактики лечения беременной пациентки должен стоять индивидуальный подход: учитываются сроки гестации, состояние плода, стадия прогрессирования неопластического процесса, гистологическое строение опухоли, ее размеры, статус лимфатических узлов, а также направленность пациентки на сохранение или прерывание беременности. Решение о ведении таких больных принимается врачами нескольких специальностей: акушерами-гинекологами, онкологами, патологоанатомами, неонатологами и педиатрами [7, 9].

Тактика ведения пациенток с цервикальной интраэпителиальной неоплазией зависит от стадии CIN. По данным исследований, донашивание беременности считается безопасным, так как в большинстве случаев процесс развития CIN1 регрессирует, однако в 30%, наоборот, подвергается влиянию гормональных изменений и прогрессирует [11]. При CIN2 и CIN3 прогрессирование наблюдается в 50% случаев. Таким образом, лечение CIN1 может быть отложено до 6 недель послеродового периода. При CIN2 и CIN3 рекомендуется регулярное обследование беременной с целью исключения развития рака шейки матки. В том случае, если есть подозрение на прогрессирование заболевания, целесообразно проведение повторной биопсии [7]. Лечение таких больных обычно осуществляют после родов посредством органосохраняющей конизации шейки матки [11].

Лечение больных женщин до 22 недель гестации с IA2 и IB1 стадиями и опухолью до 2 см начинают с проведения атипичной конизации шейки матки с лимфаденэктомией. Целью данной манипуляции является определение стадии процесса. В случае подтверждения метастатического поражения лимфатических узлов рекомендуется прерывание беременности [9]. Однако, по данным ESCO (European Society of Clinical Oncology), возможно сохранение беременности в случае незамедлительного начала неoadъювантной химиотерапии с последующей радиотерапией и химиотерапией в послеродовом периоде [7]. Если же метастатического поражения лимфатических узлов не обнаружено, то возможно сохранение беременности. Лечение проводят после родов по стандартной схеме [9].

Ведение пациенток с IA2 и IB1 после 22 недель гестации и опухолью до 2 см также начинают с атипичной конизации шейки матки, однако тазовая лимфаденэктомия не производится, что обусловлено невозможностью проведения данной процедуры на данном сроке. При подтверждении IA2 проводят лечение по стандартной схеме, при IB1 целесообразно проведение неoadъювантной полихимиотерапии вне зависимости от вовлеченности лимфатических узлов [7, 9].

В случае обнаружения опухоли более 2–4 см на сроке до 22 недель при IB1 необходимо проведение тазовой лимфаденэктомии для уточнения стадии рака шейки матки. Если при проведении гистологического исследования обнаруживают метастатические очаги в лимфатических узлах, решается вопрос о прерывании беременности с последующим проведением стандартного лечения. При интактных лимфатических узлах возможно пролонгирование беременности с проведением неoadъювантной полихимиотерапии после 12 недель гестации [9].

При подтвержденном РШМ на сроке до 22 недель и IB2 и IIA рекомендуется прерывание беременности вне зависимости от вовлеченности в процесс лимфатических

узлов. Если гестационный срок составляет более 22 недель, необходимо проведение нескольких курсов неoadъювантной полихимиотерапии, причем последний курс должен быть проведен не позднее, чем за 3 недели до предполагаемой даты родов, что обусловлено риском развития инфекционных осложнений у плода вследствие подавления работы костного мозга, а также риском преждевременных родов [9].

Проведение лапароскопической тазовой лимфаденэктомии в сроке до 22 недель считается безопасной и информативной операцией, так как гистологическое исследование лимфатических узлов позволяет установить стадию процесса, а, следовательно, определить выбор тактики лечения и оценить прогноз. Таким образом, при обнаружении метастатических очагов в лимфатических узлах целесообразно говорить о прерывании беременности с последующей радиохимиотерапией [6]. В случае отсутствия поражения и начале проведения неoadъювантной полихимиотерапии беременность возможно пролонгировать. Радикальное лечение — удаление матки с придатками — не рекомендуется, так как данная тактика лечения не является высокоэффективной и представляет опасность как для матери, так и для плода [7, 9].

Стабилизация опухолевого процесса при пролонгировании беременности достигается с помощью проведения неoadъювантной полихимиотерапии во II–III триместрах по схемам, не отличающимся от таковых у небеременных женщин. Важно отметить, что недопустимо назначение химиотерапии в I триместре беременности в связи с эмбриотоксическим и тератогенным эффектом данного лечения.

Наиболее часто схема терапии включает цисплатин (50–100 мг/м<sup>2</sup>) в монорежиме или в комбинации с паклитакселом (175 мг/м<sup>2</sup>). Интервал между курсами составляет 3 недели. Возможно проведение лечения комбинацией цисплатина (75 мг/м<sup>2</sup>) и ифосфамида (2 г/м<sup>2</sup>) с интервалом между курсами 2 недели [9, 12, 13, 14].

Влияние неoadъювантной химиотерапии на плод и новорожденного объясняется способностью препаратов проходить через трансплацентарный барьер. Таким образом, из-за высокого эмбриотоксического и тератогенного действия применение данного метода ограничено в I триместре беременности. На поздних сроках гестации, когда плод уже считается сформированным, нередко возможно возникновение неблагоприятных эффектов в отношении центральной нервной системы, органов чувств, репродуктивной и кроветворной систем плода. Кроме того, негативное влияние на плод может быть оказано из-за внутриутробной гипоксии, возникшей как следствие анемии у матери в ответ на химиотерапевтическое лечение. В ходе оценки состояния новорожденных было отмечено, что большинство детей имеют низкую массу тела при рождении, в то время как врожденные пороки развития встречаются редко [7, 15, 16, 17].

Вопрос о родоразрешении таких пациенток также решается индивидуально и зависит от стадии процесса и направленности пациентки сохранить фертильность. Таким образом, после проведения конизации шейки матки на IA1 и AI2 стадиях допустима возможность естественных родов. При распространенном РШМ производят корпоральное кесарево сечение с последующей операцией Вертгейма. Вагинальные роды противопоказаны, так как существует высокий риск осложнений, таких как разрыв влагалища, массивное кровотечение, метастазирование новообразования. Поперечное кесарево сечение также не рекомендуется

в связи с высоким риском повреждения сосудов опухоли или ее разрывом. После родоразрешения целесообразно проведение гистологического исследования плаценты на наличие метастатических очагов [18, 19, 20, 21, 22].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, средний возраст заболевших беременных женщин составляет 30 лет, что позволяет выдвинуть предположение о том, что поздние роды, а также поздняя первая беременность могут являться факторами, провоцирующими развитие неоплазии. Положительная корреляция между изменениями уровней эстрогенов, прогесте-

рона, ХГЧ и HPV-инфекцией, а также снижение иммунной защиты организма, улучшение кровотока и дренажной функции лимфатической системы в репродуктивных органах во время беременности, расширение шейки матки в послеродовом периоде способствуют прогрессированию опухолевого процесса. Диагностика затруднительна, так как существует высокий риск ошибочного диагноза, обусловленного схожестью пролиферативных процессов при беременности в норме и при патологии. Тактика ведения беременности и родов должна быть индивидуальной при совместной работе врача акушера-гинеколога, онколога, патологоанатома и неонатолога.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Горяева А. Э., Петров Ю. А. Скрининг рака шейки матки // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2018. № 4. С. 171–175.
2. Силькина М. О., Соснова Е. А. Современные аспекты лечения рака шейки матки во время беременности // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. 2019. № 2. С. 70.
3. Рак шейки матки и беременность / А. Югай, Т. Т. Садыкова, Т. Г. Думенова, Т. Г. Косаева // Вестник КазНМУ. 2013. № 2. С. 97.
4. Индивидуальная тактика лечения рака шейки матки при беременности / Т. Хекинг, А. Абрамян, К. Домрезе, Т. Энгельн, Т. Тислер, К. Лотнер, У. Гембрух, М. Кейвер-Пайк // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. 2017. № 1 (15). С. 22–31.
5. Юлдашева Д. Ю., АскарOVA У. Ж. Отягощающие факторы, способствующие персистенции ВПЧ у женщин с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями // Биология и интегративная медицина. 2017. № 2. С. 55–63.
6. Адильгереева М. И. Папилломавирусная инфекция как медико-социальная проблема // EESJ. 2021. № 2–2 (66). С. 16–19.
7. Beharee N., Shi Z., Wu D., Wang J. Diagnosis and treatment of cervical cancer in pregnant women // Cancer Med. 2019. 8 (12). P. 5425–5430. DOI: 10.1002/cam4.2435.
8. Синчихин С. П., Степанян Л. В. Что нужно знать пациентке о вирусе папилломы человека и раке шейки матки? // Гинекология. 2021. № 1. С. 83–87.
9. Тактика ведения беременных с инвазивным раком шейки матки / Ю. Г. Паяниди, Е. И. Боровкова, Ю. Э. Доброхотова, А. М. Арутюнян // РМЖ. Мать и дитя. 2019. № 2. С. 135.
10. Шириналиев Н. М., Андреева Н. Л. Злокачественные новообразования шейки матки, ассоциированные с беременностью // Медицинские новости. 2016. № 12 (267). С. 16–22.
11. Короленкова Л. И., Кузнецов В. В., Некогосян С. О. Опыт сохранения беременности у больных инвазивным раком шейки матки на фоне неоадьювантной химиотерапии и после конизации // Research'n Practical Medicine Journal. 2015. № 1. С. 7–15.
12. Доброхотова Ю. Э., Боровкова Е. И. Акушерские риски химиотерапии во время беременности // Гинекология. 2018. № 6. С. 16–19.
13. Шириналиев Н. М., Андреева Н. Л. Клиническое обследование и ведение беременных при раке шейки матки // Медицинские новости. 2018. № 6 (285). С. 285.
14. Короленкова Л. И. Беременность при синхронном преинвазивном и микроинвазивном раке шейки матки, доношивание и благоприятные исходы для матери и плода (опыт РОНЦ им. Н. Н. Блохина) // Research'n Practical Medicine Journal. 2015. V. 5. P. 28.
15. Cervical cancer in pregnancy: Analysis of the literature and innovative approaches / A. M. Perrone, A. Bovicelli, G. D'Andrilli, G. Borghese // J. Cell. Physiol. 2019. Sep. 234 (9). P. 14975–14990.
16. Клинический случай рака шейки матки во время беременности / О. С. Золоторевская, С. И. Елгина, Е. Н. Никулина, Н. М. Шибельгут, А. Ю. Беглова, В. Г. Мозес, Е. В. Рудаева // Мид. 2020. № 2 (81). С. 68–71.
17. Методы диагностики и лечения предрака шейки матки, ассоциированного с беременностью / Ю. Э. Доброхотова, М. Г. Венедиктова, Е. И. Боровкова, С. Ж. Данелян, А. Н. Саранцев, К. В. Морозова, К. Ф. Оруджова // РМЖ. Мать и дитя. 2017. № 15. С. 1084–1086.
18. Андриянова Л. И. Клинические исходы рака шейки матки у беременных на примере пациенток перинатального центра клиники СПбГУ // FORCIPE. 2020. № 8. С. 45–46.
19. Антипина Е. О. Особенности течения беременности и родов у женщин с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом // FORCIPE. 2020. № S. URL: <https://cyberleninka.ru> (дата обращения: 09.11.2021). С. 46–47.
20. Devine, Catherine A. Imaging and Staging of Cervical Cancer // Seminars in ultrasound, CT and MR. 2019. Vol. 40. 4. P. 280–286. DOI:10.1053/j.sult.2019.03.001.
21. Zhang Qing. Oncologic and obstetrical outcomes with fertility-sparing treatment of cervical cancer: a systematic review and meta-analysis // Oncotarget. 2017. V. 8 (28). P. 46580–46592.
22. Haoran Li. Advances in diagnosis and treatment of metastatic cervical cancer // Journal of gynecologic oncology. 2016. V. 27. 4. P. 43.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Кузнецова Анастасия Ивановна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2, e-mail: mareeius@gmail.com.

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.

Ермолова Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, e-mail: rniip.ermolova@gmail.com.

# СОСТОЯНИЕ РЕПРОДУКТИВНЫХ ОРГАНОВ ЖЕНЩИНЫ ПРИ ВНУТРИМАТОЧНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ

Ю. А. Шевлюга, Ю. А. Петров, Н. В. Палиева, В. В. Чернавский

**Аннотация.** Внутриматочные устройства являются одним из самых популярных и эффективных способов контрацепции, однако их безопасность до сих пор изучается учеными. Возможными негативными последствиями применения данного способа контрацепции являются фибробластическая трансформация стромы, неспецифический хронический эндометрит, атрофия эндометрия в местах контакта с контрацептивом, гиперпластические изменения тела матки, в осо-

бенности слизистой оболочки, и наличие «воспалительных» инфильтратов в эндометрии. Все это является биологической реакцией организма на инородное тело. Отдельного внимания стоят структурно-функциональные изменения шейки матки.

**Ключевые слова:** внутриматочная контрацепция, осложнения внутриматочной контрацепции, хронический эндометрит, гиперплазия эндометрия, полипы шейки матки, фиброз эндометрия.

## THE STATE OF A WOMAN'S REPRODUCTIVE ORGANS DURING INTRAUTERINE CONTRACEPTION

*Yu. A. Shevlyuga, Yu. A. Petrov, N. V. Palieva, V. V. Chernavsky*

**Annotation.** Intrauterine devices are one of the most popular and effective methods of contraception, but their safety is still being studied by scientists. Possible negative consequences of using this method of contraception are fibroblastic transformation of the stroma, nonspecific chronic endometritis, endometrial atrophy in places of contact with the contraceptive, hyperplastic

changes in the uterine body, especially the mucous membrane, and the presence of "inflammatory" infiltrates in the endometrium. All this is a biological reaction of the body to a foreign body. Special attention is paid to structural and functional changes of the cervix.

**Keywords:** intrauterine contraception, complications of intrauterine contraception, chronic endometritis, endometrial hyperplasia, cervical polyps, endometrial fibrosis.

**В**лияние внутриматочной контрацепции на состояние репродуктивных органов женщины — довольно значимая проблема сегодня. Прежде всего, это связано с широким использованием данного метода контрацепции — он второй по распространенности во всем мире. Этот вид контрацепции является внутриматочным («инвазивным») и относится к средствам длительного ношения, поэтому вопросы, касающиеся изучения морфофункциональных изменений слизистой оболочки тела и шейки матки при использовании данного метода профилактики беременности, имеют большое значение. У современниц больше возможностей для контроля над рождаемостью, чем когда-либо, а с увеличением шансов появляются и возросшие ожидания. Исследования показывают, что, помимо надежного контрацептивного эффекта, женщин-пользователей беспокоят вопросы безопасности средств по предупреждению нежелательной беременности, их эффективность, удобство использования, а также отсутствие нежелательных побочных явлений. В связи с этим перед

современной наукой, занимающейся вопросами регулирования рождаемости, уже ставятся задачи не только по изобретению новых методов контрацепции, но и доведение имеющихся и вновь созданных средств до уровня максимальной физиологичности, чтобы повысить их востребованность у пользователей. Вследствие вышеизложенного, в представленном обзоре будет проведен анализ имеющихся актуальных данных о том, насколько современные внутриматочные средства контрацепции соответствуют этим ожиданиям.

**Целью данной работы** явился обзор и анализ накопленных данных, изложенных в научной литературе, посвященных представлениям о влиянии внутриматочных контрацептивов на репродуктивное здоровье женщины.

Внутриматочные контрацептивы (ВМК) являются достаточно популярным и доступным методом контрацепции. Внутриматочные спирали, согласно данным Министерства здравоохранения Российской Федерации, применяют около 20% фертильных женщин России. По данным Всемирной организации здравоохра-

нения (ВОЗ), использование ВМК для предотвращения нежелательной беременности занимает второе место по востребованности и уступает место только лишь комбинированным оральным контрацептивам [1, 2, 3].

Нет достоверной информации о том, когда и кем были применены первые ВМК, но известно, что в древние времена в некоторых африканских племенах кочевников было принято перед длительными караванными переходами вводить небольшие камни в полость матки верблюдов для предотвращения развития беременности у животных [4].

Первые внутриматочные противозачаточные средства, аналоги современных изделий, были изготовлены в 1928 году из нитей тутового шелкопряда. Позже они были заменены на серебряную проволоку немецким ученым Э. Грефенбергом. Однако вскоре после их создания появились данные, указывающие на развитие негативных/побочных эффектов после их ношения. Ученые Оппенгеймер и Исихама объявили о создании новых безопасных ВМК, но это произошло почти через 30 лет, в 1960 году, а до этого момента

отношение к ВМК было настороженным. Между тем интерес к этому виду контрацептивных средств не угас, так как они являют собой довольно эффективную и надежную защиту от беременности, и благодаря индустриализации и развитию химической промышленности были созданы новые полимеры, которые позволили совершенствовать ВМК [5]. В дальнейшем появились сведения, что добавление меди к пластику увеличивает надежность ВМК. Указывалось, что женщины реже сталкивались с проблемой кровотечений. Первые медьсодержащие ВМК Т Cu-200 и Нова Т появились в начале 1970-х годов, но их недостатком явился короткий период использования средства — всего два-три года, — что, конечно же, было моментом неудобства и дополнительного риска здоровью женщины. И уже в конце 1970-х годов выпущены медные ВМК второго поколения, содержащие большее количество меди. Эти устройства не только снижали частоту побочных эффектов по сравнению с предыдущими ВМК, но и имели значительно более низкую частоту отторжения. Комитеты по надзору за медикаментами, опираясь на доказательные данные научных исследований, подтвердили их безопасность и одобрили их массовое применение. С этого времени ВМК уверенно заняли одну из первых позиций в линейке контрацептивных средств, продолжилось дальнейшее развитие и разработка новых поколений ВМК [5].

Много научных работ посвящено изучению влияния ВМК на морфофункциональную активность эндометрия в результате длительного использования контрацептива. И, как показал анализ, этот вопрос довольно спорный. В 70–92% работ, посвященных этой теме, исследователи не выявляли структурных и/или функциональных изменений эндометрия на фоне ношения ВМК. Остальные же в своих работах описывают повреждающее действие внутриматочных спиралей на состояние эндометрия [6]. В частности, имеются указания на склонность к развитию эндометрита в результате применения ВМК [7, 8]. Характеризуя воспалительный процесс в полости матки, ученые разделились во мнениях, и сейчас имеется два полярных суждения о его генезе. Одни указывают на асептический

характер воспаления слизистой оболочки матки [9], другие же рассматривают воспалительный процесс как проявление инфекционного эндометрита [10].

Согласно асептической теории воспаления хронический эндометрит развивается в результате длительного пребывания внутриматочной спирали в полости матки. Внутриматочное противозачаточное средство, контактируя с внутренним слоем матки, механически нарушает в месте прилегания микроциркуляцию и, как следствие, способствует стазу, увеличению проницаемости стенок сосудов, развитию межтканевого отека и инфильтрации стромы матки. Как показывают гистологические исследования, формируется так называемая клеточная инфильтрация — скопление клеточных элементов иммунного реагирования на инородное тело: лейкоцитов, нейтрофильных гранулоцитов, мононуклеарных клеток и макрофагов. Объем задействованной патологическим процессом ткани полости матки зависит от размера внутриматочной спирали [11, 12].

Согласно другой теории — теории инфекционного воспаления — его развитие связано с процессами микробной колонизации и заражения полости матки при введении имплантируемого устройства. Инфицирование и распространение инфекции в полость матки из влагалища происходит восходящим путем по нитям (усам) ВМК, и далее инфекционный процесс может распространиться на ткани маточных труб и яичников [13]. Необходимо учитывать, что важным элементом в этом процессе является индивидуальная активность иммунного реагирования на чужеродный агент. Если следовать теории септического воспаления, то каждая женщина, использующая этот вид контрацепции, должна иметь, по меньшей мере, эндометрит. Однако этого не происходит, и подтверждением тому являются исследования, которые показали, что через 12 часов после введения ВМК матка вновь становится стерильной [14].

Помимо прочего, клеточная инфильтрация может присутствовать в эндометрии здоровой женщины, поэтому при обнаружении этих клеточных элементов не следует однозначно расценивать это как инфекцию. Следует учитывать, что по-

падание инфекции в полость матки может произойти и контактным путем от соседних воспаленных органов малого таза. К тому же в течение четырех месяцев клеточные инфильтраты самостоятельно разрешаются, что подтверждено результатами исследований биоптатов, взятых после удаления ВМК. Таким образом, было заключено, что воспалительные инфильтраты являются ответной реакцией организма на инородное тело [13, 15].

Существует и другое мнение. В одном исследовании [16] показано при наличии хронического воспаления слизистой оболочки матки в 18% случаев ношения ВМК, что подтверждено результатами цитологического исследования. Авторы доказывают, что наличие плазматических клеток, макрофагов и многочисленных лимфоцитов не обнаружено в препаратах эндометрия интактных здоровых женщин, а характерно только для случаев хронического эндометрита [17]. Тяжесть течения хронического эндометрита определяется длительностью существования воспаления и глубиной изменений структуры эндометрия [18].

Менее чем у 3% женщин наблюдалась атрофия слизистой оболочки матки при длительном использовании ВМК [15]. Есть свидетельства, что у 1,6–5,8% женщин, применяющих ВМК, в строме эндометрия развиваются локальные изменения фиброзного характера [6], и появление фибробластических изменений в нем напрямую зависело от длительности ношения спирали. Так, при использовании ВМК более 10 лет во всех случаях наблюдался фиброз эндометрия, и данные гистологических исследований указывают, что реакция слизистой матки на ВМК как на инородное тело проявлялась в форме очагового фиброза стромы, атрофии и инфильтрации [19].

Между тем, у некоторых женщин (9%), напротив, использование ВМК приводило к гиперпластическим процессам в эндометрии [6]. Несмотря на присутствующую железистую гиперплазию эндометрия, никаких других клинических проявлений этого патологического процесса не наблюдалось, и клеточная пролиферация легко купировалась гормональными препаратами [20]. При этом выявлена следующая закономерность: чем дольше внутриматочная спираль

находилась в полости матки, тем чаще (в 5–15 раз) выявлялись случаи гиперпластических процессов в эндометрии; также частота таких изменений зависела и от возраста пациенток. Доказано, что железистая гиперплазия эндометрия чаще встречается у женщин старше 40 лет [13].

Интерес ученых в отношении возможного негативного влияния ВМК на морфофункциональную активность эндометрия связан не только с вопросами фертильности — не менее важны и проблемы онконастороженности. Достаточно много работ посвящено вопросам канцеропрофилактики ВМК на эндометрий, но ни одна из них не установила риска развития рака эндометрия даже у той группы женщин, длительность применения ВМК у которых составила до 20 лет [21]. Эти же данные были подтверждены и нашими результатами. В своем когортном исследовании, в котором приняли участие 638 женщин, использовавших ВМК в течение 12 лет, также ни в одном случае не была обнаружена атипичная гиперплазия (эндометриальная интраэпителиальная неоплазия) или рак эндометрия [22].

Влияние ВМК может распространяться и на состояние слизистой шейки матки, биоценоз влагалищной среды и возможную атипичную пролиферативную активность клеточных элементов слизистых этих отделов генитального тракта. В одном таком исследовании [23] было обнаружено, что использование внутриматочных средств приводит к изменению микробной ассоциации шейки матки и влагалища. Микроскопическое исследование соскобов из урогенитального тракта женщин показало уменьшение в 1,5 раза количества полезных бифидобактерий, лактобацилл на фоне преобладания представителей условно-патогенной микрофлоры (стафилококков, коринебактерий, энтеробактерий, фузобактерий, пептококков, пептострептококков). Влагалищный секрет имел повышение pH, что являлось свидетельством недостаточного или вовсе отсутствующего пула лактофлоры. Такой вариант микробного присутствия в наружных гениталиях способствует развитию инфекционно-воспалительного процесса в этой области у женщин, использующих ВМК [24, 25].

Результаты российского исследования [26] показывают, что среди 120 женщин, использовавших внутриматочную спираль, 70 (58%) из них имели эктопию цилиндрического эпителия и специфическое воспаление. Цервицит диагностирован у 17 (14%) женщин. В ходе расширенного кольпоскопического исследования при обработке тканей 3% раствором уксусной кислоты ацетобелый эпителий обнаружен у 10 (8%) обследованных, полипы шейки матки — у 5 (4%) и у 3 (2%) женщин была диагностирована лейкоплакия. Также, по заключению автора, у всех женщин с внутриматочной спиралью имелись патологические изменения шейки матки.

Появление полипозных образований шейки матки у женщин, использующих ВМК, также подтверждается в другом российском исследовании. По его данным, гиперплазия эндометриального эпителия обнаружена у 11,4% женщин и у 1,8% женщин — железисто-фиброзные полипы без признаков атипичной гиперплазии. В большинстве случаев гиперпластические изменения эпителия шейки матки носили транзиторный характер и не выявлялись при динамическом цитологическом исследовании [27]. Таким образом, установленная авторами пролиферативная клеточная активность у женщин, применяющих ВМК, является проявлением воспалительной реакции в тканях шейки матки, а не признаком атипичной трансформации, так как известно, что полипы — это результат продуктивного воспаления, что подтверждает одновременно теорию асептического и инфекционного воспаления.

В упомянутой ранее работе [22] исследовались мазки-соскобы с эктоцервикса и нижней части эндоцервикса. Гистологическое исследование соскобов цервикального канала и биопсия шейки матки, взятых у женщин, использовавших ВМК в течение 12 лет, показало, что чаще всего наблюдалась третья степень чистоты влагалища. Однако была отвергнута, в ходе цитологической оценки мазков, возможность развития воспалительной реакции, поскольку не обнаружено изменений клеточной структуры и патогенной микрофлоры. Мнение о местной реакции на инородное тело подтверждалось тем, что клинических проявлений

воспалительного процесса не установлено. Только у 19 женщин, участвовавших в исследовании (2,98% случаев), была обнаружена обильная клеточная инфильтрация, состоящая из достаточно большого количества лейкоцитов, смешанных со слизью и патогенной флорой, что указывало на возможное развитие воспалительного процесса. Это утверждение подтверждается обнаруженными при микроскопии изменениями ядер эпителиальных клеток в виде увеличения комков хроматина. Дисплазия эпителиальных клеток диагностирована у 12 обследованных женщин (1,88% случаев). Легкая дисплазия была обнаружена в 10 случаях, а умеренная дисплазия эпителия — в 2 случаях. У 10 из этих женщин ВМК была удалена. В шести случаях явления дисплазии были склонны к саморегулированию и регрессировали в течение одного года после удаления ВМК; у остальных четырех пациенток изменения оставались стабильными и не прогрессировали. Эти данные свидетельствуют о том, что дисплазия эпителия шейки матки при использовании ВМК не носит стойкого характера и не имеет тенденции к прогрессии [22].

Большинство работ, посвященных роли ВМК в генезе рака шейки матки (РШМ), не установили связи. Однако есть и другие данные о возможном влиянии ВМК на развитие злокачественных процессов. В одной из работ говорится о выявленных случаях РШМ. Авторы указывают, что среди 1300 женщин у 5 женщин установлен преинвазивный рак шейки матки через 6 месяцев использования ВМК [28].

Что касается эффективности ВМК в отношении предупреждения незапланированной беременности, необходимо упомянуть, что это не только высоконадежное контрацептивное средство, но и метод профилактики эктопической беременности [29]. Как известно, термин «эктопическая беременность» применяют в тех случаях, когда имплантация эмбриона происходит вне полости матки. В большинстве случаев (90%) зародыш локализуется во внутриматочной части маточной трубы. Также эмбрион может имплантироваться в яичник, брюшную полость и внутриматочную часть маточной трубы — так называемая беременность в рудиментарном роге

матки. Таким образом, профилактическая роль ВМК в предотвращении эктопической беременности была доказана, наверное, самым крупномасштабным из существующих исследований организованных ВОЗ. Анализ данных установил, что у женщин, использовавших внутриматочные средства контрацепции, внематочная беременность наблюдалась в 2 раза реже, чем у женщин, не предохраняющихся от беременности, что, как ни удивительно, идет вразрез с укоренившимся мнением о повышении риска (в среднем в 2,5 раза) внематочной беременности у женщин, применяющих ВМК [17]. Так, например, зарубежные коллеги утверждают, что вероятность внематочной беременности у женщины с наступившей беременностью выше (1 случай на 25–30 беременностей), чем у женщин, не использующих контрацепцию вообще (1 случай на 125 беременностей) [1].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная внутриматочная контрацепция — это высокоэффективный, безопасный, экономичный, долгосрочный и быстро обратимый метод контрацепции с небольшим количеством побочных эффектов. Это удобный метод контрацепции и метод выбора большинства (20%) фертильных женщин в России.

Комплексный анализ современной литературы по рассматриваемому вопросу показал, что у женщин, выбравших для себя методом контрацепции внутриматочную спираль, эндометрий в большинстве случаев находится в пределах нормы, и только в ряде исследований указывается на существующие риски его патологических изменений (очаговый фиброз стромы, атрофические изменения, клеточная инфильтрация и другие). Причем такие варианты патологической трансформации, как железистая гиперплазия эндометрия, довольно быстро и эффективно купируются гормональными

препаратами. Риск рака эндометрия при использовании внутриматочных контрацептивов не доказан.

Использование внутриматочных противозачаточных средств влияет на состояние шейки матки. Многие исследования выявили изменения микробиоты влагалища и цервикального канала, сопровождающиеся признаками цервицита и дисплазии у женщин, использующих ВМК. А вот гиперплазия эндоцервикального эпителия характеризуется как транзиторная ситуация без признаков атипии. Отсюда следует, что ВМК не способствует повышению риска и развитию РШМ.

Выявленные пролиферативные изменения эпителия шейки матки указывают на необходимость постоянного кольпоцитологического мониторинга женщин во время и после использования ВМК. Только своевременная диагностика предраковых процессов поможет избежать возникновения онкологических заболеваний тела и шейки матки при использовании ВМК.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кузнецова И. В. Современная внутриматочная контрацепция // Гинекология. 2012. Т. 14. № 4. С. 62–67.
2. Мукум-Зода Т. М., Павлова И. П. Воспалительные заболевания органов малого таза и длительное использование внутриматочной контрацепции (клинический случай) // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. 2019. № 1–1. С. 22–28.
3. Мухамедшина В. Р., Соколова Т. М. Влияние методов контрацепции на репродуктивное здоровье женщин // Сибирский медицинский журнал (Томск). 2014. Т. 26. № 3–1. С. 66–68.
4. Прилепская В. Н. Эволюция контрацепции в России // Медицинский оппонент. 2018. № 4. С. 16–21.
5. Малахова А. А. Актуальные вопросы использования внутриматочных противозачаточных средств (обзор литературы) // Синергия Наук. 2017. № 16. С. 755–770.
6. Ермаков А. Н. Морфология слизистой оболочки матки при использовании внутриматочных противозачаточных средств (обзор литературы) // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5–1. С. 59–62.
7. Петров Ю. А. Оценка адаптационного и иммунного резерва женщин с хроническим эндометритом в зависимости от объема реабилитационной терапии // Валеология. 2016. № 2. С. 35–39.
8. Петров Ю. А. Роль иммунных нарушений в генезе хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 282–289.
9. Davis H. IUD's Present Status and Future Prospects // Amer. J. Obstet. Gynec. 2012. No. 1. P. 134–151.
10. Moyer D. L. Reaction of human endometrium to the intrauterine foreign body. II. Long-term effects on the endometrial histology and cytology / D. L. Moyer, D. R. Mischel // Amer. J. Obstet. Gynec. 2014. No. 1. P. 66–80.
11. Краснополский В. И., Буянова С. Н., Шукина Н. А. Гнойная гинекология. М.: МЕДпресс, 2013. 288 с.
12. Внутриматочная гормональная система: Вопросы приемлемости и безопасности / Е. В. Иванова, Р. А. Сасунова, В. Н. Летуновская, В. Н. Прилепская, Е. А. Межевитинова, А. В. Тагиева // Акушерство и гинекология. 2011. № 4. С. 140–144.
13. Комарова В. С., Хлыбова С. В., Зайцева Е. Г. Течение воспалительных заболеваний органов малого таза на фоне длительного применения внутриматочных контрацептивов (на примере случая из практики) // Вятский медицинский вестник. 2015. № 3. С. 3.
14. Прилепская В. Н., Тагиева А. В., Межевитинова Е. А. Внутриматочная контрацепция. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 176 с.
15. Эскерова З. Т., Галганова А. М. Как реагирует матка на инородное тело — внутриматочный контрацептив? // Молодой ученый. 2017. № 3.3 (137.3). С. 75–77.
16. Миронова В. Г., Петров Ю. А., Ермолова Н. В. Онкологические риски при внутриматочной контрацепции // Главный врач Юга России. 2021. № 5 (80). С. 67–70.
17. Основы патологии заболеваний по Роббинсу и Котрану. Пер. с англ. Е. А. Коган / В. Кумар, А. К. Аббас, Н. Фаусто, Дж. К. Астер. М.: Логосфера, 2016. Т. 3. 1164 с.
18. Тихомирова К. Г. Слизистая оболочка матки при внутриматочной контрацепции // Молодой ученый. 2017. № 3.3 (137.3). С. 64–66.
19. Петров Ю. А. Особенности гиперпластических процессов слизистой оболочки матки у женщин, применяющих внутриматочные контрацептивы // Вопросы охраны материнства и детства. 1985. Т. 30. № 11. С. 67.
20. Петров Ю. А. Оценка онкологического риска внутриматочной контрацепции на основе цитологических исследований эндометрия // Вопросы онкологии. 1985. № 12. С. 53–56.
21. Southam S. Induction of subcutaneous tumors in rate by plastic loops and spirals // Amer. J. Obstet. Gynec. 2018. No. 1. P. 134–140.
22. Петров Ю. А., Рымашевский Н. В., Ковалева Э. А. Влияние внутриматочных контрацептивов на слизистую оболочку цервикального канала и шейки матки // Вопросы охраны материнства и детства. 1987. Т. 32. № 8.
23. Петров Ю. А. К вопросам патогенеза хронического эндометрита // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. 2011. № 6. С. 386–392.

24. Петров Ю. А. Роль микробного фактора в генезе хронического эндометрита // Кубанский научный медицинский вестник. 2016. № 3 (158). С. 113–118.
25. Варламова А. И., Сасина В. И. Состояние цервикального канала и шейки матки при внутриматочной контрацепции // Молодой ученый. 2017. № 3.3. С. 17.
26. Глазманова А. В. Слизистая оболочка цервикального канала и шейки матки при внутриматочной контрацепции // Международный журнал экспериментального образования. 2016. № 5-1. С. 55–58.
27. Мавлонова М. Н., Пирова М. Г., Мавлонова С. Н. Кольпоскопические особенности шейки матки при использовании внутриматочной спирали // Вестник Авиценны. 2016. № 4. С. 69.
28. Сафронникова Н. Р., Бохман Я. В. Контрацепция, ановуляция и рак. Онкологические аспекты ановуляции. Псков, 2012. С. 28–33.
29. Баисова Б. И. Гинекология: под ред. Г. М. Савельевой, В. Г. Бреусенко. 4-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 432 с.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Шевлюга Юлия Александровна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2.

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>.

Палиева Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, e-mail: nat-palieva@yandex.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2278-5198>.

Чернавский Виктор Владимирович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии № 2.

УДК 618.33 + 618.36

# ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

В. В. Авруцкая, Ю. А. Петров, А. В. Галусьяк, И. И. Крукиер

**Аннотация.** Данная статья представляет информацию о диагностике и особенностях течения беременности у женщин с задержкой роста плода (ЗРП), о ранней коррекции выявленных нарушений и об оптимальной реабилитации ребенка. Ранним выявлением предикторов ЗРП является снижение

перинатальных и неонатальных исходов. Тем не менее, вопрос о пренатальном выявлении ЗРП остается открытым.

**Ключевые слова:** задержка роста плода, беременность, скрининг на ЗРП, фетоплацентарная недостаточность, перинатальный исход.

## FEATURES OF THE COURSE OF PREGNANCY IN WOMEN WITH FETAL GROWTH RETARDATION

V. V. Avrutskaya, Yu. A. Petrov,  
A. V. Galusyak, I. I. Krukier

**Annotation.** This article provides information on the diagnosis and features of the course of pregnancy in women with fetal

growth retardation (FGR), on the early correction of identified disorders and on optimal rehabilitation of the child. Early detection of predictors of FGR is a reduction in perinatal.

**Keywords:** fetal growth retardation, pregnancy, FGR screening, fetoplacental insufficiency, perinatal outcome.

**З**адержка роста плода (ЗРП) относится к характерным клиническим проявлениям обширных акушерских синдромов, отвечая за высокую степень перинатальной заболеваемости и смертности, а также является истинным индикатором стратификации беременных по группам риска, что представляет данную проблему особо актуальной для акушерства и перинатологии [1].

Задержка роста плода вносит значительный вклад в развитие хронических форм патологии и инвалидности. Многообразие этиологических факторов ЗРП — материнских,

плацентарных, плодовых, социальных, экономических — приводит к формированию хронической внутриутробной гипоксии и функциональной незрелости плода и новорожденного.

На данный момент не вызывает возражений, что ЗРП является лишь одним из множества неблагоприятных последствий неполноценности первой волны инвазии трофобласта. Именно незавершенность гестационной перестройки спиральных артерий в маточно-плацентарные приводит в дальнейшем к значимым нарушениям кровоснабжения плода [2].

Несмотря на прогресс в области медицины в современном мире, до настоящего времени еще не найдено ни одного лекарственного препарата или методики, способной повернуть вспять уже состоявшиеся нарушения процесса имплантации плодного яйца или инвазии трофобласта либо полностью излечить их последствия, нет и эффективных средств лечения ЗРП [3]. В мире еще не созданы средства, которые могли бы улучшить маточно-плацентарное кровообращение.

Существенное значение в развитии ЗРП имеют инфекции у беременной. В раннем фетальном периоде

они формируют инфекционные фетопатии: ЗРП; формирование вторичной плацентарной недостаточности (на фоне плацентита); собственно инфекционные поражения плода, чаще генерализованные; формирование псевдопороков. Так, осложнения беременности, в том числе ЗРП, встречались в 15 раз чаще у женщин с бессимптомной бактериурией, лечение которой не проводилось [4].

**Цель статьи:** обзор информации об особенностях течения беременности, принципов ранней диагностики с помощью инвазивных и неинвазивных методов исследования, а также тактики ведения беременности и родов у женщин с ЗРП.

Проблема ЗРП является актуальной для акушерства и неонатологии, так как данная патология играет важную роль в неблагоприятном течении раннего неонатального периода, а также в структуре перинатальной заболеваемости и смертности как одного из основных качественных показателей здоровья населения. В современной литературе встречается множество терминов: «задержка внутриутробного развития (или роста) плода», «синдром задержки роста плода», «ретардация плода», «внутриутробная гипотрофия», «синдром задержки внутриутробного развития плода». В иностранной литературе часто можно встретить такое понятие, как *small for gestational age (SGA)* — плод с массой тела менее 10 перцентилей популяционной или стандартной нормы ввиду конституциональных особенностей, определенных генетически [5].

Частота ЗРП в развитых странах составляет от 5% до 10% [6–8], в развивающихся странах достигает 20–23% [9]. В России ЗРП осложняет 5–18% беременностей [10, 11].

Наиболее значимыми факторами риска развития ЗРП являются табакокурение, экстрагенитальная патология и отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Большая часть этих факторов связана с изменением в работе иммунной системы беременной женщины [12].

В период гестации отмечается значительная модификация цитокиновой сети [13]. Интерлейкины являются непременными составляющими всех биологических жидкостей организма, в том числе и околоплодных вод. Известно, что IL-17 играет важную роль в гомеостазе тканей в норме и при

патологических процессах, и вне иммунной системы. Предполагается, что интерлейкины-17 в первом триместре беременности регулируют появление новых кровеносных сосудов в плаценте [14]. Также IL-17 имеет большое значение в защите организма от внеклеточных бактериальных и грибковых инфекций.

Многofункциональный цитокин IL-1 участвует в развитии и регуляции неспецифической защиты и специфического иммунитета. Он одним из первых включается в ответную защитную реакцию организма при действии патогенных факторов. Также известно, что IL-1 оказывает эмбриотоксическое влияние на беременность [15].

Антагонист рецептора к интерлейкину 1 (IL-1RA) является важным естественным противовоспалительным белком, отсутствие или низкое содержание которого играет ключевую роль в патогенезе различных заболеваний. IL-1RA секретируется различными типами клеток, включая иммунные клетки, эпителиальные клетки и адипоциты, и является естественным ингибитором провоспалительного действия IL-1.

Анализ литературы показал, что практически отсутствуют сведения о роли некоторых цитокинов, ключевых регуляторов воспаления на системном и локальном уровне (сыворотка крови, амниотическая жидкость, плацента) в патогенезе задержки роста плода.

При ЗРП у новорожденного повышается риск развития асфиксии, аспирации околоплодными водами, гипотермии, гипогликемии, желтухи, некротизирующего энтероколита, внутрижелудочковых кровоизлияний [16].

Большое значение имеет ранняя диагностика ЗРП, так как беременные женщины с данной акушерской патологией требуют выработки индивидуальной тактики ведения. Особенно важным является решение вопроса о своевременном родоразрешении, поскольку в настоящее время доказанные методы лечения ЗРП отсутствуют [17, 18].

Среди механизмов, лежащих в основе ЗРП, большую роль отводят хронической фетоплацентарной недостаточности, проявляющейся нарушением маточно-плацентарного кровотока, что ведет к недостаточному снабжению плода кислородом.

Маркером прогрессирования плацентарной недостаточности является снижение венозного кровотока, наиболее выраженное при сочетании варикозного расширения вен нижних конечностей и малого таза [19]. Не менее важным маркером прогнозирования ФПН с исходом в ЗРП является маловодие, увеличивающее риск развития данной патологии в 5 раз. В патогенезе гипоксических состояний значительную роль играет нарушение аминокислотного обмена. Однако на уровне современных представлений многие вопросы биохимического гомеостаза при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС у новорожденных с ЗРП остаются нерешенными в силу разрозненности сведений о динамике аминокислотного обмена.

Важным для диагностики ЗРП является исследование факторов роста, одним из которых представлен фактор роста плаценты (PIGF — *placental growth factor*), вырабатываемый плацентой и обладающий ангиогенными и провоспалительными свойствами. Данный фактор играет важную роль в ангиогенезе плаценты, в регуляции инвазии трофобласта в материнские спиральные артерии, модулирует активность другого фактора — роста эндотелия сосудов (VEGF — *vascular endothelial growth factor*), ассоциированного с формированием ЗРП, однако точные механизмы его действия не установлены и требуют дополнительного изучения [20].

Согласно теории «фетального программирования» низкая масса при рождении рассматривается как фактор риска артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома [21].

Пrenатальное выявление задержки роста плода является основным фактором, направленным на предотвращение мертворождения, которое до 30% случаев в третьем триместре связано с ЗРП [22]. Цель скрининга на ЗРП — уменьшить его перинатальные и неонатальные последствия; тем не менее, вопрос о пренатальном выявлении ЗРП остается открытым.

Выделение ЗРП в отдельную клиническую нозологическую единицу оправдано не только неблагоприятными перинатальными исходами [23], но и проблемами как в детстве, так

и в дальнейшей жизни [24]. В клинических протоколах, опубликованных за последние 5 лет, предлагается классифицировать ЗРП на «раннюю» — с манифестацией до 32 недель гестации — и «позднюю» — с манифестацией после 32 недель гестации — формы [25, 26].

«Поздняя» форма характеризуется более благоприятными перинатальными исходами, однако имеются сложности в дифференциальной диагностике с конституционально маловесными плодами [27].

Термины «симметричная форма», «асимметричная форма» ЗРП в настоящее время не рекомендуются к использованию, так как считается, что они не предоставляют дополнительной информации относительно этиологии или прогноза состояния плода [28, 29].

Для верификации диагноза проводят измерения бипариетального размера и окружности головки, длины плечевой и бедренной костей, среднего диаметра и окружности живота плода. Отставание фетометрических параметров от гестационного срока на 2 недели свидетельствует о задержке роста плода I степени, на 3–4 недели — II степени и более чем на 4 недели — III степени.

Диагноз ЗРП устанавливается при наличии одного или нескольких из следующих критериев: сочетание маловесности (менее 10-го перцентиля) с признаками плацентарной недостаточности (нарушением фетоплацентарного кровотока, маловодием, патологической кривой кардиотокографии — КТГ); отсутствие роста плода по данным двух ультразвуковых фетометрий с разницей в 2 недели; маловесность по данным УЗИ (менее 3-го перцентиля) [30].

Тактика ведения беременности женщин с ЗРП определяется данными фетометрии, комплексной оценкой артериальной и венозной гемодинамики плода и данных кардиотокографического исследования [31].

На сегодняшний день «золотым стандартом» диагностики ЗРП можно по праву считать ультразвуковую фетометрию [32]. К доплерометри-

ческим критериям при поставке диагноза ЗРП относят пульсационный индекс (ПИ) в артериях пуповины, маточных артериях и церебро-плацентарное отношение (ЦПО). ЦПО рассчитывается как отношение между ПИ в средней мозговой артерии и ПИ в артерии пуповины.

Анализ литературы показал, что у плодов с задержкой роста снижение ЦПО имеет значительно большую прогностическую ценность в отношении антенатальной гибели, тяжелой гипоксии и развития неонатальных осложнений, чем изменение кровотока в артериях пуповины и средней мозговой артерии [33]. Венозный проток используется в настоящее время для оценки компенсаторного резерва плода при критическом нарушении плодово-плацентарного и централизации артериального кровотоков. При критическом состоянии плода пульсационный индекс в венозном протоке превышает 0,7 [34].

Результаты доплерометрической оценки фетоплацентарного и фетального (венозный проток, легочные вены) кровотоков имеют высокую зависимость от качества аппаратуры и квалификации врача-специалиста.

Еще один прогностический инструмент — оценка высоты стояния дна матки (ВДМ). В современных гайдлайнах его рекомендуют использовать рутинно у всех женщин, независимо от степени риска ЗРП, во второй половине беременности [35, 36]. Данный метод служит своего рода фильтром, позволяющим выделить женщин, которые подлежат более внимательному наблюдению с использованием фетальной биометрии, доплерометрии.

С целью повышения эффективности выявления женщин, входящих в группу высокого риска развития ЗРП, целесообразен тщательный сбор анамнеза еще на этапе планирования беременности. При выявлении таких пациенток необходимо оптимизировать прегравидарную подготовку, своевременную диагностику проявлений ФПН на ранних сроках с целью своевременной коррекции, что позволит снизить риск

развития ЗРП и улучшить перинатальные исходы.

В акушерском стационаре разумны только динамическая оценка состояния плода с помощью ультразвукового исследования и доплерометрии для решения вопроса о своевременном родоразрешении: программированные роды или кесарево сечение в соответствии со степенью перинатального риска. Поэтому оценка состояния плода и своевременное решение вопроса о родоразрешении остается основным и единственным методом лечения ЗРП [37].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ЗРП принадлежит к свойственным клиническим проявлениям больших акушерских синдромов, ассоциирована с высокой перинатальной заболеваемостью и оказывает значимое влияние на качество и продолжительность жизни человека.

В последнее время продолжают исследоваться различные методы лечения ЗРП, но проблема еще требует изучения. Коррекция ЗРП, особенно на ранних сроках гестации, позволяет значительно улучшить перинатальные показатели. Ведущее место в проведении лечебных мероприятий занимает лечение основного заболевания или осложнения, на фоне которого сформировалась ЗРП.

Невзирая на особое внимание перинатологов, акушеров-гинекологов и неонатологов к проблеме ЗРП, на данный момент отсутствует единое мнение об акушерской тактике при выявлении данной патологии. Ранняя диагностика ЗРП, определение оптимальных сроков родоразрешения, адекватное наблюдение и коррекция предсказуемых перинатальных осложнений позволят существенно улучшить показатели заболеваемости и смертности новорожденных с синдромом задержки роста плода.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Small-molecule inhibition of TLR8 through stabilization of its resting state / S. Zhang, Z. Hu, H. Tanji, S. Jiang, N. Das, J. Li et al. // Nat. Chem. Biol. 2018. No. 14 (1). P. 58–64.
2. Maternal Fetal Medicine Committee. Intrauterine growth restriction: screening, diagnosis, and management // J. Obstet. Gynaecol. Can. 2013. V. 35. No. 8. P. 741–748.
3. McCowan L. M., Figueras F., Anderson N. H. Evidence-based national guidelines for the management of suspected fetal growth restriction: comparison, consensus, and controversy // American journal of obstetrics and gynecology. 2018. V. 218. No. 2. P. S855–S868.

4. Кравченко Е. Н., Гордеева И. А. Особенности течения родов при бессимптомной бактериурии у беременных: практический опыт и лечебные аспекты // Гинекология. 2014. Т. 16. № 2. С. 78–81.
5. Gardener G., Weller M., Wallace E. Position Statement: Detection and Management of Fetal Growth Restriction in Singleton Pregnancies // Perinatal Society of Australia and New Zealand / Stillbirth Centre of Research Excellence, 2018. Доступно в сети Интернет. <https://www.stillbirthcre.org.au/assets/Uploads/FGR-PositionStatement-Final-2018-V2.pdf> (дата обращения: 09.03.2019).
6. Intrauterine Growth Restriction: New Insight from the Metabolomic Approach / E. Priante, G. Verlato, G. Giordano, M. Stocchero, S. Visentin // *Metabolites*. 2019. Nov. 6. No. 9 (11). P. 267.
7. Fetal growth restriction: current knowledge / L. M. Nardoza, A. C. Caetano, A. C. Zamarian, J. B. Mazzola, C. P. Silva, V. M. Marçal // *Arch. Gynecol. Obstet.* 2017. May. No. 295 (5). P. 1061–1077.
8. Progress in the understanding of the etiology and predictability of fetal growth restriction / L. Tang, G. He, X. Liu, W. Xu // *Reproduction*. 2017. Jun. No. 153 (6). P. R227–R240.
9. Intrauterine growth restriction — part 1 / D. Sharma, S. Shastri, N. Farahbakhsh, P. Sharma // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2016. Dec. No. 29 (24). P. 3977–3987. DOI: 10.3109/14767058.2016.1152249.
10. Ведение беременности при задержке роста плода / М. Б. Ганичкина, Д. А. Мантрова, Н. Е. Кан, В. Л. Тютюнник, А. А. Хачатурян // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 10. С. 5–11.
11. Прогнозирование синдрома задержки роста плода у беременных высокого риска / А. Н. Стрижаков, М. М. Мирющенко, И. В. Игнатко, Н. Г. Попова, В. С. Флорова, А. С. Кузнецов // *Акушерство и гинекология*. 2017. № 7. С. 34–44. DOI: 10.18565/aig.2017.7.34-44.
12. Задержка роста плода: факторы риска и прогнозирование / Г. Б. Безнощенко, Е. Н. Кравченко, Л. В. Куклина, К. П. Кропмаер, А. Б. Безнощенко, Е. С. Сафонова // *Таврический медико-биологический вестник*. 2016. Т. 19. № 2. С. 18–21.
13. Gaziyeva I. A., Chistyakova G. N., Remizova I. I. Rol' narusheniy produktsii tsitokinov v geneze platsentarnoy nedostatochnosti i rannikh reproduktivnykh poter' // *Med. immunologiya*. 2014. No. 16 (6). P. 539–550. (in Russian).
14. Macrophages are a source of IL-17 in the human placenta / O. V. Pavlov, A. V. Selutin, O. M. Pavlova, S. A. Selkov // *American Journal of Reproductive Immunology*. 29 June. 2018. P. 384–389.
15. Kwak-Kim Joanne, Bao Shihua, Lee Sung Ki, Woo Kim Joon, Gilman Alice. Immunological Modes of Pregnancy Loss: Inflammation, Immune Effectors, and Stress. Epub. 24 March 2014.
16. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности / М. А. Левкович, Д. Д. Нефедова, Л. Д. Цатурян, Е. М. Бердичевская // *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 3. С. 6.
17. Early onset fetal growth restriction / A. Dall'Asta, V. Brunelli, F. Prefumo, T. Frusca, C. Lees // *Maternal Health Neonatol Perinatol*. 2017. No. 3 (2). P. 10–12. DOI: 10.1186/s40748-016-0041-x.
18. Poor effectiveness of antenatal detection of fetal growth restriction and consequences for obstetric management and neonatal outcomes: French national study / I. Monier, B. Blondel, A. Ego, M. Kaminiski, F. Goffinet, J. Zeitlin // *VJOG*. 2015. No. 122. P. 518–527.
19. Плацентарные нарушения и венозная недостаточность / Г. Б. Безнощенко, Е. Н. Кравченко, Ю. Г. Цуканов, К. П. Кропмаер, О. Ю. Цыганкова, М. П. Владимирова // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15. № 5. С. 50–55.
20. Placental gene expression of the placental growth factor (PlGF) in intrauterine growth restriction / J. G. Joo, J. Jr. Rigo, B. Börzsönyi, C. Demendi, L. Kornya // *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2017. No. 30 (12). P. 1471–1475.
21. Vaiserman A. M. Birth weight predicts aging trajectory: A hypothesis // *Mech Ageing Dev.* 2018. No. 173. P. 61–70. DOI: 10.1016/j.mad.2018.04.003.
22. Prenatal identification of small-for-gestational-age and risk of neonatal morbidity and stillbirth / E. Nohuz, O. Riviere, K. Coste, F. Venditelli // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. No. 55. P. 621–628.
23. ACOG Practice Bulletin № 204: Fetal Growth Restriction // *Obstet. Gynecol.* 2019. No. 133 (2). P. 97–109.
24. Looney P., Stevenson G. N. Planning management and delivery of the growth-restricted fetus // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynecol.* 2018. V. 49. P. 53–65.
25. Evaluation of an Optimal Gestational Age Cut-Off for the Definition of Early- and Late-Onset Fetal Growth Restriction / S. Savchev, F. Figueras, M. Sanz-Cortes, M. Cruz-Lemini, S. Triunfo, F. Botet, E. Gratacos // *Fetal Diagn. Ther.* 2014. Vol. 36. No. 2. P. 99–105.
26. Monaghan C. Fetal Growth Restriction (FGR): How the Differences Between Early and Late FGR Impact on Clinical Management? // *J. Fetal Med.* 2016. Vol. 3. No. 3. P. 101–107.
27. Ульянина Е. В., Акопян Г. В., Ахмадеев Н. Р. Комплексный подход в диагностике плода. Синдром задержки роста // *Практическая медицина*. 2018. Т. 16. № 6. С. 52–55.
28. Lees C. C. ISUOG Practice Guidelines: diagnosis and management of small-for-gestational-age fetus and fetal growth restriction // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. No. 56 (2). P. 298–312.
29. Salomon L. J., Alfirevic Z., Da Silva Costa F. ISUOG Practice Guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2019. No. 53 (6). P. 715–723.
30. Ego A., Monier I., Skaare K. Antenatal detection of fetal growth restriction and risk of stillbirth: population-based case control study // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2020. No. 55 (5). P. 613–620.
31. Туманова Ю. Н., Шувалова М. П., Щеголев А. И. Отслойка плаценты и ранняя неонатальная смертность (по данным Росстата в 2010–2016 гг.) // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2018. № 4. С. 86–90.
32. Уроки предсказания: прогнозирование, профилактика и ранняя диагностика задержки роста плода. Обзор методов с акцентом на мировые рекомендации / Е. А. Дегтярева, О. А. Захарова, М. А. Куфа, М. Г. Кантемирова // *Status Praesens. Гинекология, акушерство, бесплодный брак*. 2019. № 1. С. 45–51.
33. Conde-Agudelo A., Villar J. Predictive accuracy of cerebroplacental ratio for adverse perinatal and neurodevelopmental outcomes in suspected fetal growth restriction: systematic review and meta-analysis // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2018. V. 52. No. 4. P. 430–441.
34. Roma E., Arnau A. Ultrasound screening for fetal growth restriction at 36 vs 32 weeks' gestation: a randomized trial (ROUTE) // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2015. V. 46. P. 391–397.
35. First-trimester screening for early and late small-for-gestational-age neonates using maternal serum biochemistry, blood pressure and uterine artery Doppler / F. Crovetto, F. Crispi, E. Scuzzocchio, I. Mercade, E. Meler, F. Figueras, E. Gratacos // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014. No. 43. P. 34–40.
36. Lees C., Visser G. H. A., Hecher K. Placental-fetal growth restriction. Cambridge: Cambridge University press, 2018. 300 p.
37. Birth weight percentile and the risk of term perinatal death / A. A. Moraitis, A. M. Wood, M. Fleming et al. // *Obstet. Gynecol.* 2014. V. 124. P. 274–283.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (РостГМУ)

Аврущая Валерия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, e-mail: v.avrutskaya@mniar.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-6399-5007>.

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>.

Галусьяк Алина Васильевна — аспирант кафедры акушерства и гинекологии № 2, e-mail: galusyak.alina@list.ru.

Крукиер Ирина Ивановна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник НИИАП РостГМУ, e-mail: biochem@mniar.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-4570-6405>.

# СОВРЕМЕННАЯ ЭНТЕРОСОРБЦИЯ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

А. В. Хованов

**Аннотация.** Проведен анализ опубликованных в специальной литературе клинических данных по использованию современного энтеросорбента Энтеросгель в лечении аллергических заболеваний. При этом эффективность и безопасность применения, помимо взрослых и детей, подтверждена и для уязвимых категорий пациентов (дети до 1 года, беременные

женщины). Кроме того, препарат продемонстрировал эффективность в комбинированном лечении с использованием элиминационных диет, антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, вакцин и прочих лекарственных средств.

**Ключевые слова:** Энтеросгель, полиметилсилоксана полигидрат, энтеросорбент, аллергические заболевания.

## MODERN ENTEROSORPTION FOR THE PREVENTION AND TREATMENT OF ALLERGIC DISEASES

A. V. Khovanov

**Annotation.** We conducted an analysis of the specialized literature on the use of the modern intestinal adsorbent Enterogel in the treatment of allergic diseases. The effectiveness and safety of Enterogel have been confirmed for adults and children, as well

as for vulnerable patients (infants under 1 year of age, pregnant women). In addition, the efficiency of this medicinal product has been proven in combination therapy with elimination diets, antihistamines, glucocorticoids, vaccines, and other medications.

**Keywords:** Enterogel, polymethylsiloxane polyhydrate, intestinal adsorbent, allergic diseases.

За пять лет, прошедших с момента публикации нашего предыдущего обзора [1], представления о возможностях применения современной энтеросорбции в лечении аллергических заболеваний заметно расширились. Помимо результатов клинических исследований появились новые данные об использовании препарата Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат) в реальных условиях, в том числе для уязвимых категорий пациентов (новорожденные, беременные женщины). Проведены многочисленные постмаркетинговые исследования как у детей, так и у взрослых с бронхиальной астмой, которые показали снижение уровня эндотоксина в плазме крови. Эти результаты согласуются с данными о ключевых патогенетических механизмах, воздействие Энтеросгеля на которые обеспечивает лечебный эффект, в частности, связывание и выведение липополисахарида (ЛПС) грамотрицательных бактерий, восстановление энтерогематического барьера и проч. [2]. То же подтверждается использованием препарата для лечения аллергии у домашних животных в ветеринарной практике [3]. Множатся данные о целесообразности включения в состав комплексной противоаллергической терапии атопического дерматита препаратов, оказывающих сорбционное, детоксикационное и цитопротекторное действие, а также благоприятно влияющих на микрофлору кишечника. Таким лекарственным средством с комплексным механизмом действия является препарат Энтеросгель — селективный сорбент нового поколения с высокой сорбционной способностью по отношению к эндотоксину (ЛПС) грамотрицательных бактерий, энтеротоксину стафилококка. Разумеется, необходимы дальнейшие исследования, чтобы подтвердить эти

выводы и понять механизмы действия кишечных адсорбентов при лечении атопических состояний. Интересными с точки зрения применения Энтеросгеля в рутинной практике на этапах профилактики, стационарного, амбулаторного лечения и последующей реабилитации оказались и результаты применения препарата у пациентов с полиморбидностью и соответствующей полипрагмазией. Все вышеперечисленное потребовало консолидации новых клинических данных, опубликованных в специальной литературе, в компактную форму обзора.

## СОВРЕМЕННАЯ ЭНТЕРОСОРБЦИЯ ПРИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ У ВЗРОСЛЫХ

Первые клинические исследования по использованию Энтеросгеля для терапии аллергических заболеваний проводились уже более 25 лет назад. В 1996 году были опубликованы результаты клинического исследования [4], в котором участвовало 248 человек, в том числе 108 больных микробной экземой, 72 — истинной экземой, 68 — аллергическим дерматитом, при этом у всех было обострение процесса. Использование Энтеросгеля способствовало сокращению продолжительности лечения. Чуть позже, в 1998 году, были опубликованы результаты другого исследования [5], где изучали эффективность Энтеросгеля в комплексном лечении 184 взрослых больных с аллергическими заболеваниями (рецидивирующая крапивница, ангионевротический отек Квинке, атопический дерматит, рецидивирующий дерматит, атопическая бронхиальная астма). У больных атопической бронхиальной астмой определялись пищевая аллергия (6 пациентов) и паразитарные инвазии

(лямблиоз и/или описторхоз). Применение Энтеросгеля в комплексной терапии больных с аллергическими заболеваниями позволило сократить сроки лечения больных в стационаре на 10–15%, уменьшить потребность в антигистаминных препаратах, глюкокортикоидных гормонах и бронхолитиках и снизить стоимость лечения на 15–20%.

В последующие годы были проведены многочисленные исследования. В российское исследование были включены 29 пациентов с хронической крапивницей (средний возраст 45,9±7,5 года) длительностью около 7 лет [6]. Все они получали антигистаминные препараты. Пациенты получали Энтеросгель по 45 г ежедневно в течение двух недель. В группе энтеросорбентов, по сравнению с контролем, наблюдалось достоверное уменьшение зуда, размеров и количества элементов крапивницы ( $p < 0,05$ ), а также повышалось качество жизни.

В пилотном исследовании, проведенном в Чехии, энтеросорбент Энтеросгель показал очень хороший эффект, особенно у тех пациентов, у которых одновременно наблюдались проблемы с пищеварением, изменение частоты стула, вздутие живота и дискомфорт со стороны пищеварительной системы (бронхиальная астма, хроническая крапивница, синдром хронической усталости, пищевая аллергия) [7]. Исследования были продолжены, и в 2018 году были опубликованы результаты проспективного мультицентрового контролируемого клинического исследования в Чехии с участием пациентов с атопическим дерматитом средней и тяжелой степени [8]. Пациенты получали Энтеросгель в течение 30 дней в дополнение к стандартной терапии. Схема приема: 3 раза по 15 г ежедневно. Статистически значимое снижение общего показателя симптомов (на 1,7 пункта, медиана 2,3;  $p = 0,005$ ) произошло у всех 19 оцениваемых субъектов исследования за 30-дневный период. Положительный эффект применения Энтеросгеля подтвержден и через 6 месяцев после окончания терапии.

Включение в состав комплексной терапии энтеросорбента Энтеросгель для 33 больных с пищевой аллергией на Украине, из которых у 24 отмечался ангионевротический отек, значительно улучшило аллергологический статус и способствовало нормализации уровней IgE, раннего интерферона- $\alpha$  и проаллергического цитокина ИЛ-5 [9]. Применение энтеросорбента практически здоровыми донорами не сопровождалось какими-либо изменениями клинико-аллергологического и иммунологического статусов.

В исследовании, проведенном в Азербайджане, участвовали 8 пациентов в возрасте 23–42 лет, страдающих токсикодермиями (6 — пищевого, 2 — лекарственного происхождения) [10]. Всем пациентам было назначено детоксикационное лечение, антигистаминные и десенсибилизирующие препараты и Энтеросгель (по 1 столовой ложке 2 раза в день, за 1–2 часа до приема пищи или через 1–2 часа после, в течение 7–14 дней). Контроль составили 5 больных с токсикодермией пищевого происхождения, которые получали традиционную терапию. В группе энтеросорбента субъективные

симптомы регрессировали на 1–2 дня быстрее, а объективные клинические симптомы — на 2–3 дня быстрее.

В исследовании, проведенном в дерматовенерологическом отделении клиники Первого МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва), популяция состояла из 110 пациентов в возрасте от 20 до 45 лет с легким атопическим дерматитом. Пациенты обеих групп получали Энтеросгель. Одна группа получала левоцетиризина дигидрохлорид, гель Тизол для местного применения и 1%-ную гидрокортизоновую мазь для местного применения. Другая группа получала левоцетиризина дигидрохлорид, гель Тизол для местного применения и мазь с пробиотиками для местного применения. Период лечения составлял один месяц. После лечения частота и интенсивность основных симптомов атопического дерматита значительно снизились [11].

### ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА ЭНТЕРОСГЕЛЬ В РУТИННОЙ ПРАКТИКЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Уже несколько десятилетий во многих странах в показании, согласно инструкции по медицинскому применению препарата Энтеросгель, включены аллергические заболевания. Более того, для этих нозологических форм энтеросорбенты включены в стандарты и протоколы лечения, одобренные министерствами здравоохранения (Россия, Украина). Например, в 2006 году Приказом Минздравсоцразвития России от 30.05.2006 № 432 полиметилсилоксана полигидрат был введен в стандарт лечения взрослых пациентов с атопическим дерматитом [12]. В 2010 году метилкремниевой кислоты гидрогель (старое название полиметилсилоксана полигидрата) вошел в Клинические рекомендации Российского общества дерматовенерологов для лечения истинной экземы [13]. В 2015 году Энтеросгель вошел в Федеральные клинические рекомендации «Дерматовенерология для лечения токсидермии» (токсико-аллергический дерматит) [14]. На Украине в 2009 году Энтеросгель вошел в протокол лечения экземы [15]. Соответственно, в России и странах СНГ Энтеросгель использовался в широкой клинической практике, что отражено в многочисленных публикациях в специальной литературе. Ценность подобных наблюдений заключается в возможности оценить работу препарата в комбинации с различными методами лечения.

В работе, выполненной в ЦНИИ гастроэнтерологии и Городской поликлинике № 218 СВАО г. Москвы, амбулаторно пролечены 224 взрослых больных [16]. Все пациенты с клиническими проявлениями крапивницы и верифицированной *Helicobacter pylori*-ассоциированной гастродуоденальной патологией получали гипосенсибилизирующую терапию согласно стандартам ведения больных с хронической крапивницей с назначением Энтеросгеля курсом 14 дней.

В Чите в Центре восстановительной медицины и реабилитации из 3500 тысяч пациентов, прошедших мониторинговую очистку кишечника, у 1150 человек отмечались проявления аллергических заболеваний в той или иной форме (бронхиальная астма, поллиноз, вазомоторный ринит, кожные заболевания) [17]. На завершающем этапе вводилась озонированная вода, Энтеросгель,

пробиотики. У 102 человек с респираторной аллергией, принимающих ежедневно антигистаминные препараты (лоратадин 10 мг, цетиризин 10 мг), удалось снизить дозу до 5 мг в сутки и кратность приема до 1 раза в неделю. У 230 пациентов с кожными проявлениями в 85% случаев уменьшилась интенсивность кожных проявлений, практически у всех купировался зуд.

По историям болезни за период с 1 января по 30 июня 2009 года был ретроспективно оценен результат применения Энтеросгеля у 121 больного с atopическим и аллергическим дерматитами в ГУЗ «Пензенский областной центр специализированных видов помощи» [18]. Оказалось, что среди прочих энтеросорбентов Энтеросгель назначался в 36% случаев.

В Северо-Осетинском республиканском кожно-венерологическом диспансере в период с 2010 по 2012 гг. все 120 больных с дисгидротической экземой в различных стадиях получали Энтеросгель в составе комплексной стандартной терапии [19], так же, как и в Курске, где наблюдались 98 больных с обострением эритематозно-сквамозной формы atopического дерматита с лихенизацией [20].

В Новосибирске 46 больным (21 мужчина и 25 женщин) с atopическим дерматитом в возрасте от 18 до 34 лет проведен комплекс лечебных мероприятий, направленных на коррекцию диеты, элиминацию причинно-значимых аллергенов, применение космецевтиков [21]. Адеметионин назначали ежедневно внутрь целиком, не разжевывая, в дозе 1600 мг/сут между приемами пищи в первой половине дня. Длительность терапии составляла 3 недели. Базовая терапия включала цетиризин по 10 мг в сутки в течение 3 недель; Энтеросгель паста — по 1 столовой ложке (15 г) три раза в сутки (между приемами пищи) в течение двух недель; местно на очаги применяли крем цинк пиритион активированный 0,2%. После курса терапии клиническое выздоровление наблюдалось у 44 (95,6%) пациентов с atopическим дерматитом. Индекс SCORAD составил  $15,1 \pm 1,2$  балла. Выявлено его достоверное снижение в 3,7 раза от исходных значений ( $p < 0,05$ ).

В областном клиническом диагностическом центре г. Днепропетровск (Украина) в группе 310 пациентов с хроническими формами крапивницы и ангионевротического отека имели место проблемы в системе пищеварения (дисбактериоз кишечника в 71% случаев). В лечение этих пациентов добавляли прием энтеросорбентов (Энтеросгель, Мультисорб и др.) в течение 3–4 недель [22]. В результате проведенного лечения положительный клинический эффект был получен у 97% больных.

Ретроспективный анализ 40 историй болезни пациентов, госпитализированных в Воронеже по поводу лекарственной аллергии [23], показал, что в лечении крапивницы у всех больных использовались энтеросорбенты, в том числе Энтеросгель.

Одним из объяснений положительного действия является тот факт, что Энтеросгель в комплексной терапии с другими лекарственными препаратами за счет гепатопротективного эффекта способствует снижению аллергических и токсических реакций, связанных как с основным

процессом, так и с ятрогенными проявлениями, нормализации дисбиоза [24]. При поражении печени включение в комплексную терапию Энтеросгеля позволяло достоверно быстрее нормализовать уровень эндотоксина в периферической крови [25].

### СОВРЕМЕННАЯ ЭНТЕРОСОРБЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО РИНИТА

В 2014 году в Ивано-Франковске (Украина) исследовали применение Энтеросгеля в комплексном лечении аллергических состояний у больных, страдающих круглогодичным аллергическим ринитом и имеющих повышенное содержание никеля и хрома в периферической крови. Для этого были отобраны 47 больных, страдающих круглогодичным аллергическим ринитом и имеющих повышенное содержание никеля и хрома в периферической крови [26]. Они были разделены на 2 группы: 1-я (основная) — 25 человек, которым наряду с интраназальными кортикостероидами, антигистаминными препаратами и витаминами с антиоксидантным действием (А, В, С) назначали Энтеросгель (два курса по 10 дней с перерывом 10 дней), а также яблочно-пектиновую диету (не менее 150 г яблочного пюре свежего приготовления в сутки) в течение всего лечения; 2-я группа — 22 человека, которые получали аналогичную базовую терапию без Энтеросгеля и яблочно-пектиновой диеты. В ближайшем периоде после лечения у больных обеих групп наблюдалось улучшение носового дыхания (с тенденцией большей доли отметивших улучшение пациентов основной группы), уменьшение выделений из носа, ослабление зуда в носу, снижение частоты и интенсивности приступов чихания, улучшение обоняния.

В Санкт-Петербурге, при лечении круглогодичного аллергического ринита у взрослых, Энтеросгель использовался в комплексной терапии [27]. В Кавказских Минеральных Водах при изучении регионального фармацевтического рынка энтеросорбентов, применяемых для профилактики и лечения больных аллергическим ринитом, установлено, что в 2019 году в аптеках реализовано более 218 тысяч упаковок препаратов, включая Энтеросгель [28].

### СОВРЕМЕННАЯ ЭНТЕРОСОРБЦИЯ ПРИ АЛЛЕРГИИ У БЕРЕМЕННЫХ И КОРМЯЩИХ ЖЕНЩИН

Поскольку современная энтеросорбция разрешена беременным и кормящим женщинам, ее активно используют, в том числе, для лечения и профилактики аллергических заболеваний у этой уязвимой группы. Так, в 2008 году в Донецком национальном медицинском университете им. М. Горького у 48 пациенток акушерско-гинекологического профиля в возрасте от 18 до 32 лет был диагностирован токсико-аллергический дерматит (8 беременных, 19 родильниц, 21 гинекологическая больная) [29]. Непосредственной причиной аллергической реакции были продукты питания или медикаменты. Всем больным в течение 7–10 дней проводили гастроэнтеросорбцию: белосорб 30 мг 4 раза в сутки, Энтеросгель по 180 г в сутки, «Веста» по 4 таблетки 2 раза в день. Результаты лечения оказались положительными.

В Кемеровском государственном медицинском университете в наблюдении участвовали 75 матерей и 75 рожденных ими детей с atopическим дерматитом [30]. Детям в комплексной терапии atopического дерматита назначался Энтеросгель курсом 5 дней в дозе от 0,5 до 1 чайной ложки в зависимости от возраста. После лечения в течение первого года биоценоз кишечника восстановился у всех детей. По результатам проведенного лечения Энтеросгель рекомендован в схемы лечения, предупреждающие развитие atopического марша.

В Программе оптимизации грудного вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации (2019) энтеросорбенты обозначены отдельно [31]. Рекомендовано применение энтеросорбентов в острый период острой кишечной инфекции, так как эти препараты адсорбируют патогены, продукты их метаболизма, токсины и способствуют их элиминации с испражнениями. Патогенетическое действие энтеросорбентов заключается в антидиарейном, дезинтоксикационном и антипиретическом эффектах. Современные энтеросорбенты, обладающие высокой сорбционной активностью, включая Энтеросгель, назначают на 5–10 дней (до нормализации характера стула).

### СОВРЕМЕННАЯ ЭНТЕРОСОРБЦИЯ В ЛЕЧЕНИИ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ

Эффективность использования Энтеросгеля в лечении аллергических заболеваний изучали в Казанском государственном медицинском университете. Выполненные клинические работы с 2009 по 2018 год показали эффективность применения Энтеросгеля.

В 2010 году для определения показателей плазменного эндотоксина и его взаимосвязи с показателями иммунного статуса было обследовано 30 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 10 до 17 лет [32]. В основной группе (16 детей), в отличие от группы сравнения, дети получали в составе комплексной противоаллергической терапии препарат Энтеросгель в течение 2 недель. На фоне проводимой терапии отмечалось снижение уровня плазменного эндотоксина в основной группе в 12 раз — с 0,142 EU до 0,012 EU, тогда как в группе сравнения только в 6 раз — с 0,139 EU до 0,023 EU,  $p < 0,05$ . Назначение препарата Энтеросгель приводило к сокращению периода обострения в 1,6 раза (с 20 до 12 дней), снижению индекса SCORAD в 5 раз на фоне снижения уровня плазменного эндотоксина.

В 2009 году при лечении 35 детей в возрасте от 1 месяца до 1 года с гастроинтестинальной пищевой аллергией, находящихся на искусственном вскармливании адаптированной смесью в сочетании с антигистаминными средствами и Энтеросгелем, положительный клинический эффект был получен в подавляющем большинстве случаев [33].

В 2013 году было показано, что Энтеросгель в терапии atopического дерматита, осложненного грибковой инфекцией, приводит к позитивным результатам на фоне снижения уровня сенсибилизации, а также

к уменьшению концентрации циркулирующего канцерогенного антигена в сыворотке крови [34].

В 2018 году обследовано 60 детей с atopическим дерматитом, осложненным вторичной инфекцией, в возрасте от 8 месяцев до 16 лет, которые были разделены на две группы [35]. В основную группу вошли 40 детей, получавших в составе комплексной терапии препарат Энтеросгель в течение 2–3 недель в возрастной дозе, в группу сравнения — 20 детей, получавших только традиционную противоаллергическую и антимикотическую терапию. На фоне проводимой терапии у детей основной группы общий терапевтический эффект составил  $87,5 \pm 5,2\%$ , а в группе сравнения —  $65,0 \pm 3,4\%$ ,  $p < 0,05$ . Это проявилось сокращением периода обострения в 1,8 раза — с  $26,3 \pm 1,8$  до  $14,2 \pm 1,7$  дня,  $p < 0,05$ . В основной группе детей индекс SCORAD снизился в 4,5 раза — с  $54,0 \pm 4,7$  до  $12,0 \pm 1,7$  балла, а в группе сравнения — в 3 раза, с  $55,0 \pm 4,8$  до  $18,0 \pm 2,1$  балла,  $p < 0,05$ . Долгосрочные позитивные эффекты характеризовались пролонгированием ремиссии в 3 раза, а у 32,5% больных основной группы отмечалась стойкая ремиссия за время наблюдения на фоне уменьшения уровня общего IgE в 3 раза.

В Первом МГМУ им. И. М. Сеченова (Москва) 58 детей с тяжелым течением atopического дерматита получали в течение 5 дней системные глюкокортикостероиды парентерально в дозе по преднизолону 1,0–1,5 мг/кг/сут однократно внутримышечно утром [36]. В рамках комплексного лечения больные получали диетотерапию, антигистаминные препараты, Энтеросгель, наружное лечение — глюкокортикостероиды. На фоне лечения состояние улучшилось у всех больных.

В аллергологическом отделении г. Гродно УЗ «ДОКБ» (Беларусь) наблюдалось 46 детей с atopическим дерматитом в возрасте от 3 до 12 лет [37]. В основную группу вошли 32 ребенка с atopическим дерматитом, получавших в составе терапии препарат Энтеросгель в течение 2 недель в возрастной дозировке. В группе сравнения вошли 14 детей, получавших традиционную противоаллергическую терапию. Установлено, что в основной группе детей общий терапевтический эффект составил 84,5% (27 детей), из них у 65,6% пациентов (21 ребенок) отмечалось клиническое выздоровление, у 23,0% (7 детей) имело место значительное улучшение со стороны кожного процесса. Это проявилось выраженной динамикой со стороны кожного процесса, снижением индекса SCORAD более чем в 2,5 раза, а также снижением интенсивности зуда и восстановлением ночного сна. Отсутствие эффекта отмечалось у 12,5% больных (4 ребенка). Назначение препарата Энтеросгель в составе терапии привело к сокращению периода обострения в 2,0 раза (с 16 до 8 дней), снижению индекса SCORAD в 4 раза.

В исследовании на Украине в основную группу вошли 99 больных в возрасте от 4 месяцев до 14 лет, в том числе 37 (34%) — с бронхиальной астмой, 24 (24%) — с atopическим дерматитом, 12 (11%) — с рецидивирующей крапивницей и отеком Квинке, еще у 26 (35%) atopический дерматит сочетался с бронхиальной астмой [38]. Применение Энтеросгеля способствовало

более быстрой редукции дерматореспираторного синдрома: у 75% больных элементы сыпи уменьшились на 3–4-й день терапии, на 2–3-й день исчезал отек Квинке. В контрольной группе положительная динамика дерматореспираторного синдрома была менее значительной и наблюдалась только у 22% больных.

По результатам наблюдения 245 детей первого года жизни с пищевой аллергией в ФГУ НЦЗД РАМН (Москва) все дети одновременно с диетотерапией получали курсы энтеросорбентов (Энтеросгель, фильтрум, лактофильтрум) [39].

В отделениях детской и клинической дерматологии ФГБУ «ГНЦДК» Минздрава России 32 пациента в возрасте от 2 до 64 лет с атопическим дерматитом получали Энтеросгель в комбинации с наружной терапией такролимусом в форме 0,03% мази для детей и 0,1% мази для взрослых [40].

В Таджикистане с использованием Энтеросгеля комплексно пролечены 58 детей в возрасте от двух месяцев до двух лет с младенческим атопическим дерматитом [41].

В детской клинике Сибирского государственного медицинского университета в период с 2000 по 2002 год наблюдали 117 детей в возрасте от 5 месяцев до 15 лет с различными формами атопического дерматита [42]. Системная базисная терапия в периоде обострения включала энтеросорбенты (полифепан, смекту, Энтеросгель). В специальной литературе найдено множество описаний отдельных клинических случаев атопического дерматита у детей, в успешном комплексном лечении которых использовался Энтеросгель [43, 44].

Вероятно, одним из патогенетических механизмов, на которые благоприятно воздействует Энтеросгель, является нормализация микрофлоры кишечника. В Молдове у 42 детей с болезнью Гиршпрунга длительная интубация толстой кишки, рекурсивный лаваж, введение Энтеросгеля и пробиотика локально в кишечник и внутрь способствовало значительному улучшению дисбактериоза кишечника по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) [45].

В Донецком государственном медицинском университете им. М. Горького проведено клиническое исследование 67 детей обоего пола от 2-х месяцев до 1 года с расщелинами верхней губы и верхнего неба и сопутствующим атопическим дерматитом (АД) в сравнении с детьми такого же возраста с атопическим дерматитом. Отмечено достоверное повышение уровня молекул средней массы у детей раннего возраста с расщелинами верхней губы и верхнего неба в стадии ремиссии АД по сравнению с детьми без врожденной патологии ( $p < 0,05$ ). Установлены тесные корреляционные связи ( $r$  от 0,78 до 0,97) между показателями микробиоценоза кишечника и уровня молекул средней массы у детей с расщелинами верхней губы и верхнего неба на всех стадиях АД. Разработана программа оптимизации комплексного лечения и профилактики рецидивов АД у детей с расщелинами верхней губы и верхнего неба с применением гипоаллергенного режима, энтеросорбентов, витаминов, пре- и пробиотиков.

Энтеросгель назначался при дисбиозе III степени из расчета 1 г/кг массы тела в сутки (не более 5 г), 2–3 раза в день в течение 2 недель. По данным авторов, применение методики существенно повысило эффективность терапии: снизилась частота рецидивов АД у таких детей в 1,9 раза, уменьшилась тяжесть рецидивов (при сравнительном изучении индекса SCORAD) в 1,6 раза, сократилась продолжительность периода обострения АД в среднем на 8 дней [46].

### СОВРЕМЕННАЯ ЭНТЕРОСОРБЦИЯ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКИМ ДЕРМАТИТОМ

Катамнестическое наблюдение в течение 4 лет проводилось у 140 детей первого года жизни с тяжелым, среднетяжелым и легким течением атопического дерматита [47]. Всем детям при выписке из отделения даны рекомендации. Назначались курсы энтеросорбентов (Энтеросгель, диоксид кремния) в индивидуальных дозировках курсом 5–7 дней каждого месяца в течение 3–6 месяцев. Рекомендовали соблюдение диеты с исключением облигатных аллергенов (рыба, яйца, мед, шоколад, орехи). В схему индивидуальной подготовки включали энтеросорбент (Энтеросгель, диоксид кремния) в течение 5 дней. Антигистаминные препараты давали в течение 10 дней до вакцинации и 10 дней после нее, а суточную дозу делили на два приема. В схему подготовки к вакцинации ввели пробиотик. Данная схема была использована у 20 детей с атопическим дерматитом средней степени тяжести и у 7 пациентов с тяжелой формой атопического дерматита. Детям проводилась вакцинация против кори, паротита и краснухи, ревакцинация АКДС и против полиомиелита. У 3% пациентов на фоне вакцинации против кори, паротита и краснухи наблюдалось обострение кожного аллергического процесса в виде гиперемии, шелушения кожи в локтевых сгибах и подколенных ямках. Обострения кожного аллергического процесса после вакцинации детей с тяжелым и среднетяжелым атопическим дерматитом были непродолжительными, купировались назначением антигистаминных препаратов и местной терапии.

### СОЧЕТАНИЕ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА С ОСТРЫМИ КИШЕЧНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ У ДЕТЕЙ

В Центральном НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Москва) под наблюдением находились 99 детей с острой кишечной инфекцией, больных атопическим дерматитом [48]. Пациенты основной группы получали сорбенты (53 пациента — диосмектит и 46 больных — Энтеросгель). Пациенты из группы сравнения не получали энтеросорбенты (26 больных). Во всех группах пациенты получали регидратационную и диетотерапию, по показаниям — антибактериальную и пробиотикотерапию. Основной контингент составили дети первых трех лет жизни (от 83 до 89%). Применение энтеросорбентов способствовало полному прекращению диареи к пятому дню лечения у 79% детей против 58% в группе сравнения ( $0,05 < p < 0,01$ , критерий Фишера). Значимым результатом служит статистически достоверное

сокращение продолжительности симптомов эксикоза в подгруппе больных, получавших Энтеросгель, по сравнению с другими группами ( $p < 0,05$ , критерий Стьюдента).

В ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России у 75 детей в возрасте от 1 месяца до 5 лет с острыми кишечными инфекциями в сочетании с атопическим дерматитом на фоне применения различных энтеросорбентов (Энтеросгель, смектит, диоксид кремния) оценивались сроки купирования диспептических проявлений, воспалительных изменений при микроскопии кала, содержание секреторного иммуноглобулина в копрофильtrate, содержание иммуноглобулина E в сыворотке крови, кожные проявления атопического дерматита [49]. У 67% пациентов, получавших Энтеросгель, полная клиническая эффективность отмечена уже на третьи сутки от начала лечения. Наблюдалось сокращение длительности клинических проявлений атопического дерматита и достоверно более выраженное снижение концентрации IgE при выписке в группах детей, получавших в качестве энтеросорбентов Энтеросгель и диоксид кремния, в сравнении с группой пациентов, получавших диоктаэдрический смектит.

Опыт применения Энтеросгеля в комплексном лечении атопического дерматита у детей в ММА им. И. М. Сеченова (Москва) выявил также его существенное позитивное влияние на функциональное состояние желудочно-кишечного тракта: болевой синдром, метеоризм и стул нормализовались на 4–5-е сутки курсового лечения, что указывает на высокую

эффективность этого энтеросорбента. Продолжительность приема Энтеросгеля при атопическом дерматите у детей составила до 2–4-х недель и позволила в более короткие сроки купировать обострение аллергического процесса, существенно улучшить течение основного заболевания, сопутствующей патологии и предупредить формирование осложнений [50].

В остром периоде атопического дерматита с осложненным течением, особенно при наличии интоксикации, необходимость энтеросорбции с использованием Энтеросгеля объясняется сочетанием его высокой сорбирующей способности с цитопротективным действием [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенный анализ клинических данных, опубликованных в специальной литературе, показал широкое использование в практике современного энтеросорбента Энтеросгель (полиметилсилоксана полигидрат) в лечении аллергических заболеваний в России и за рубежом. При этом эффективность и безопасность применения подтверждена для уязвимых категорий пациентов (дети до 1 года, беременные женщины). Кроме того, поскольку не встречаются сообщения о серьезных побочных эффектах, можно сделать вывод, что препарат подходит и для комбинированного лечения с использованием элиминационных диет, антигистаминных препаратов, глюкокортикостероидов, вакцин и прочих лекарственных средств.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хованов А. В. Энтеросгель в дерматологии: подходы к лечению атопического дерматита // Главный врач Юга России. 2015. № 2 (43). С. 50–53.
2. Место полиметилсилоксана полигидрата в лечении гастроэнтерологических заболеваний / А. И. Павлов, А. В. Хованов, Ж. В. Фадына, А. К. Хаваншанов, А. Б. Шамес, А. А. Павлова // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 1. С. 52–56. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-1-52-56.
3. Головань Д. В. Ефективність використання гексидерму у собак за алергічного дерматиту / Наукові пошуки молоді у третьому тисячолітті: тези доповідей міжнародної студентської науково-практичної конференції «Сучасні проблеми ветеринарної медицини», 12–13 березня 2015 року. Біла Церква, 2015. С. 99–100.
4. Побережник О. Ю. Полиметилсилоксановые сорбенты в комплексном лечении больных алергодерматозами: дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1996. 139 с.
5. Куделя Л. М. Энтеросгель в комплексном лечении аллергических заболеваний / Матер. межд. симп. «Проблемы лимфологии и эндокринологии». Новосибирск, 1998. Т. 7. С. 23–25.
6. Efficiency of enterosorption in patients with chronic urticaria / S. Zenokhov, I. Sidorenko, T. Zakharzheuskaya et al. // Final Programme & Abstracts SAM. 2010. P. 47–48.
7. Bystroň J., Heller L. Článek. Použití metody enterosorbční terapie pomocí organokřemičitého sorbentu ennterosgel v komplexní léčbě alergických onemocnění // Alergie. 2010. No. 12. P. 173–178.
8. Enterosorbent Enterosgel v komplexní léčbě atopického ekzému // J. Bystro , L. Heller, I. Karlov , Z. Poláčkov // Dermatol. praxi. 2018. No. 12 (4). P. 199–203.
9. Клинико-иммунологическое и алергологическое исследование эффективности применения препарата Энтеросгель при пищевой аллергии / О. Ф. Мельников, Л. В. Забродская, М. Д. Тимченко, Т. В. Сидоренко, О. А. Наумова // Ліки України. 2011. № 3 (149). С. 70–72.
10. Mahmudov F. R., Əmrahov E. A. Toksikodermiyaların müalicəsində «Enterosgel» preparatı. «Əziz Əliyev — 120». Bakı: «Təbib» nəşriyyatı, 2017. 580 s.
11. Kasatkin M., Smirnova L., Babaskin D. Therapeutic effects of Probiotic Ointment for Atopic Dermatitis // Research Journal of Pharmacy and Technology. 2021. No. 14 (11). P. 6041–6048. DOI: 10.52711/0974-360X.2021.01050.
12. Приказ Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации от 30.05.2006 № 432 «Об утверждении стандарта медицинской помощи больным атопическим дерматитом».
13. Дерматовенерология 2010 / Под ред. А. А. Кубановой. М.: ДЭК-Пресс, 2010. 428 с. (Клинические рекомендации / Российское общество дерматовенерологов).
14. Дерматовенерология 2015: Болезни кожи. Инфекции, передаваемые половым путем. 5-е изд., перераб. и доп. М.: Деловой экспресс, 2016. 768 с. (Федеральные клинические рекомендации). ISBN 978-5-89644-123-6.
15. Приказ Министерства здравоохранения Украины от 08.05.2009 № 312 «Об утверждении клинических протоколов оказания медицинской помощи больным дерматовенерологическими заболеваниями».
16. Себекина О. В. Особенности течения крапивницы у больных с хеликобактер-ассоциированными заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. 25 с.
17. Малютин Н. Н. Мониторная очистка кишечника при аллергиях // Забайкальский медицинский журнал. 2017. № 3. С. 52–53.
18. Изучение структуры назначения лекарственных средств для лечения дерматита в ГУЗ «Пензенский областной центр специализированных видов помощи» / С. А. Ионова, Маркелова, Е. В. Фомичева, И. Я. Моисеева / Современные проблемы отечественной медико-биологической и фармацевтической промышленности. Развитие инновационного и кадрового потенциала Пензенской

- области [Электронный ресурс]: материалы I Международной научно-практической конференции, Пенза, 29–30 ноября 2011 г. Пенза: Пензенский гос. ун-т, 2011.
19. Базаев В. Т., Качмазова И. А., Тезиева З. Ю. Применение озона в комплексной терапии больных дисгидротической экземой, осложненной вторичной инфекцией // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 10. С. 24–27.
  20. Глазунова И. Б., Силина Л. В., Бобынцев И. И. Влияние даларгина на эффективность терапии атопического дерматита // *Курский научно-практический вестник «Человек и его здоровье»*. 2008. № 3. С. 22–26.
  21. Склянова Е. Ю. Опыт применения адеметионина в комплексной терапии атопического дерматита // *Лечащий врач*. 2012-06-04. <https://www.lvrach.ru/2012/05/15435436>.
  22. Імуномікробіологічні аспекти хронічної рецидивної кропив'янки та ангіоневротичного набряку / І. О. Агафонова, О. О. Ходжаєва, С. Т. Мальяренко, І. С. Волкова, К. Т. Хлизіна // *Медичні перспективи*. 2005. № 4. С. 78–81.
  23. Клинические особенности течения острой крапивницы у больных лекарственной и пищевой аллергией / Ю. Н. Чернов, Г. А. Батищева, А. М. Проскуренко, Т. Е. Котельникова // *Биомедицина*. 2011. № 4. С. 145–147.
  24. Полеско И. В. Этиопатогенетические механизмы десквамативных поражений кожи и обоснование терапии // *Лечащий врач*. 2013. № 10. С. 6–10.
  25. Оценка корреляции выраженности портальной гипертензии и концентрации кишечного эндотоксина у пациентов с алкогольной болезнью печени / А. И. Павлов, В. Э. Бакирова, А. В. Хованов, А. К. Хаваншанов, Ж. В. Фади́на, А. Б. Шамес // *Эффективная фармакотерапия*. 2020. Т. 16. № 15. С. 34–39. DOI: 10.33978/2307-3586-2020-16-15-34-39
  26. Роль еферентної терапії у лікуванні хворих на цілорічний алергічний риніт з високим вмістом важких металів в організмі / М. І. Дерев'яно, М. А. Мазепа, В. І. Попович, І. В. Бачинський, І. В. Кошель // *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2014. № 3-с. С. 52.
  27. Карпищенко С. А., Лавренова Г. В., Муратова Е. И. Современный подход к комплексному лечению аллергического ринита // *Медицинский совет*. 2018. № 20. С. 92–95.
  28. Marketing Research of the Regional Pharmaceutical Market for Enterosorbent Medicinal Drugs / Т. І. Kabakova, А. В. Goryachev, V. V. Prokopenko et al. // *Sys. Rev. Pharm.* 2020. No. 11 (7). P. 470–477.
  29. Лечебный плазмаферез в интенсивной терапии аллергических реакций у больных акушерского стационара / Т. В. Джоджуа, С. В. Чермных, Т. Н. Демина, О. Н. Долгошапко // *Информационный архив*. 2008. Т. 2. № 4. С. 123–126.
  30. Гладков С. Ф. Реализация атопии в условиях экологического неблагополучия и подходы к ее профилактике: дис. ... канд. мед. наук. Кемерово, 2017. 163 с.
  31. Программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации: методические рекомендации ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России. М., 2019. 112 с.
  32. Шамов Б. А., Маланичева Т. Г. Коррекция системной эндотоксинемии у детей с атопическим дерматитом // *Лечащий врач*. Клинические исследования. 2010. № 8. С. 108–109.
  33. Маланичева Т. Г., Зиатдинова Н. В., Денисова С. Н. Особенности течения и диетотерапии гастроинтестинальной пищевой аллергии у детей грудного возраста // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2009. № 6. С. 48–51. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://rucont.ru/efd/518000>.
  34. Маланичева Т. Г., Хаертдинова Л. А. Энтеросорбция в лечении детей, больных атопическим дерматитом, осложненным грибковой инфекцией // *Лечащий врач*. 2013. № 6. С. 87–89.
  35. Маланичева Т. Г., Закирова А. М. Эффективность энтеросорбции в терапии осложненных форм атопического дерматита у детей // *Современная медицина*. 2018. № 3 (11). С. 95–97.
  36. Лечение системными глюкокортикостероидами детей с тяжелым течением атопического дерматита / А. В. Кудрявцева, И. И. Балаболкин, Н. А. Геппе, Л. Д. Ксензова / *Матер. российский форума «Педиатрия Санкт-Петербурга: опыт, инновации, достижения»* 20–21 сентября 2010 г. СПб., 2010. С. 126–127.
  37. Парамонова Н. С., Хоха Р. Н. Оптимизация терапии детей с атопическим дерматитом. Актуальные проблемы медицины. В 2-х частях. Часть 2: Матер. ежегодной итоговой науч.-практ. конф. 27 января 2015 г. / Отв. редактор В. А. Снежицкий. Гродно: ГрГМУ, 2015. С. 102–104.
  38. Ласица О. И. Атопический марш у детей: перспективы профилактики и прогноза // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2005. № 1 (01). С. 42–46.
  39. Макарова С. Г. Современные позиции поэтапной диетотерапии при пищевой аллергии у детей грудного возраста // *Педиатрия*. 2010. Т. 89. № 4. С. 83–93.
  40. Прошутинская Д. В., Бутарева М. М., Иноятова Л. А. Новые возможности терапии атопического дерматита у детей и взрослых // *Вестник дерматологии и венерологии*. 2013. № 3. С. 78–82.
  41. Рахимова У. Х. Факторы риска, клинико-иммунологические особенности, лечение и вакцинопрофилактика детей с атопическим дерматитом в условиях жаркого климата: дис. ... канд. мед. наук. Душанбе, 2018. 120 с.
  42. Ходкевич Л. В. Структура и функции поверхностной липидной пленки кожи при атопическом дерматите у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 2003. 31 с.
  43. Атопический дерматит: младенческая фаза / В. Н. Гребенюк, Н. Ф. Заторская, С. О. Пиливская, Ф. Б. Бассе // *Клиническая дерматология и венерология*. 2018. № 1. С. 22–24.
  44. Зайнуллина О. Н., Хисматуллина З. Р., Печуров Д. В. Резистентность к терапии атопического дерматита глюкокортикостероидами: пути решения // *Вопросы практической педиатрии*. 2020. № 15 (3). С. 87–89. DOI: 10.20953/1817-7646-2020-3-87-89.
  45. Boian V. Managementul diagnostic-curativ în maladia hirschsprung la nou-născuți și sugari: teză de doctor în științe medicale. Chișinău, 2018.
  46. Грицай О. Г. Лікування і профілактика атопічного дерматиту у дітей з уродженими щілинами верхньої губи та піднебіння: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 2003.
  47. Прогнозирование состояния здоровья детей с ранними проявлениями атопического дерматита / Т. Л. Процюк, Н. И. Токарчук, Л. А. Процюк и др. // *Современная педиатрия*. 2011. № 3 (37). С. 145–148.
  48. Усенко Д. В., Горелова Е. А., Рудык А. В. Применение энтеросорбентов в лечении кишечных инфекций у детей с сопутствующим атопическим дерматитом // *Фарматека*. 2015. № 10. С. 61–65.
  49. Оптимизация терапии острых кишечных инфекций энтеросорбентами у детей на фоне атопического дерматита / Л. Ю. Зайцева, Л. В. Белоконова, И. Г. Хмелевская, В. В. Киселева, В. Я. Провоторов, Д. С. Забайрачная // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 8. С. 58.
  50. Смирнова Г. И. Энтеросорбция в лечении атопического дерматита у детей // *Лечащий врач*. 2009-01-16. <https://www.lvrach.ru/2009/01/5897256>.
  51. Смирнова Г. И. Эффективное лечение атопического дерматита у детей // *Российский педиатрический журнал*. 2012. № 5. С. 23–30.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Хованов Александр Валерьевич — кандидат медицинских наук, доцент, ООО «ТНК СИЛМА», г. Москва

# ЗНАЧЕНИЕ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ФОРМИРОВАНИИ ОТСРОЧЕННОЙ МАНИФЕСТАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Н. А. Друккер, Н. В. Палиева, Ю. А. Петров, Т. Н. Погорелова, И. Г. Арндт

**Аннотация.** Изучено влияние заболеваний беременных женщин на отсроченную манифестацию перинатального поражения центральной нервной системы у детей. Установлено, что заболевания беременной женщины обуславливают недостаточную инвазию вневорсинчатого цитотрофобласта в эндотелий сосудов плацентарного ложа эндометрия. Следствием такой ситуации является нарушение кровоснабжения

фетоплацентарного комплекса с последующим развитием гипоксии. Дефицит кислорода приводит к задержке формирования у плода ассоциативных связей, которые отвечают за клиническую реализацию того или иного дефекта.

**Ключевые слова:** белок S100 $\beta$ , внутриутробная гипоксия, новорожденные, отсроченная манифестация перинатального поражения ЦНС, фетоплацентарная недостаточность.

## THE SIGNIFICANCE OF FETOPLACENTAL INSUFFICIENCY IN THE FORMATION OF DELAYED MANIFESTATION OF PERINATAL LESIONS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN

N. A. Drukker, N. V. Palieva, Yu. A. Petrov, T. N. Pogorelova, I. G. Arndt

**Annotation.** The article presents a comparative clinical and statistical analysis of the condition of newborns from mothers with insufficient and normal levels of iodine supply. It is established that iodine deficiency in women during pregnancy is accompanied by

a high frequency of babies born with asphyxia, respiratory distress syndrome, delayed development, morphofunctional immaturity and birth trauma.

**Keywords:** S100 $\beta$  protein, intrauterine hypoxia, newborns, delayed manifestation of perinatal CNS affection, fetoplacental insufficiency.

Тенденция последних десятилетий неутешительна — возросли случаи постнатальной заболеваемости новорожденных от матерей с акушерскими осложнениями. Наиболее частой причиной является патология центральной нервной системы (ЦНС) у новорожденных детей, распространенность которой, по данным ВОЗ, достигает 80% [1–3]. В основном причиной поражения ЦНС рассматриваются перинатальные поражения головного мозга гипоксически-ишемического генеза вследствие фетоплацентарной недостаточности [4, 5].

Плацентарная недостаточность представляет собой комплекс морфофункциональных нарушений, связанных с неполноценным ремоделированием плацентарных сосудов, что приводит к расстройству плацентогенеза, ацидозу и гипоксемии плода. Последствия этого состояния для плода включают задержку внутриутробного развития, недоношенность или, к сожалению, гибель плода. В то же время известны случаи отсроченной манифестации перинатального поражения центральной нервной си-

стемы (ПП ЦНС) у новорожденных, перенесших гипоксию внутриутробно или интранатально [6–8].

Существующие методы диагностики и терапии ПП ЦНС пока не позволяют значительно изменить ситуацию по развитию их последствий для здоровья детей в последующие возрастные периоды [9–11], ввиду чего поиск новых знаний и решений по этой проблеме, способствующих пониманию развития ПП ЦНС, является довольно актуальной и важнейшей задачей, направленной на углубленное изучение механизмов формирования последствий данной патологии.

По этой причине мы склонны считать, что определенный интерес представляет состояние беременной женщины, а именно следует оценить анамнестические данные об имеющихся заболеваниях вне и во время беременности и клинико-лабораторные показатели течения настоящей беременности.

**Цель исследования:** изучить роль соматического и гинекологического анамнеза, течения беременности и родов у женщин в формиро-

вании отсроченной манифестации перинатального поражения ЦНС у их детей и оценить особенности содержания нейробелка S100 $\beta$  у этих новорожденных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Сравнительное исследование с элементами ретроспективного и проспективного анализа выполнено на базе клинических отделений Научно-исследовательского института акушерства и педиатрии ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России в период 2016–2021 гг. С целью получения искомым данным проведен анализ анамнестических и клинических характеристик 44 беременных и их новорожденных детей, которых распределили на две группы с учетом срока родоразрешения. В I группу вошли 22 беременные женщины, преждевременные роды у которых произошли в 34–36,6 недель, во II группу — 22 женщины с физиологическим ходом гестационных событий и срочными родами.

Динамическое клиническое обследование их 44 детей проведено в возрасте первых часов жизни, через 1 месяц и 3 месяца новорожденности без учета гендерности. Новорожденные были разделены на две группы: I группа (основная) — 22 новорожденных с отсроченной манифестацией ПП ЦНС и II группа (контрольная) — 22 здоровых новорожденных. У исследуемых новорожденных определялись в сыворотке крови уровни белка S100β.

Критерии включения в исследование: женщины с одноплодной беременностью в доношенном сроке и со здоровыми новорожденными (для группы контроля) и с преждевременными родами в сроке 34–36,6 недель с новорожденными с отсроченной манифестацией ПП ЦНС.

Критерии невключения: несоответствие критериям включения, отказ от участия в исследовании, врожденные пороки развития у матери и плода.

Исследование уровня белка проводилось наборами (Elecsys S100β) на автоматическом электрохемилюминесцентном анализаторе Elecsys 2010. Оценка неврологического статуса детей (нейрофизиологическая, лабораторная и инструментальная) проводилась рутинными стандартными методами.

#### Статистический анализ

Учитывая, что многие биологические характеристики не подчиняются закону нормального распределения, в качестве описательных статистик применялись процедуры, с помощью которых определялись значения медианы и интерквартильного размаха (25%, 75%). Так как в исследовании использовались малые выборки и оценка различий проводилась между двумя независимыми выборками по определенному признаку, измеренному количественно, был использован статистический U-критерий Манна — Уитни (англ. Mann — Whitney U-test). Статистическая значимость (p) показателей устанавливалась при значении меньше 0,05.

Для обработки данных использовались пакеты разрешенных прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США).

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ медико-социальных данных наблюдаемых женщин, выделенных в группы, подтвердил, что они сопоставимы по возрасту, уровню образования, социальному статусу и семейному положению. Изучение специального анамнеза не выявило каких-либо отличий в становлении и характере менструального цикла у пациенток клинических групп. Между тем, у 14 (63,63%) женщин I группы имелось первичное бесплодие на фоне эндокринных нарушений. Гинекологические заболевания присутствовали в анамнезе исследуемых обеих групп, и распределение было следующим: в I группе — 18,84% (4) и в группе сравнения — 23,81% (5).

Оценка экстрагенитальных заболеваний показала их наличие у исследуемых обеих групп. Удельный вес экстрагенитальных заболеваний в I группе беременных составил 77,27% (17), и представленность их была более разнообразной, чем у женщин контрольной группы. Особое внимание обращает на себя тот факт, что у 79,7% (18) женщин I клинической группы имелись те или иные нарушения эндокринной системы, представленные преимущественно аутоиммунным тиреоидитом, диффузным нетоксическим зобом, гипокортицизмом. Все пациентки консультированы эндокринологом и при необходимости получали гормональную терапию. Также в I группе частота заболеваний сердечно-сосудистой системы и аутоиммунных заболеваний была в 5 раз чаще, чем у женщин II группы.

Сопоставление данных, касающихся воспалительных заболеваний у пациенток I группы, позволило установить более высокий удельный вес хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, дыхательной, пищеварительной и мочевыделительной систем и более высокую частоту перенесенных оперативных вмешательств.

Как указывалось выше, преждевременные роды в I группе женщин произошли в 34–37 недель беременности. К существенным клиническим особенностям течения беременности у пациенток I группы следует отнести отсутствие разрыва плодных оболочек до развития регулярных схваток. Однако достоверные межгрупповые отличия были выявлены по частоте

встречаемости таких осложнений гестации, как угроза прерывания беременности в I триместре у 18 (81,0%), фетоплацентарная недостаточность у 16 (72,7%) и преэклампсия у 19 (86,4%), которые отсутствовали в группе сравнения.

Данные осложнения беременности явились триггерами преждевременных родов у женщин этой группы и внутриутробных гипоксически-ишемических изменений в организме плода, реализовавшихся в постнатальном периоде в форме морфофункциональных нарушений ЦНС их новорожденных.

При сравнительном анализе осложнений, возникших в родах, установлено, что основная доля их приходится на пациенток I клинической группы. Так, аномалия развития родовой деятельности имела место у 5 (22,7%) рожениц I группы. Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, акушерское кровотечение, острый дистресс плода и травмы мягких родовых путей также зарегистрированы у женщин I группы. Широкий спектр осложнений в родах указывает на то, что, помимо антенатального неблагополучия, плоды женщин I группы в ряде случаев испытывали и интранатальное страдание, которое усугубляло гипоксически-ишемическую травматизацию тканей большого мозга.

Масса тела детей при рождении у пациенток I группы была в пределах 2150–2700 г, в контрольной — 3100–3730 г. Также системная и органная незрелость новорожденных от матерей I группы в результате недоношенности и маловесности еще более дезадаптировала и снижала их компенсаторные возможности.

У детей с отсроченной манифестацией ПП ЦНС, несмотря на отсутствие клиники в раннем неонатальном периоде, регистрировались изменения на нейросонограмме (НСГ): повышение эхогенности паренхимы мозга (72,7%), повышенная пульсация сосудов (48,2%), реже — расширение и повышенная эхогенность сосудистых сплетений (18,2%). Таким образом, данные нейросонографического исследования наглядно подтверждают хроническую внутриутробную гипоксемию вследствие фетоплацентарной сосудистой редукции.

В последние годы особый интерес у исследователей вызывает участие

Уровень белка S100β в сыворотке крови детей с отсроченными проявлениями перинатального поражения ЦНС (мкг/л)

| Срок наблюдения | I группа — основная (дети с ПП ЦНС), n=22, Ме [Q1; Q3] | II группа — контрольная (здоровые дети), n=22, Ме [Q1; Q3] | p      |
|-----------------|--|--|--------|
| Первые часы     | 332,07 [329,04; 352,85]                                | 263,25 [234,36; 294,71]                                    | 0,0001 |
| 1 месяц         | 445,41 [392,00; 489,47]                                | 317,61 [298,16; 323,65]                                    | 0,0012 |
| 3 месяца        | 283,10 [276,61; 300,88]                                | 240,65 [217,79; 256,77]                                    | 0,0045 |

Примечание:  $p < 0,05$  — статистически обоснованные различия с контрольной группой.

белка S100β в различных физиологических и патологических процессах, происходящих в органах и тканях человека, прежде всего, в нейронах нервной системы. В мозге S100β продуцируется главным образом астроцитами и в зависимости от концентрации оказывает трофическое или токсическое действие на нейроны и глиальные клетки. Этот церебральный белок вовлечен в трансдукцию сигналов, структурную организацию биомембран. У больных с травматическим поражением мозга выявлен высокий уровень в крови белка S100β [12–15].

Проведенное изучение содержания белка S100β у детей с отсроченными проявлениями ПП ЦНС выявило ряд особенностей (табл. 1).

В первые часы жизни при отсутствии неврологической симптоматики уровень белка S100β в сыворотке крови был в 1,26 раза ( $p=0,0001$ ) выше по сравнению со значениями у здоровых новорожденных. При появлении неврологической симптоматики у детей в возрасте 1 месяца сохранялась эта же тенденция, превышая контрольные значения в 1,4 раза ( $p=0,0012$ ). В возрасте 3 месяцев показатели сывороточной концентрации нейроспецифического белка снижались по сравнению с исходными, однако по-прежнему были выше показателей у женщин группы контроля ( $p=0,0045$ ) (табл. 1).

Полученные нами результаты исследования концентрации белка S100β в сыворотке крови у новорож-

денных с отсроченной манифестацией ПП ЦНС при рождении и в динамике наблюдения свидетельствуют об изменениях в продукции данных биохимических субстратов, безусловно, влияющих на функционирование ЦНС, уже на доклиническом этапе заболевания. Выявленные особенности изменения изучаемых биологически активных веществ у новорожденных с отсроченной манифестацией ПП ЦНС с первых суток жизни свидетельствуют о предшествующих хронических внутриутробных изменениях в нейронах под действием гипоксии из-за развившихся фетоплацентарных нарушений при беременности [1, 5, 6].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая анамнестические данные, касающиеся заболеваний женщин и их гинекологического статуса, следует отметить, что в период формирования фетоплацентарного комплекса выявленная патология у женщины способствовала недостаточной инвазии вневорсинчатого цитотрофобласта в эндотелий сосудов плацентарной площадки эндометрия. Результатом этого процесса явилась фетоплацентарная недостаточность с развитием гипоксемии и гипоксии у плода и ее повреждающего действия на клетки мозга [4, 8].

Гипоксия — это универсальный повреждающий фактор, наносящий существенный ущерб внутриутробному развитию плода и дальнейшему неврологическому здоровью ребенка

[6, 9]. Согласно современным представлениям о возникновении гипоксических нарушений у новорожденных и детей раннего возраста, в роли ключевого момента выступают метаболические изменения, возникшие вследствие нарушения кровотока в фетоплацентарном комплексе. В первую очередь, это связано с состоянием здоровья женщины и с особенностями течения ее беременности [1, 7]. Это подтверждается и нашим исследованием. Все наблюдаемые дети с отсроченной манифестацией ПП ЦНС родились от матерей с наличием значительного количества заболеваний и осложненным течением не только беременности, но и родов, что пагубно сказалось на здоровье их детей.

Таким образом, очень важно своевременно диагностировать и проводить медикаментозную коррекцию фетоплацентарных нарушений у матери, не игнорируя их, и антенатальных гипоксических нарушений у плода с целью минимизации постнатальных нарушений. Для принятия тактически верных решений, в качестве дополнительного прогностического маркера отсроченной манифестации перинатального поражения центральной нервной системы, возможно использовать нейробелок S100β. Предлагаемый диагностический подход позволит снизить прогрессию гипоксических изменений мозга у этой группы детей, их инвалидизацию и повысить эффективность реабилитационных мероприятий.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Руководство по перинатологии: В двух томах / Под ред. Д. О. Иванова. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: ООО «Информ-Навигатор», 2019. 936 с.
2. Miller S. L., Huppi P. S., Mallard C. The consequences of fetal growth restriction on brain structure and neurodevelopmental outcome // J. Physiol. 2016. Vol. 594. P. 807–823.
3. Значение оксида азота и кахектина в патогенезе преждевременных родов / Н. А. Друккер, С. Н. Селюткина, Н. В. Ермолова, А. Л. Чикин, Н. В. Палиева // Акушерство и гинекология. 2020. № 3. С. 72–78. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.3.72-78>.
4. Ananth C. V., Friedman A. M. Ischemic placental disease and risks of perinatal mortality and morbidity and neurodevelopmental outcomes // Semin. Perinatol. 2014. Vol. 38. P. 151–158.
5. Изменение состава сложных белков в субклеточных фракциях синцитиобласта при плацентарной недостаточности / Т. Н. Погорелова, В. О. Гунько, А. А. Никашина, Н. В. Палиева, Л. В. Каушанская, А. С. Дегтярева // Вопросы биологической медицины и фармацевтической химии. 2021. Т. 24 (1). С. 38–42. DOI: 10.29296/25877313-2021-01-06.

6. Giussani D. A. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms // J. Physiol. 2016. Vol. 594. P. 1215–1230.
7. Петров Ю. А. Здоровье семьи — здоровье нации. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинская книга, 2020. 320 с.
8. Нарушение регуляции редокс-процессов в плаценте при ее дисфункции / Т.Н. Погорелова, В.О. Гунько, А.А. Никашина, Н.В. Палиева, И.А. Аллилуев, А.В. Ларичкин // Проблемы репродукции. 2019. Т. 25 (6). С. 112–118. <https://doi.org/10.17116/repro201925061112>.
9. The extent of intrauterine growth restriction determines the severity of cerebral injury and neurobehavioural deficits in rodents / С. А. Ruff, S. D. Faulkner, P. Rumajogee, S. Beldick, W. Foltz, J. Corrigan, et al. // PLoS ONE. 2017. Vol. 12. P. e0184653.
10. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact / A. Malhotra, B. J. Allison, M. Castillo-Melendez, G. Jenkin, G. R. Polglase, S. L. Miller // Front Endocrinol (Lausanne). 2019. Vol. 10. P. 55. DOI:10.3389/fendo.2019.00055.
11. Биомаркеры повреждения головного мозга у новорожденных / А.М. Приходько, А.Р. Киртбая, А.Ю. Романов, О.Р. Баев // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2018. Т. 7 (1). С. 70–76.
12. Luo Q., Pin T., Dai L., et al. The Role of S100 Protein at 24 Hours of Postnatal Age as Early Indicator of Brain Damage and Prognostic Parameter of Perinatal Asphyxia // Glob. Pediatr. Health. 2019. Vol. 6. P. 1–7. DOI:10.1177/2333794X19833729.
13. Gahm C., Beharier O. S100β: Potential Biomarker for CNS Insult and Injury. In: Preedy V., Patel V. (eds) General Methods in Biomarker Research and their Applications. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications // Springer, Dordrecht. 2015. [https://doi.org/10.1007/978-94-007-7696-8\\_5](https://doi.org/10.1007/978-94-007-7696-8_5).
14. Задворнов А.А., Голомидов А.В., Григорьев Е.В. Биомаркеры перинатального поражения центральной нервной системы // Неонатология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 47–57.
15. Donato R., Cannon B. R., Sorci G., et al. Functions of S100 proteins // Curr. Mol. Med. 2013. Vol. 13 (1). P. 24–57.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Друккер Нина Александровна — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник педиатрического отдела, e-mail: n.drukker@yandex.ru. ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1605-6354>.

Палиева Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 2, e-mail: nat-paliova@yandex.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0003-2278-5198>.

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 2, e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-2348-8809>.

Погорелова Татьяна Николаевна — доктор биологических наук, профессор, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела, e-mail: tnp.rniip@yandex.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-0400-0652>.

Арднт Игорь Геннадиевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2, e-mail: arndtigor@yandex.ru, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-8100-6241>.

УДК 616.441-008.6

# СТРУКТУРА НИЗКОРОСЛОСТИ У ДЕТЕЙ АСТРАХАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Г.Р. Сагитова, А.А. Антонова, Н.Ю. Никулина, М.В. Столыпина

**Аннотация.** В статье изучены гендерные особенности задержки роста детей и сопутствующая патология. Исследование проводилось на базе ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н. Н. Силищевой» в отделении эндокринологии. Всего обследован 91 ребенок. В числе первично обследованных по поводу задержки роста детей на первом месте пациенты с конституциональ-

ными задержками (53,8%), на втором — дети с подозрением на СТГ-дефицит, которым требовалось подтверждение диагноза в федеральных клиниках (22%). На третьем месте — больные с задержкой роста смешанного генеза (16,5%).

**Ключевые слова:** дети, низкорослость, задержка роста, эндокринные заболевания.

## THE STRUCTURE OF STUNNING IN CHILDREN OF THE ASTRAKHAN REGION

G. R. Sagitova, A. A. Antonova, N. Yu. Nikulina, M. V. Stolypina

**Annotation.** The article studied the gender characteristics of growth retardation, concomitant pathology. The study was conducted on the basis of the CSTO named after N. N. Silishcheva in the Department of Endocrinology. A total of 91 children were examined. Among those initially examined for growth retardation in

children, in the first place were patients with constitutional delays (53,8%), in the second place were children with suspected growth hormone deficiency, who required confirmation of the diagnosis in federal clinics (22%). In the third place were patients with growth retardation of mixed genesis (16,5%).

**Keywords:** children, short stature, growth retardation, endocrine diseases.

**З**аболеваемость эндокринной системы имеет особую актуальность на современном этапе [1]. Многие эндокринные и неэндокринные заболевания сопровождаются задержкой роста. Структура вариантов задержки роста неоднородна, поэтому и изучение закономерностей развития данной патологии имеет значение при со-

вершенствовании специализированной помощи детям [2, 3, 4, 5, 6, 7].

**Цель исследования:** изучить современную структуру задержки роста у детей в Астраханской области по данным эндокринологического отделения ГБУЗ АО «Областная детская клиническая больница имени Н.Н. Силищевой».

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н. Н. Силищевой» в отделении эндокринологии. Всего обследован 91 ребенок (за период с 2017 по 2019 гг.), из них 89 с основным диагнозом «задержка роста», двое — с сопутствующим диагнозом.

С целью оценки функции и структуры щитовидной железы все пациенты были обследованы по стандартной методике, включающей сбор анамнестических данных; оценку антропометрических показателей; лабораторное определение уровня ИФР-1, гормонов щитовидной железы и половых гормонов, УЗИ щитовидной железы, органов малого таза, яичек; рентгенографию кистей рук для определения костного возраста, МРТ головного мозга при подозрении на СТГ-дефицит.

В комплекс обследования с целью исключения метаболических расстройств, а также других нарушений было включено биохимическое исследование крови: общий билирубин, общий белок, тимоловая проба, АСТ, АЛТ, креатинин, мочевины, глюкоза, липидный спектр: ЛПВП, ЛПНП, триглицериды,  $\beta$ -липопротеиды, холестерин, общий анализ крови, общий анализ мочи, УЗИ органов брюшной полости.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первично поступивших детей было 54 человека (59,3%): 40 мальчиков (74,1%) и 14 девочек (25,9%): повторно — 37 человек (40,7%).

В группу обследованных вошло 64 мальчика (70,4%) и 27 (29,6%) девочек. По возрасту дети распределились следующим образом: от 3 до 7 лет — 18,7% (17 человек), от 7 до 12 лет — 35,2% (32 человека) и от 12 до 18 лет — 46,1% (42 человека) (таблица 1).

Таблица 1

Распределение больных в зависимости от возраста и пола

| Возраст / пол | Мальчики   | Девочки    |
|---------------|------------|------------|
| До 3 лет      | -          | -          |
| 3–7 лет       | 11 (12,1%) | 6 (6,6%)   |
| 7–12 лет      | 21 (23,1%) | 11 (12,1%) |
| 12–18 лет     | 32 (35,2%) | 10 (10,9%) |
| Всего         | 64 (70,4%) | 27 (29,6%) |

Среди пациентов преобладали дети подросткового возраста (46,1%), у детей до 3 лет низкорослость не выявлялась, на долю детей препубертатного возраста пришлось 35,2%. В процентном отношении мальчиков было больше (70%), чем девочек (30%).

Первично поступившие дети распределились по возрасту следующим образом: 4–5 лет — 9,4%, 6–10 лет — 30,2%, 11–17 лет — 60,4%.

Дети с низкорослостью, проживающие в городе Астрахани, составили 41 человек (45,05%), соответственно, в районах Астраханской области 47 человек (51,65%), иногороднее население составило 3 человека (3,3%).

При исследовании семейного анамнеза выявлено:

- у 60,4% детей имелся отягощенный анамнез по низким параметрам роста у родителей и других родственников,

- низкий рост у матери (10 перцентиль и ниже или рост 149–158 см) регистрировался в анамнезе у 28,3% детей с низкорослостью,
- низкий рост у отца (156–167 см) регистрировался у 30,2% детей.

Таким образом, преобладали дети, у которых был отягощенный анамнез по поводу низкого роста у обоих родителей. Данный факт свидетельствует о преобладании пациентов с конституциональной задержкой роста и включении детей в группу риска по данному заболеванию из семей, где оба или один из родителей низкого роста.

По нозологическим формам больные распределились следующим образом:

- конституциональная задержка роста — 49 человек (53,8%),
- подозрение на СТГ-дефицит — 20 (22%),
- задержка роста смешанного генеза — 15 (16,5%),
- СТГ-дефицит — 4 (4,4%),
- синдром Шерешевского — Тернера — 2 (2%),
- задержка роста на фоне гипохондроплазии — 1 (1%).

Таким образом, в структуре низкорослости у детей по данным эндокринологического отделения преобладает конституциональная задержка роста.

Помимо отставания физического развития, у детей отмечаются изменения костного возраста. Нами была проведена оценка состояния костного возраста у детей. Данные выявили отличия среди детей мужского и женского пола. Среди мальчиков преобладала задержка роста более 2-х лет (31,9%), в то время как у девочек костный возраст соответствовал паспортному возрасту (19,8%) (табл. 2).

У большинства детей костный возраст отстает на 2 года и более, что требует дополнительного обследования для уточнения эндокринной причины задержки роста. Далее следуют дети с костным возрастом, соответствующим паспортному возрасту, и с отставанием до 2 лет, что свидетельствует о конституциональной и не-эндокринной причине задержки роста. Реже встречается опережение костного возраста, что требует исключения патологии функции надпочечников и исключения преждевременного полового развития.

Проведено исследование показателей SDS роста среди детей, госпитализированных впервые. Параметры роста детей на момент госпитализации:

- рост ниже -2 SDS (-2,3–2,9 SDS) отмечался у 20 детей (37,7%),
- рост ниже -3 SDS (-3,06–3,9 SDS) регистрировался у 4 детей (7,5%),
- рост ниже -4 SDS (-4–4,9 SDS) — у 2-х детей (3,7%).

При оценке SDS роста детей выявлено, что у мальчиков, как и у девочек, чаще всего наблюдается -2 SDS. Таким образом, преобладание детей с показателем -2 SDS свидетельствует о том, что причина задержки роста носит неэндокринный анамнез и чаще встречается у детей с конституциональной/семейной задержкой роста.

Исследование сопутствующей соматической патологии показало:

- у 13,2% детей имеет место задержка психического, интеллектуального и речевого развития. Психические

Сравнительная оценка состояния костного возраста у детей

| Костный возраст           | Мальчики   | Девочки    | Итого      |
|---------------------------|------------|------------|------------|
| Соответствует паспортному | 12 (13,2%) | 18 (19,8%) | 30 (33%)   |
| Отставание до 2-х лет     | 22 (24,2%) | 2 (2,2%)   | 24 (26,4%) |
| Отставание более 2-х лет  | 29 (31,9%) | 6 (6,6%)   | 35 (38,5%) |
| Опережает паспортный      | 1 (1,1%)   | 1 (1,1%)   | 2 (2,2%)   |

нарушения или интеллектуальный дефицит сопутствуют низкорослости на фоне хромосомной патологии;

- у 7,5% детей с низкорослостью выявлены анатомические изменения со стороны сердца — малые аномалии развития (дополнительная хорда левого желудочка) и врожденный порок сердца (открытый артериальный проток, дефект межпредсердной перегородки), дилатационная кардиомиопатия с недостаточностью митрального клапана. Можно рассматривать как эндокринно-независимый вариант задержки роста со стороны поражения сердечно-сосудистой системы;
- у 11,3% детей выявлена патология мочевыделительной системы: вторично сморщенная почка, нефроптоз, гипоплазия почки, дисметаболическая нефропатия. Можно рассматривать как эндокринно-независимый вариант задержки роста с поражением почек;
- у 11,3% детей выявлена патология щитовидной железы: гипотиреоз, хронический аутоиммунный тиреоидит. Можно рассматривать как эндокринно-зависимый вариант задержки роста по типу дефицита тиреоидных гормонов;
- у 2% детей имелась анемия. Можно рассматривать как эндокринно-независимый вариант задержки роста с приобретенным хроническим заболеванием;
- у 1 ребенка был выявлен несахарный диабет.

При анализе медико-социальных факторов риска в группе детей с низкорослостью патология беременности и родов у матерей отмечалась в 13,2%, чаще всего это табакокурение, алкоголизм, сифилис, анемия, «пожилой» возраст матери к моменту рождения ребенка, преждевременные роды на 32–35 неделе, фетальный алкогольный синдром, туберкулез.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В числе детей, первично обследованных по поводу задержки роста, на первом месте находились пациенты с конституциональными задержками (53,8%), на втором — дети с подозрением на СТГ-дефицит, которым требовалось подтверждение диагноза в федеральных клиниках (22%), на третьем месте — больные с задержкой роста смешанного генеза (16,5%). Среди пациентов преобладают мальчики — более чем в 2,5 раза. Максимально пациенты выявляются в периоде пубертата. При исследовании костного возраста у 38,5% пациентов выявляется отставание костного возраста более чем на 2 года, причем среди них преобладают мальчики (31,9%). На долю девочек приходится 6,6%. Именно эти пациенты требуют более тщательного обследования, так как в основе задержки роста у них лежат эндокринно-зависимые причины (СТГ-дефицит, гипотиреоз, гипогонадизм).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Маусымбаева А. М. Причины заболевания щитовидной железы среди учащихся // Молодой ученый. 2013. № 4 (51). С. 656–659.
2. Сагитова Г. Р., Никулина Н. Ю. Клинические ситуации задержки роста у детей в практике участкового педиатра // Международный научно-исследовательский журнал. 2021. № 9 (111). Ч. 2. С. 69–73.
3. Петеркова В. А. Гипофизарная карликовость: диагностика и лечение // Педиатрия. 2009. Т. 87. № 2. С. 104–110.
4. Касаткина Э. П. Идиопатическая низкорослость: нозологическая структура, терминология, возможности терапии // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55. № 4. С. 54–56.
5. Frindik J., Kemp S., Hunold J. Near adult heights after growth hormone treatment in patients with idiopathic short stature or idiopathic growth hormone deficiency // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 16. No. 3. P. 607–612.
6. Этиологическая и возрастно-половая структура низкорослости у детей и подростков в Ставропольском крае / Р. А. Атанесян, Л. Я. Климов, Т. А. Углова, Е. И. Андреева, Г. А. Санеева // Практическая медицина. 2014. № 9 (85). С. 135–139.
7. Атанесян Р. А. Нозологическая структура низкорослости у детей и подростков в Ставропольском крае // Медико-фармацевтический журнал. 2010. № 12 (1). С. 29–32.

### АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России (Астраханский ГМУ)  
Сагитова Гульнара Рафиковна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования.  
Антонова Алена Анатольевна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей гигиены, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования, e-mail: fduescn-2010@mail.ru.  
Никулина Надежда Юрьевна — заведующая отделением эндокринологии ГБУЗ АО «ОДКБ им. Н. Н. Силищевой», г. Астрахань, ассистент кафедры госпитальной педиатрии с курсом последипломного образования Астраханского ГМУ.  
Столыпина Марина Владимировна — заведующая педиатрическим отделением ГБУЗ АО «ДГП № 4», г. Астрахань.

# МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛОТКИ НА ФОНЕ ОДОНТОГЕННОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА

Е. М. Трубушкина, И. В. Кошель, А. П. Куценко, А. А. Долгалев, Е. М. Бойко, У. Б. Эдишерашвили

**Аннотация.** В статье представлены результаты диагностики и лечения хронического катарального фарингита на фоне хронического одонтогенного гайморита. Всего под наблюдением было 76 жителей Ставропольского края с хроническим фарингитом и одонтогенным гайморитом, которые находились на обследовании и лечении в Ставропольской краевой клинической больнице. Результаты исследования показали, что хронические воспалительные заболевания околоносовых

пазух — частая причина возникновения заболеваний глотки. Авторы подчеркивают, что одонтогенные гаймориты не поддаются консервативному лечению и характеризуются как длительно протекающие заболевания. Лечение таких пациентов эффективно только при комплексной диагностике и совместных действиях лор-врача и стоматолога.

**Ключевые слова:** хронический фарингит, одонтогенный верхнечелюстной синусит, диагностика, лечение.

## MULTIDISCIPLINARY APPROACH TO THE TREATMENT OF CHRONIC PHARYNGEAL DISEASES AGAINST THE BACKGROUND OF ODONTOGENIC MAXILLARY SINUSITIS

*E. M. Trubushkina, I. V. Koshelev, A. P. Kutsenko, A. A. Dolgalev, E. M. Boyko, U. B. Edisherashvili*

**Annotation.** The article presents the results of diagnosis and treatment of chronic catarrhal pharyngitis against the background of chronic odontogenic sinusitis. In total, 76 residents of the Stavropol Territory with chronic pharyngitis and odontogenic sinusitis were under observation, who were examined and treated at the Stavropol Regional Clinical Hospital. The results of the study

showed that chronic inflammatory diseases of the paranasal sinuses are a common cause of pharyngeal diseases. The authors emphasize that odontogenic sinusitis does not respond to conservative treatment and is characterized as a long-term disease. Treatment of such patients is effective only with a comprehensive diagnosis and joint actions of an ENT doctor and a dentist.

**Keywords:** chronic pharyngitis, odontogenic maxillary sinusitis, diagnosis, treatment.

Одними из самых распространенных в патологии лор-органов являются хронические воспалительные заболевания глотки [1, 5, 16].

По статистике, до 30% больных, обратившихся за помощью к врачам оториноларингологам, терапевтам, педиатрам, врачам общей практики, отмечают фарингеальные жалобы, а каждый человек в среднем 2–3 раза в год испытывает боль или неприятные ощущения в глотке [4, 7]. Поэтому данная проблема до сих пор остается актуальной и социально значимой.

По поводу определения хронического фарингита в публикациях консенсус отсутствует. Некоторые авторы считают, что хронический фарингит — это воспаление слизистой оболочки задней стенки глотки, развивающееся как следствие острого воспаления при неадекватном лечении или неустранимых этиологических факторах [3].

Но по зарубежным оценкам только 1–2% острых воспалений глотки прогрессируют и приводят к рецидивирующим или хроническим заболеваниям. В большинстве случаев острый

фарингит возникает при острой респираторной вирусной инфекции и не требует никакого специального лечения, так как проходит самостоятельно за несколько дней, поэтому трудно представить, чтобы острый процесс в ротоглотке переходил в хронический [2, 14].

Ряд авторов определяет хронический фарингит как длительное воспаление слизистой оболочки глотки, характеризующееся при гипертрофическом фарингите гиперемией, утолщением задней и боковых стенок, язычка, нередко — наличием скудного слизистого отделяемого на поверхности задней стенки глотки, гиперплазией лимфаденоидной ткани (гранул на задней стенке глотки и боковых валиков, расположенных за задними небными дужками). При суб- и атрофическом фарингите слизистая оболочка глотки выглядит истонченной, сухой. На поверхности задней стенки глотки часто видны подсыхающая слизь, корки [11].

Необходимо отметить, что классификация хронического фарингита по характеру изменения слизистой оболочки задней стенки глотки, которая предполагает простую (катараль-

ную), гипертрофическую (гранулезную), атрофическую и смешанную формы, основана не на гистологическом исследовании, а лишь на визуальном субъективном мнении врача. Кроме того, она не дает понимания причины развития фарингита и тем более не определяет способы лечения [13].

Причины развития хронического фарингита довольно разнообразны, и особое место среди них занимают заболевания полости носа, околоносовых пазух [8, 10]. Несмотря на это, зачастую лор-врачи проводят длительное безуспешное лечение хронических воспалительных заболеваний глотки, не установив истинной причины данной патологии, которая может быть обусловлена, в том числе, кариозным процессом, пародонтитом, низким уровнем гигиены полости рта [6, 9, 12].

Хронический воспалительный процесс в околоносовых пазухах, как правило, способствует развитию хронического фарингита. Кроме болей в горле пациентов с хроническим фарингитом беспокоят першение или дискомфорт в горле, а также стекание гнойного отделяемого по задней

стенке глотки (постназальный синдром — «postnasal drip»), постоянное покашливание. В глотке сосредоточены рецепторы, которые обладают высокой чувствительностью к различным эндо- и экзогенным воздействиям. Однако независимо от типа воздействия в ответ развивается воспалительный процесс [2, 7].

Важное место в патологии полости носа и околоносовых пазух занимают одонтогенные гаймориты. Взаимосвязь с заболеваниями зубочелюстной системы, склонность к затяжному течению и неэффективность консервативного лечения выделяют их среди других патологий придаточных пазух носа [8].

Системных исследований о возможной патологической взаимосвязи между хроническими фарингитами и одонтогенными гайморитами ранее не проводилось.

**Цель исследования:** провести анализ эффективности диагностики и лечения хронического фарингита на фоне одонтогенного гайморита.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего под наблюдением находилось 76 пациентов обоего пола в возрасте от 28 до 66 лет, жителей г. Ставрополя и Ставропольского края, с диагнозом «хронический одонтогенный верхнечелюстной синусит», которые проходили обследование и лечение в лор-отделении Ставропольской краевой клинической больницы с 2017 по 2021 гг.

Все пациенты предъявляли жалобы на затруднение носового дыхания, периодическое гнойное отделяемое из полости носа, зачастую с неприятным запахом, болезненные ощущения в области щек, отек мягких тканей лица, боли в зубах. При тщательной детализации жалоб выявлялись симптомы хронического воспалительного заболевания слизистой оболочки задней стенки глотки: першение в горле, боль или дискомфорт в области глотки, покашливание. Характер жалоб и их выраженность зависели от длительности заболевания, возраста больного, его профессии, окружающего эмоционального фона, что в дальнейшем учитывалось при обследовании и лечении.

Из анамнеза известно, что всем пациентам на амбулаторном этапе длительно и безуспешно назначали многократные курсы местного

и общего противовоспалительного и антибактериального лечения горла у лор-врачей по месту жительства. Кроме этого, некоторым пациентам неоднократно проводили пункции верхнечелюстных пазух, но при этом ни одному из них не была рекомендована консультация у врача-стоматолога.

Обследование включало эндоскопический осмотр лор-органов с помощью эндоскопов с углом зрения 0 и 70 градусов, рентгенографию придаточных пазух носа, по показаниям — КТ с захватом полости носа и околоносовых пазух. Все больные были проконсультированы стоматологом с проведением необходимого комплекса диагностических мероприятий: осмотр полости рта с оценкой уровня гигиены и детальным анализом полученных индексов, а также КЛКТ с захватом полости носа и околоносовых пазух.

При осмотре лор-органов у всех пациентов отмечали патологические изменения слизистой оболочки глотки в виде гиперемии, отека; выявлено стекание гнойного отделяемого из носоглотки.

При эндоскопии полости носа наблюдали гиперемию слизистой оболочки, небольшое количество гнойного отделяемого, чаще всего, с одной стороны. Пальпация передней стенки верхнечелюстной пазухи умеренно болезненна на стороне заболевания. В полости рта по переходной складке верхней челюсти на стороне патологического процесса определяли выбухание слизистой оболочки, болезненное при пальпации, и при этом выявляли заболевания твердых тканей зубов, отек слизистой альвеолярного отростка верхней челюсти. При проведении лучевых методов исследования околоносовых пазух у всех пациентов определяли одно- или двустороннее снижение пневматизации верхнечелюстной пазухи. У некоторых пациентов в просвете пазухи выявляли инородное тело в проекции верхушек корней зубов.

Всем пациентам была рекомендована консультация стоматолога. В результате установлено, что у 42% больных полость рта не санирована. При анализе результатов КЛКТ-исследования более чем в 97% случаев были выявлены изменения: отмечалось присутствие

пломбировочного материала за пределами корневых каналов зубов, наличие мицетом, изменения слизистой дна верхнечелюстной пазухи или наличие очагов деструкции костной ткани в периапикальных тканях боковой группы зубов верхней челюсти.

По результатам проведенного комплексного обследования всем пациентам поставлен диагноз: «хронический катаральный фарингит на фоне хронического одонтогенного верхнечелюстного синусита». На основании полученных данных всем пациентам проведено комплексное лечение верхнечелюстного синуса и санация полости рта.

Лечебные мероприятия по поводу одонтогенного верхнечелюстного синусита проводили стационарно в условиях лор-отделения Ставропольской краевой клинической больницы. В условиях эндотрахеального наркоза всем пациентам выполняли эндоскопическую гайморотомию с расширением естественного соустья [1]. При последующем осмотре гайморовой пазухи у 52 пациентов выявляли инородное тело (пломбировочный материал), у 21 пациента выявляли мицетомы и измененную слизистую, у 3 пациентов обнаружили сообщение нижней стенки гайморовой пазухи с полостью рта. В дальнейшем инородное тело, мицетомы и патологически измененные нежизнеспособные участки слизистой оболочки пазухи удаляли. Проводили пластику свища как со стороны гайморовой пазухи, так и со стороны полости рта. Полость носа тампонируют, в пазуху вводили дренаж. Во время операции делали посев на микрофлору и чувствительность на антибиотики. На основании лабораторных тестов назначали соответствующее лечение. Удаление тампонов осуществляли на 1–2 сутки после оперативного вмешательства. Срок пребывания пациентов в лор-отделении варьировал от 7 до 10 суток и был обусловлен индивидуальными особенностями пациентов.

Специальной терапии хронического фарингита пациентам не проводили.

Одновременно всем пациентам проводили профессиональное снятие зубных отложений и санацию полости рта (пломбирование кариозных полостей, удаление корней зубов, замену ортопедических конструкций).

Пациентам после проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий у стоматолога рекомендовали соблюдать правила гигиены полости рта: чистку зубов 2 раза в день фторсодержащей зубной пастой с применением зубной щетки средней степени жесткости, посещение стоматолога 1–2 раза в год.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Через 1 месяц у всех пациентов на фоне лечения патологического процесса в околоносовых пазухах, связанного с заболеванием зубов, отмечался регресс неприятных ощущений в глотке. При проведении контрольного эндоскопического осмотра лор-органов

определялось полное купирование воспалительных явлений в полости носа и гайморовых пазухах, нормализация структуры слизистой оболочки глотки. Важно отметить, что при этом специальную терапию хронических воспалительных заболеваний глотки пациентам не проводили.

На контрольной рентгенографии придаточных пазух носа была выявлена нормальная воздушность околоносовых пазух, что говорит об отсутствии воспалительных явлений в гайморовых пазухах и полости носа.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, воспалительные заболевания полости носа и около-

носовых пазух являются одной из частых причин развития хронического фарингита. Одонтогенные гаймориты выделяются среди них как длительно протекающие и не поддающиеся консервативному лечению; кроме того, они способствуют возникновению хронических воспалительных заболеваний глотки. Тактика ведения таких пациентов эффективна только при комплексной диагностике и лечении данной патологии, и при взаимодействии лор-врача и стоматолога. Своевременное выявление и хирургическое лечение одонтогенного гайморита с санацией полости рта приводит к положительному результату лечения данной категории больных.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Показания и эффективность использования различных хирургических вмешательств при лечении больных с одонтогенным гайморитом, вызванным выведением пломбировочного материала в верхнечелюстной синус / Л.А. Григорьянц, С.В. Сирак, Р.С. Зекерьяев, К.Э. Арутюнян // *Стоматология*. 2007. Т. 86. № 3. С. 42–46.
2. Косяков С.Я., Анготоева И.Б., Исамов А.Н. Неинфекционные причины хронического фарингита // *Медицинский Совет*. 2018. № 20. С. 112–115.
3. Лопатин А.С. Лечение острого и хронического фарингита // *РМЖ*. 2001. № 16. С. 694.
4. Никифорова Г.Н., Волкова К.В. Новые возможности терапии воспалительных заболеваний глотки // *Consilium Medicum*. 2015. № 17 (11). С. 103–107.
5. Носуля Е.В. Диагностика и лечение заболеваний глотки: Учеб. пособие. М: Аванпорт, 2014. С. 19.
6. Рубцова Н.Г., Сирак С.В., Сирак А.Г. Индивидуальная гигиена полости рта и микроскопическая оценка структуры щетинок зубных щеток при их ежедневном использовании // *Эндодонтия Today*. 2013. № 3. С. 68–72.
7. Важные нюансы воспалительного процесса в ротоглотке и выбор тактики оптимального лечения / Е. Л. Савлевич, Н. Э. Дорошенко, И. С. Славинская, С. Э. Фариков // *Медицинский Совет*. 2017. № 16. С. 48–54.
8. Диагностика, лечение и профилактика верхнечелюстного синусита, возникающего после эндодонтических вмешательств / С.В. Сирак, А.А. Слетов, М.В. Локтионова, В.В. Локтионов, Е.В. Соколова // *Пародонтология*. 2008. № 3. С. 14–18.
9. Сирак А.Г., Сирак С.В. Профилактика кариеса зубов и воспалительных заболеваний пародонта с использованием зубных эликсиров // *Современные проблемы науки и образования*. 2013. № 4. С. 110.
10. Стоматологическая заболеваемость детского населения Ставропольского края до и после внедрения программы профилактики / С.В. Сирак, И.А. Шаповалова, Е.М. Максимова, С.Н. Пригодин // *Стоматология детского возраста и профилактика*. 2009. Т. 8. № 1. С. 64–66.
11. Соболев В.П., Карпова О.Ю., Артамонова П.С. Новые возможности лечения воспалительных заболеваний глотки // *Consilium Medicum*. 2018. № 20 (11). С. 30–32.
12. Степанова Ю.Е. Современные методы диагностики заболеваний гортани // *Доктор. Ру*. 2009. № 5 (48). С. 31–34.
13. Шевчик Е.А., Никифорова Г.Н., Биданова Д.В. Топическая терапия воспалительных заболеваний глотки // *Медицинский совет*. 2016. № 18. С. 121–123.
14. The rational clinical examination. Does this patient have strep throat? / M.N. Ebell, M.A. Smith, H.C. Barry, K. Ives, M. Carey // *JAMA*. 2000. No. 284 (22). P. 2912–2918.
15. Complex, three-dimensional reconstruction of critical size defects following delayed implant placement using stem cell-containing subepithelial connective tissue graft and allogenic human bone blocks for horizontal alveolar bone augmentation: a case report as proof of clinical study principles / Dr. W. D. Grimm, Dr. M. Plöger, Dr. I. Schau, Dr. M. A. Vukovic, E. Shchetinin, A. B. Akkalaev, R. A. Avanesian, S. V. Sirak // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2014. Т. 9. № 2 (34). С. 131–133.
16. Renner B., Mueller C. A., Shepard A. Environmental and non-infectious factors in the aetiology of pharyngitis (sore throat) // *Inflamm. Res*. 2012. No. 61 (10). P. 1041–1052.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» МЗ РФ (СтГМУ)

Трубушкина Екатерина Михайловна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии, пластической хирургии с курсом ДПО, e-mail: paramon.83@mail.ru.

Кошель Иван Владимирович — доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии, пластической хирургии с курсом ДПО, e-mail: koshel1979@mail.ru.

Куценко Антон Павлович — заочный аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, e-mail: kutsenko126@gmail.com.

Долгалев Александр Александрович — доктор медицинских наук, доцент, начальник центра инноваций и трансфера технологий, профессор кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии СтГМУ; профессор кафедры клинической стоматологии с курсом ХС и ЧЛХ Пятигорского медико-фармацевтического института — филиал Волгоградского государственного медицинского университета, г. Ставрополь, e-mail: dolgalev@dolgalev.pro, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6352-6750>.

Бойко Евгений Михайлович — кандидат медицинских наук, преподаватель Ессентукского филиала СтГМУ, e-mail: evgedentzub@yandex.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1827-8487>.

Эдишерашвили Ушанги Бесикович — заочный аспирант кафедры стоматологии общей практики и детской стоматологии, e-mail: ushangi.master@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1711-1415>.

# COVID-19 У ЛЮДЕЙ, ЖИВУЩИХ С ВИЧ, НА ЮГЕ РОССИИ В 2021 ГОДУ

А. А. Рындич, А. Н. Матузкова, Т. И. Твердохлебова, А. Г. Суладзе, Я. Е. Бондарева, В. А. Сулыз

**Аннотация.** В статье представлен анализ распространенности новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Авторами проведено изучение эпидемиологических аспектов COVID-19 среди людей, живущих с ВИЧ на территории юга России на основании данных 15 территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД Южного и Северо-Кавказского федеральных округов Российской Федерации. Показано, что в эпидемический процесс COVID-19 вовлечены различные категории граждан, в том числе больные ВИЧ-инфекцией. Максимальное

количество случаев COVID-19 зарегистрировано у больных ВИЧ-инфекцией, состоящих на диспансерном учете в Краснодарском крае, Республике Крым, г. Севастополь и Ставропольском крае. Для снижения заболеваемости COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией необходимо активно проводить рекомендованные Роспотребнадзором меры неспецифической и специфической профилактики новой коронавирусной инфекции.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, COVID-19, эпидемическая ситуация, люди, живущие с ВИЧ.

## COVID-19 IN PEOPLE LIVING WITH HIV IN SOUTHERN RUSSIA IN 2021

A. A. Ryndich, A. N. Matuzkova, T. I. Tverdokhlebova, A. G. Suladze, Ya. E. Bondareva, V. A. Sulyz

**Annotation.** The article presents an analysis of the prevalence of COVID-19 in patients with HIV infection. The authors studied the epidemiological aspects of a new coronavirus infection (COVID-19) among people living with HIV in the South of Russia based on data from 15 territorial centers for the prevention and control of AIDS in the Southern and North Caucasian Federal Districts of the Russian Federation. It is shown that various categories of citizens, including

those with HIV infection, are involved in the COVID-19 epidemic process. The maximum number of cases of COVID-19 was registered in patients with HIV infection registered in the dispensary in the Krasnodar Territory, the Republic of Crimea, the city of Sevastopol and the Stavropol Territory. To reduce the incidence of COVID-19 in patients with HIV infection, it is necessary to actively implement the measures recommended by Rosпотребнадзор for non-specific and specific prevention of a new coronavirus infection.

**Keywords:** HIV infection, COVID-19, epidemic situation, people living with HIV.

В настоящее время заболеваемость COVID-19 остается высокой как во всем мире, так и в Российской Федерации. Число зарегистрированных случаев заражения коронавирусом в мире 18.02.2022 г. достигло 419 683 838, о чем свидетельствуют данные американского университета Джона Хопкинса. С начала распространения SARS-CoV-2 в мире после заражения COVID-19 скончались 5 850 127 человек. По данным оперативного штаба с начала пандемии COVID-19 в России выявлено 15 020 573 заболевших COVID-19, скончались от этого заболевания 343 957 человек. Необходимо учитывать, что в мире развиваются 2 признанные пандемии, вызванные распространением коронавируса SARS-CoV-2 и ВИЧ [1]. В эпидемический процесс COVID-19 и ВИЧ-инфекции вовлечены различные возрастные группы и категории граждан, одна из них — люди, живущие с ВИЧ (ЛЖВ), для которых COVID-19 может представлять особую опасность [2]. Эти инфекции связаны с поражением, в первую очередь, иммунной системы. ЛЖВ, с одной стороны, подвергаются атаке сразу двух вирусов, а с другой, многие из них на момент заражения SARS-CoV-2 получают антиретровирусную терапию (АРТ).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен эпидемиологический анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией и COVID-19 в 2021 г. на территории юга России. Исследование проведено на основании данных 15 территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД Южного и Северо-Кавказского федеральных округов (ЮФО и СКФО) Российской Федерации. Статистическая обработка данных выполнена с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На 31.12.2021 г. на юге России было зарегистрировано 73 562 больных ВИЧ-инфекцией. Показатель пораженности составил 278,1 на 100 тыс. населения. На отдельных территориях отмечается превышение среднее окружного показателя. К таким регионам в Южном федеральном округе относятся Республика Крым (632,1 на 100 тыс. населения), город федерального значения Севастополь (494,1 на 100 тыс. населения), Волгоградская область (443,5 на 100 тыс. населения), Ростовская область (335,0 на 100 тыс. населения) и Краснодарский край (317,7 на 100 тыс. населения); в СКФО — Ставропольский край (201,1 на 100 тыс. населения) и Республика Северная Осетия — Алания (183,7 на 100 тыс. населения). В республиках Калмыкия и Дагестан, Чеченской Республике этот показатель, напротив, более чем в три раза ниже (68,9; 77,8; 90,6 на 100 тыс. населения соответственно).

В 2021 г. количество новых случаев ВИЧ-инфекции среди населения ЮФО и СКФО составило 6 780 человек, что выше, чем в 2020 г. (6 311 чел.). При анализе динамики годовых показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечено, что на юге России с 1998 года общая тенденция развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции совпадает с общероссийской, но характеризуется меньшей интенсивностью. Показатели заболеваемости за 2020 и 2021 годы составляли соответственно 23,9 и 25,6 в расчете на 100 тыс. населения, оставаясь значительно ниже среднероссийского уровня (48,7 на 100 тыс. населения). В 2021 году по сравнению с 2020 годом произошло увеличение показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией практически на всех территориях юга России (на 7,1%), за исключением Республики Адыгея, Ставропольского края и Карачаево-Черкесской Республики. Такая тенденция

к росту показателя заболеваемости ВИЧ-инфекцией отмечена в Республиках Калмыкия (в 2,7 раза), Дагестан (на 34,6%), Крым (на 24,2%) и Северная Осетия — Алания (12,8%). Стоит отметить, что при одинаковой тенденции развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в ЮФО и СКФО более высокие показатели заболеваемости выявлялись на территории ЮФО. Данное различие между заболеваемостью в субъектах Российской Федерации на юге можно объяснить региональными особенностями, такими как географическое расположение (удаленность отдельных регионов от крупных очагов ВИЧ-инфекции), миграционные процессы, широкое развитие туризма, различия в этнокультурных традициях, а также демографическими различиями на окружном уровне (более низкая плотность населения в СКФО по сравнению с ЮФО) [3, 4].

В период с 2020 г. по 2021 годы больные ВИЧ-инфекцией оказались затронуты пандемией COVID-19 [5–7]. По данным территориальных центров по профилактике и борьбе со СПИД в ЮФО и СКФО в целом на 31.12.2021 г. было зарегистрировано 1768 случаев заболевания COVID-19 среди ЛЖВ (24,0 случая на 1000 больных ВИЧ-инфекцией) (рис. 1).

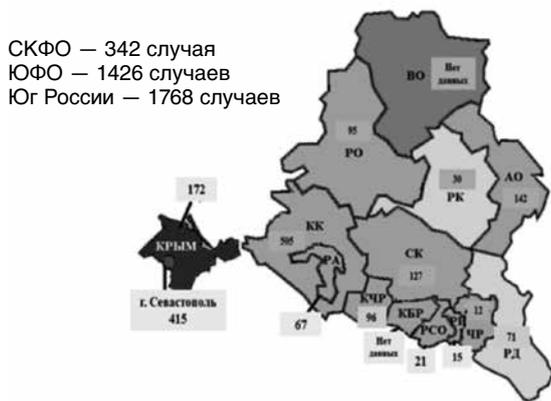


Рис. 1. Количество зарегистрированных на юге России случаев COVID-19 среди ЛЖВ (по состоянию на 31.12.2021).

Максимальное количество заболевших новой коронавирусной инфекцией на территориях ЮФО зарегистрировано в Краснодарском крае (28,6%), в г. Севастополе

(23,5%) и Республике Крым (9,7%), в СКФО — в Ставропольском крае (7,2%). На всех перечисленных территориях, где регистрируется наиболее высокое количество случаев COVID-19 среди ЛЖВ, отмечается, соответственно, повышенный уровень пораженности ВИЧ-инфекцией (в Краснодарском крае — 317,7 на 100 тысяч населения, в городе федерального значения Севастополь — 494,1 на 100 тыс. населения, в Республике Крым — 632,1 на 100 тыс. населения, в Ставропольском крае — 201,1 на 100 тыс. населения). Это позволяет предположить, что ЛЖВ подвержены риску заражения COVID-19 в равной степени, как и люди без ВИЧ (рис. 2).



Рис. 2. Территориальное распределение выявленных случаев COVID-19 среди ЛЖВ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатель распространенности COVID-19 на юге России в 2021 г. среди ЛЖВ составил 24,0 случая на 1000 человек, что в 7,1 раза выше аналогичного показателя за 2020 г. (3,4 случая на 1000 человек). Установлено, что наиболее вовлеченными в эпидемический процесс оказались Краснодарский край, Республика Крым, г. Севастополь и Ставропольский край. На данных территориях также наблюдается высокий уровень пораженности населения ВИЧ-инфекцией — от 201,1 до 632,1 на 100 тыс. населения, то есть эпидемическое распространение COVID-19 происходит на фоне продолжающейся эпидемии ВИЧ-инфекции. В этой связи для снижения заболеваемости COVID-19 у больных ВИЧ-инфекцией необходимо активно проводить рекомендованные Роспотребнадзором меры неспецифической и специфической профилактики новой коронавирусной инфекции.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Покровский В.В. Коронавирус против вируса иммунодефицита человека или Хищник против Чужого // Эпидемиология и Инфекционные Болезни. Актуальные вопросы. 2020. № 10 (3). С. 7–16. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/epidem.2020.10.3.7-16>.
2. BHIVA, DAIG, EACS, GESIDA & Polish Scientific AIDS Society Statement on risk of COVID-19 for people living with HIV (PLWH).
3. Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Самарском регионе / О. В. Борисова, Е. С. Гасилина, О. В. Агафонова, Д. Н. Аристова, Е. П. Еременко // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2017. № 9 (4). С. 72–78.
4. Тенденции и факторы развития эпидемического процесса ВИЧ-инфекции на юге России / А. А. Рындич, А. Г. Сухова, А. Г. Суладзе, Т. И. Твердохлебова, Д. В. Воронцов // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2019. № 11 (2). С. 48–57.
5. Co-infection of SARS-CoV-2 and HIV in a patient in Wuhan city, China / F. Zhu, Y. Cao, S. Xu, M. Zhou // J. Med. Virol. 2020. Vol. 92. P. 529–530.
6. HIV-1 did not contribute to the 2019-nCoV genome / C. Xiao, X. Li, S. Liu, Y. Sang, Shou-Jiang Gao, F. Gaob // Emerg. Microbes Infect. 2020. Vol. 9. No. 1. P. 378–381.
7. The Burden of COVID-19 in People Living with HIV: A Syndemic Perspective / S. Shiao, K. D. Krause, P. Valera, S. Swaminathan, P. N. Halkitis // IDS Behav. 2020. Vol. 24, No. 8. P. 2244–2249.

## АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Федеральное бюджетное учреждение науки «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора

Рындич Антонина Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией Южного окружного центра по борьбе со СПИД, e-mail: [hivrost@mail.ru](mailto:hivrost@mail.ru), ORCID: 0000-0002-9568-7794.

Матузкова Анна Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-инфекционист Южного окружного центра по борьбе со СПИД, e-mail: [hivrost@mail.ru](mailto:hivrost@mail.ru), ORCID: 0000-0002-5980-3436.

Твердохлебова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, директор, e-mail: [rostovniimp@rniimp.ru](mailto:rostovniimp@rniimp.ru), ORCID: 0000-0002-3912-0291.

Суладзе Александр Георгиевич — кандидат медицинских наук, главный врач, e-mail: [hivrost@mail.ru](mailto:hivrost@mail.ru), ORCID: 0000-0002-9051-1220.

Бондарева Яна Евгеньевна — врач-эпидемиолог отдела эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией Южного окружного центра по борьбе со СПИД, e-mail: [hivrost@mail.ru](mailto:hivrost@mail.ru).

Сулыз Валентина Анатольевна — врач-эпидемиолог отдела эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией Южного окружного центра по борьбе со СПИД, e-mail: [hivrost@mail.ru](mailto:hivrost@mail.ru).

**МЕДИЦИНСКИЕ ГАЗЫ  
ЧИСТЫЕ ПОМЕЩЕНИЯ  
МЕДОБОРУДОВАНИЕ  
ЦИФРОВАЯ КЛИНИКА**

**ПРОЕКТИРОВАНИЕ  
ПРОИЗВОДСТВО  
ПОСТАВКА  
ОБСЛУЖИВАНИЕ**

### ОБЪЕКТЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ "ПОД КЛЮЧ"

**MEDICAL TECHNOLOGIES** – группа компаний, объединенных единой миссией – создание качественных продуктов в сфере проектирования, производства, монтажа систем медицинских газов, строительства и комплексного оснащения объектов здравоохранения, а также строительство и модернизация чистых помещений «под ключ» во всех отраслях, где требуется внедрение зон с особой чистой средой.



#### С НАМИ ВЫГОДНО РАБОТАТЬ

- Собственное производство с коротким логистическим "плечом".
- Склад готовой продукции.
- Проектирование систем медицинского газоснабжения и комплексное проектирование чистых помещений.
- Технологический партнер холдинга "ШВАБЕ".
- Более **70** моделей изделий систем медицинских газов.
- Более **740** заказчиков, сотрудничающих с компанией.
- Более **330** укомплектованных учреждений в мире.
- Международные и российские сертификаты качества и технического соответствия на всю продукцию: **ISO 9001:2015, ISO 13485:2012, ГОСТ Р и ТУ.**
- Расширенная гарантия, обслуживание и техническая поддержка в режиме "нон-стоп".



#### ОТ СОЗДАНИЯ ПРОЕКТА ДО СДАЧИ ОБЪЕКТА

 129366, Россия, г. Москва,  
проспект Мира, д. 176  
 [www.medical-t.ru](http://www.medical-t.ru)

 +7 495 260 19 85  
 8 800 500 93 86  
 [info@medical-t.ru](mailto:info@medical-t.ru)

### МИКРОДРЕНАЖИ АНТИГЛАУКОМАТОЗНЫЕ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЕ

Из гидрофильного структурно-стабилизированного биodeградируемого коллагена.

4 варианта исполнения (прямоугольник, трапеция, треугольник, стержень) позволяют формировать интра- и увеосклеральные пути оттока при различных технологиях непроникающей и проникающей глубокой склерэктомии.

Обеспечивают дозированную фильтрацию

Предотвращают послеоперационное рубцевание

Удобные в применении



### КЕРАТОПРОТЕКТОР КОЛЛАГЕНОВЫЙ АППЛИКОЛЛ

Пленка коллагеновая роговичная растворимая полусферической формы.

Для лечения повреждений и заболеваний роговицы.

Способствует адаптации краев раны, обеспечивает защиту от воздействия внешней среды, пролонгирует терапевтическое действие лекарственных средств при сочетанном применении.



### ГЕЛЬ КОЛЛАГЕНОВЫЙ РОГОВИЧНЫЙ АППЛИКОЛЛ

Гель стерильный, во флаконах-капельницах, оптимизирует регенерацию поврежденного эпителия и стромы роговицы, способствует восстановлению светооптических свойств.

Ваш незаменимый помощник в комплексной терапии повреждений и заболеваний роговицы. *Не имеет аналогов!*



## МАТЕРИАЛЫ ДЛЯ СКЛЕРОПЛАСТИКИ

### СКЛЕРОПЛАНТ

5 вариантов формы пластинок из перикарда КРС во флаконах с консервантом (50° –70° этанол) или с физраствором (0,9% натрия хлорид)



### СКЛЕРОПЛАНТ М

Пластинки в трех вариантах изготовления из структурно-модифицированного перикарда КРС с улучшенными механическими свойствами. В полимерной упаковке без консерванта.



### КОЛЛАПЛАНТ

Материал для укрепления склеры глаза Коллаплант. Суспензия коллагена в шприце с канюлей для введения в теноново пространство.



Комфорт хирургу – эффективность пациенту.

## АЭЛТИС-синхро-02 «Яровит»



Виды электродов для электростимуляции



Электrolазерный электрод, применяемый с презервативом



## АМВЛ-01 «Яровит»



На фото - муляж



### АЭЛТИС-синхро-02 «Яровит»

- многочастотная объёмная электрическая стимуляция мышц малого таза по двум независимым каналам. Воздействующие электрические токи: СМТ, нейроподобные, гальванические, биполярные.
- 4 вида лазера: синий, красный, два диапазона инфракрасного лазера, включая мощный ИК2-лазер (до 500 мВт), с комплектом оптических внутривполостных насадок.
- магнитная зеркальная насадка 50 мТл на наконечник излучателя ИК1-лазера. Виды воздействия синхронизированы по пульсовой волне кровотока в области предстательной железы с применением датчика пульса.

### АМВЛ-01 «Яровит»

- автоматически регулируемое разрежение воздуха в колбе в виде пневмоимпульсов различной длительности и разрежения (от -0,15 до -0,4 кгс/кв.см) по разработанным программам;
- излучение красного (0,65 мкм) диапазона светодиодной матрицы, помещённой на колбу (плотность мощности светового излучения - не менее 3 мВт/кв.см);
- в компьютерную программу интегрированы аудио - и фотоматериалы эротического характера, а также - аппаратная голосовая поддержка действий врача



выносной пульт управления

Два аппарата с управлением от одного компьютера

## Урофлоуметр УФМ-01 «Яровит»

### ПРЕДНАЗНАЧЕН

для измерения и регистрации параметров мочеиспускания: объёма, максимальной и средней скоростей, времени до максимальной скорости, времени течения, времени опорожнения

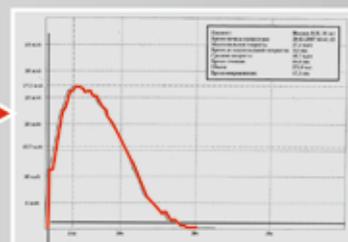
- удобство и простота пользования;
- печать графика и результатов измерения в формате А4, А5;
- точность измерения объёма (не хуже) 0,1мл;
- возможность совмещения на экране всех графиков пациента в течение курса лечения;
- работа в представленной комплектации или в составе аппаратно-программного комплекса «Яровит» (т.е. с аппаратами АЭЛТИС-синхро-02 «Яровит» и АМВЛ-01 «Яровит»)



В комплекте поставки - сменные картонные и пластмассовые воронки

Для мужчин и женщин

Для мужчин

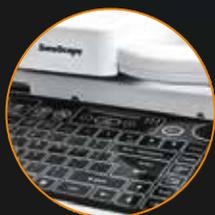


Распечатка урофлоуграммы



ВИДЕОЭНДОСКОПИЧЕСКАЯ СИСТЕМА FULL HD

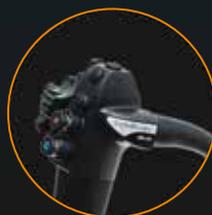
# HD-500



КЛАВИАТУРА И  
ТРЕКБОЛ



USB И ВСТРОЕННЫЙ  
ЖЕСТКИЙ ДИСК



ПОДКЛЮЧЕНИЕ ГАСТРО-  
И КОЛОНОСКОПА



ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЙ  
КАНАЛ

Видеоэндоскопическая система SonoScape HD-500 с двумя эндоскопами **64 000\$**

**ПРОГРАММА ПРИОБРЕТЕНИЯ**

- ЛИЗИНГ
- АРЕНДА
- РАССРОЧКА
- ФИКСАЦИЯ КУРСА РУБЛЯ

**НАШИ КООРДИНАТЫ**

Информ. поддержка: +7 800 555-85-68;

E-mail: info@endomarket.ru;

Сайт: www.endomarket.ru

